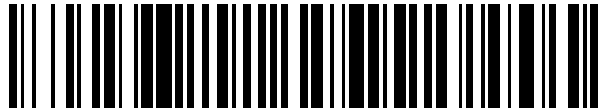


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 430 210**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2008 E 08865603 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2235012**

54 Título: **Derivados de 4-aminopirimidina como antagonistas del receptor de histamina H4**

30 Prioridad:

21.12.2007 EP 07382006

26.02.2008 US 31534

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

19.11.2013

73 Titular/es:

PALAU PHARMA, S.A. (100.0%)

Av. Cami Reial 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans, Barcelona, ES

72 Inventor/es:

CARCELLER GONZÁLEZ, ELENA;

MEDINA FUENTES, EVA MARÍA;

SOLIVA SOLIVA, ROBERT;

VIRGILI BERNADÓ, MARINA y

MARTÍ VIA, JOSEP

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 430 210 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 4-aminopirimidina como antagonistas del receptor de histamina H₄.

5 Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a una nueva serie de derivados de 4-aminopirimidina, a procedimientos para prepararlas, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, así como a su uso en terapia.

10 Antecedentes de la invención

La histamina es uno de los mediadores más potentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata. Aunque los efectos de la histamina sobre la contracción de células de músculo liso, la permeabilidad vascular y la secreción de ácido gástrico son bien conocidos, sus efectos sobre el sistema inmunitario se están empezando a desvelar solo ahora.

15 Hace pocos años, se clonó un receptor de histamina novedoso, que se llamó H₄, por varios grupos de investigación trabajando independientemente (Oda T y col., *J. Biol. Chem.* 2000, 275: 36781-6; Nguyen T. y col., *Mol. Pharmacol.* 2001, 59: 427-33). Como los otros miembros de su familia, es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) que contiene 7 segmentos transmembrana. Sin embargo, el receptor H₄ tiene baja homología con los otros tres receptores de histamina (Oda T y col.); es notable que comparte solo un 35 % de homología con el receptor H₃. Mientras que la expresión del receptor H₃ está limitada a células del sistema nervioso central, la expresión del receptor H₄ se ha observado principalmente en células de linaje hematopoyético, en particular eosinófilos, mastocitos, basófilos, células dendríticas y linfocitos T (Oda T y col). El hecho de que el receptor H₄ esté altamente distribuido en células del sistema inmunitario sugiere la implicación de este receptor en respuestas inmunoinflamatorias. Además, esta hipótesis se refuerza por el hecho de que su expresión génica pueda regularse por estímulos inflamatorios tales como interferón, TNF- α e IL-6. No obstante, el receptor H₄ se expresa también en otros tipos de células tales como células sinoviales humanas obtenidas de pacientes que padecen artritis reumatoide (Wojtecka-Lukasik E y col., *Ann. Rheum. Dis.* 2006, 65 (supl. II): 129; Ikawa Y y col., *Biol. Pharm. Bull.* 2005, 28: 2016-8) y osteoartritis (Grzybowska-Kowalczyk A y col., "European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting", Florencia, Italia, 2007, P-11) y en el tracto intestinal humano (Sander LE y col., *Gut* 2006, 55: 498-504). Se ha reseñado también un aumento en la expresión del receptor H₄ en tejido de pólipo nasal en comparación con la mucosa nasal de personas sanas (Jókúti A y col., *Cell. Biol. Int.* 2007,31: 1367-70).

Estudios recientes con ligandos específicos del receptor H₄ han ayudado a delimitar las propiedades farmacológicas de este receptor. Estos estudios han probado que varias respuestas inducidas por histamina en eosinófilos, tales como quimiotactismo, cambio conformacional y regulación positiva de CD11b y CD54 están mediadas específicamente por el receptor H₄ (Ling P. y col., *Br. J. Pharmacol.* 2004, 142: 161-71; Buckland KF y col., *Br. J. Pharmacol.* 2003, 140: 1117-27). En células dendríticas, se ha mostrado que el receptor H₄ afecta a la maduración, producción de citocinas y migración de estas células (Jelinek I y col, "1st Join Meeting of European National Societies of Immunology"; París, Francia, 2006, PA-1255). Además, se ha estudiado el papel del receptor H₄ en mastocitos. Aunque la activación del receptor H₄ no induce la desgranulación de mastocitos, se liberan histamina y otros mediadores proinflamatorios; además, se ha mostrado que el receptor H₄ media el quimiotactismo y movilización de calcio de los mastocitos (Hofstra CL y col, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 305: 1212-21). Con respecto a los linfocitos T, se ha mostrado que la activación del receptor H₄ induce la migración de linfocitos T y atrae preferentemente una población de linfocitos T con fenotipo y función supresores/reguladores (Morgan RK y col., "American Thoracic Society Conference", San Diego, EE.UU., 2006, P-536), así como regula la activación de linfocitos T CD4+ (Dunford PJ y col., *J. Immunol.* 2006, 176: 7062-70). En cuanto al intestino, la distribución del receptor H₄ sugiere que puede tener un papel en el control del peristaltismo y la secreción de ácido gástrico (Morini G y col., "European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting", Florencia, Italia, 2007, OR-10).

50 Las diversas funciones del receptor H₄ observadas en eosinófilos, mastocitos y linfocitos T sugieren que este receptor puede desempeñar un papel importante en la respuesta inmunoinflamatoria. De hecho, los antagonistas del receptor H₄ han mostrado actividad *in vivo* en modelos de peritonitis en murino (Thurmond RL y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 309: 404-13), pleuresía (Takeshita K y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003, 307: 10728) y arañazos (Bell JK y col., *Br. J. Pharmacol.* 2004, 142: 374-80). Además, los antagonistas del receptor H₄ han demostrado actividad *in vivo* en modelos experimentales de asma alérgica (Dunford PJ y col., 2006), enfermedad inflamatoria intestinal (Varga C y col., *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 522: 130-8), prurito (Dunford PJ y col., *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 119: 176-83), dermatitis atópica (Cowden JM y col., *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119 (1): S239 (Abs 935), "American Academy of Allergy, Asthma and Immunology 2007 AAAAI Annual Meeting", San Diego, EE.UU.), inflamación ocular (Zampeli E y col., "European Histamine Research Society XXXVI Annual Meeting", Florencia, Italia, 2007, OR-36), edema e hiperalgesia (Coruzzi G y col., *Eur. J. Pharmacol.* 2007, 563: 240-4) y dolor neuropático (Cowart MD y col., *J. Med. Chem.* 2008; 51(20): 6547-57).

Se espera por lo tanto que los antagonistas del receptor H₄ puedan ser útiles para el tratamiento de enfermedades alérgicas, inmunitarias e inflamatorias y dolor.

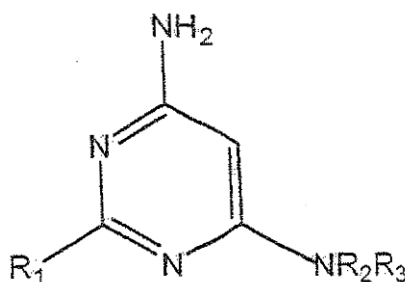
65 Por consiguiente, sería deseable proporcionar compuestos novedosos que tuvieran actividad antagonista del receptor H₄ y que fueran buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos preferidos deberían unirse fuertemente al

5

receptor H₄ de histamina, mostrando poca afinidad por los demás receptores. Además de unirse a receptores H₄, los compuestos deberían exhibir una buena actividad farmacológica en modelos patológicos *in vivo*. Además, los compuestos deberían alcanzar el tejido u órgano diana cuando se administraran por la vía de administración elegida y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Además, no deberían ser tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios.

Descripción de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

10

en la que

R₁ representa:

15

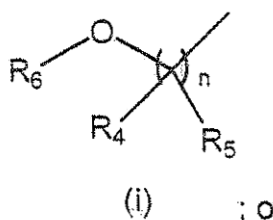
- (1) alquilo C₁₋₈;
- (2) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆;
- (3) arilalquilo C₁₋₆;

20

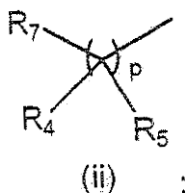
en los que en los grupos (1) a (3) cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y arilo;

25

- (4) un grupo de fórmula (i)



- (5) un grupo de fórmula (ii):



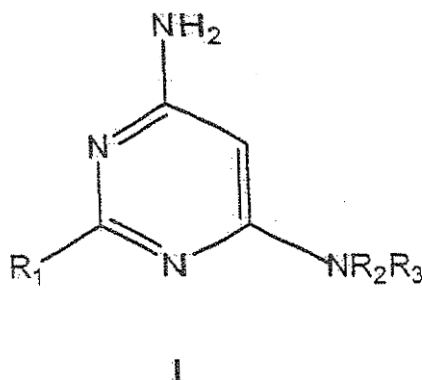
30

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y NR_aR_b, a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b o contenga 1 átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b;

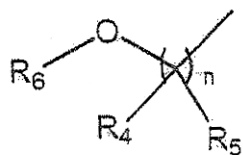
35

o R₂ representa H o alquilo C₁₋₄ y R₃ representa azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₄;

- R_a representa H o alquilo C_{1-4} ;
- 5 R_b representa H o alquilo C_{1-4} ;
- o R_a y R_b forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ;
- 10 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-4} , y adicionalmente uno de los grupos R_4 o R_5 puede representar arilo o cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-6} , y adicionalmente dos grupos R_4 y R_5 en un mismo átomo de C pueden estar unidos entre sí formando con dicho átomo de C un grupo cicloalquilo C_{3-8} ;
- 15 R_6 representa un grupo seleccionado de alquilo C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-6} y arilo C_{0-4} , en los que cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C_{3-8} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno y arilo;
- 20 R_7 representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de O y que no contiene ningún otro heteroátomo adicional, en el que dicho anillo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en el que R_7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} y halógeno;
- n representa 1, 2 o 3;
- 25 p representa 0, 1 o 2; y
- arilo representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno, alcoxilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , halogenoalcoxilo C_{1-4} , ciano y amino.
- 30 La presente invención se refiere también a las sales y solvatos de los compuestos de fórmula I.
- Algunos compuestos de fórmula I pueden tener centros quirales que pueden dar lugar a diversos estereoisómeros. La presente invención se refiere a cada uno de estos estereoisómeros y también a mezclas de los mismos.
- 35 Los compuestos de fórmula I muestran alta afinidad por el receptor de histamina H_4 . Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I

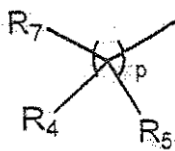


- en la que
- 40 R_1 representa:
- (1) alquilo C_{1-8} ;
- (2) cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-6} ;
- 45 (3) arilalquilo C_{1-6} ;
- en los que en los grupos (1) a (3) cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C_{3-8} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno y arilo;
- 50 (4) un grupo de fórmula (i):



(i) ; o

(5) un grupo de fórmula (ii):



(ii) ;

5 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} y NR_aR_b , a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b , o contenga 1 átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b ;

10 o R_2 representa H o alquilo C_{1-4} y R_3 representa azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ;

15 R_a representa H o alquilo C_{1-4} ;

R_b representa H o alquilo C_{1-4} ;

20 o R_a y R_b forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo azetidínico, pirrolidínico, piperidínico o azepánico que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ;

25 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de H y alquilo C_{1-4} , y adicionalmente uno de los grupos R_4 o R_5 puede representar arilo o cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-6} , y adicionalmente dos grupos R_4 y R_5 en el mismo átomo de C pueden estar unidos entre sí formando con dicho átomo de C un grupo cicloalquilo C_{3-8} ;

30 R_6 representa un grupo seleccionado de alquilo C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-6} y arilalquilo C_{0-4} , en los que cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C_{3-8} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno y arilo;

35 R_7 representa un anillo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de O y no contiene ningún otro heteroátomo adicional, en el que dicho anillo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en el que R_7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} y halógeno;

40 n representa 1, 2 o 3;

p representa 0, 1 o 2; y

45 arilo representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno, alcoxilo C_{1-4} , halogenoalquilo C_{1-4} , halogenoalcoxilo C_{1-4} , ciano y amino;

para uso en terapia.

50 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de histamina H_4 .

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria, o dolor.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria. Más preferiblemente, la enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria se selecciona de enfermedades respiratorias, enfermedades oculares, enfermedades cutáneas, enfermedades intestinales inflamatorias, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus cutáneo, lupus sistémico eritematoso y rechazo de trasplante. Aún más preferiblemente, la enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria se selecciona de asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinoconjuntivitis alérgica, ojo seco, cataratas, dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica), psoriasis, urticaria, prurito, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus cutáneo, lupus sistémico eritematoso y rechazo de trasplante.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor. Más preferiblemente, el dolor se selecciona de dolor inflamatorio, hiperalgesia inflamatoria, hiperalgesia, dolor postquirúrgico, migraña, dolor por cáncer, dolor visceral, dolor por osteoartritis y dolor neuropático.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de histamina H₄.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria o dolor.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria. Más preferiblemente, la enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria se selecciona de enfermedades respiratorias, enfermedades oculares, enfermedades cutáneas, enfermedades intestinales inflamatorias, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus cutáneo, lupus sistémico eritematoso y rechazo de trasplante. Aún más preferiblemente, la enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria se selecciona de asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinoconjuntivitis alérgica, ojo seco, cataratas, dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica), psoriasis, urticaria, prurito, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus cutáneo, lupus sistémico eritematoso y rechazo de trasplante.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento del dolor. Más preferiblemente, el dolor se selecciona de dolor inflamatorio, hiperalgesia inflamatoria, hiperalgesia, dolor postquirúrgico, migraña, dolor por cáncer, dolor visceral, dolor por osteoartritis y dolor neuropático.

40 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de histamina H₄.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de una enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria o dolor.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de una enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria. Más preferiblemente, la enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria se selecciona de enfermedades respiratorias, enfermedades oculares, enfermedades cutáneas, enfermedades intestinales inflamatorias, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus cutáneo, lupus sistémico eritematoso y rechazo de trasplante. Aún más preferiblemente, la enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria se selecciona de asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinoconjuntivitis alérgica, ojo seco, cataratas, dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica), psoriasis, urticaria, prurito, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus cutáneo, lupus sistémico eritematoso y rechazo de trasplante.

50 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento del dolor. Más preferiblemente, el dolor se selecciona de dolor inflamatorio, hiperalgesia inflamatoria, hiperalgesia, dolor postquirúrgico, migraña, dolor por cáncer, dolor visceral, dolor por osteoartritis y dolor neuropático.

60 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de histamina H₄ en un sujeto necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

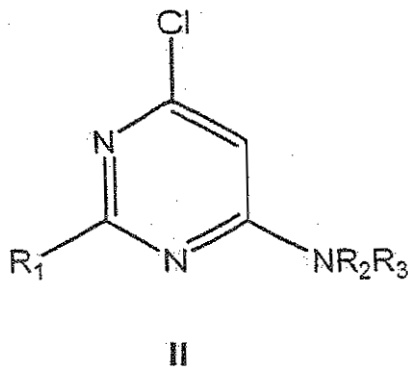
65 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria en un sujeto necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de una enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria en un sujeto necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferiblemente, la enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria se selecciona de enfermedades respiratorias, enfermedades oculares, enfermedades cutáneas, enfermedades intestinales inflamatorias, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus cutáneo, lupus sistémico eritematoso y rechazo de trasplante. Aún más preferiblemente, la enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria se selecciona de asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinoconjuntivitis alérgica, ojo seco, cataratas, dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica), psoriasis, urticaria, prurito, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus cutáneo, lupus sistémico eritematoso y rechazo de trasplante.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento del dolor en un sujeto necesitado del mismo, especialmente un ser humano, que comprende administrar a dicho sujeto un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Más preferiblemente, el dolor se selecciona de dolor inflamatorio, hiperalgesia inflamatoria, hiperalgesia, dolor postquirúrgico, migraña, dolor por cáncer, dolor visceral, dolor por osteoartritis y dolor neuropático.

20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se define anteriormente, que comprende:

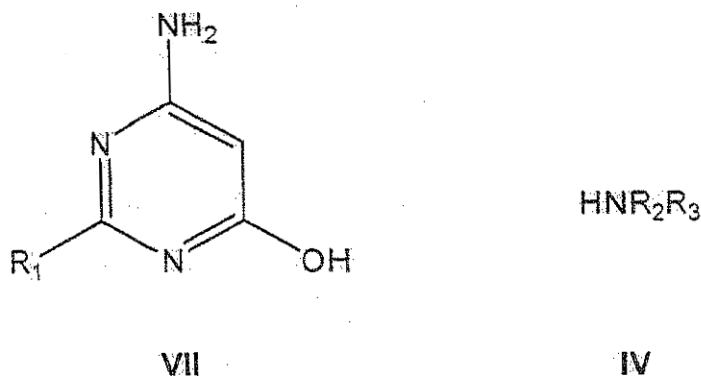
- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con amoníaco o un equivalente de amoníaco



25 en la que

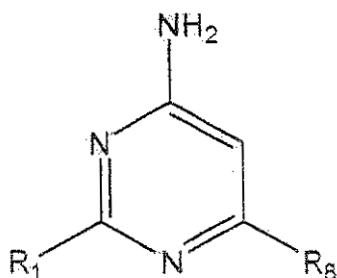
R₁, R₂ y R₃ tienen el significado descrito anteriormente; o

- (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula IV (o una forma aminoprottegida del mismo)



30 en la que R₁, R₂ y R₃ tienen el significado descrito anteriormente, seguido si es necesario por la retirada de cualquier grupo protector que pueda estar presente; o

- 35 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIIB con un compuesto de fórmula IV (o una forma con aminoprottegida del mismo)



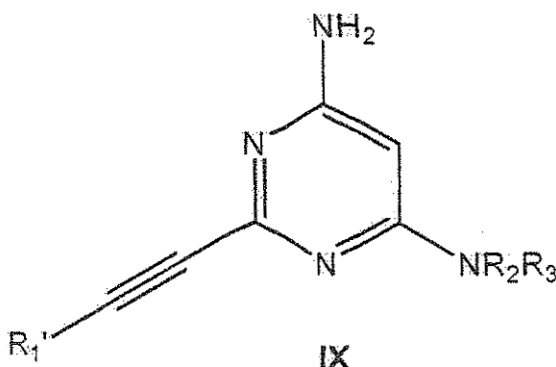
VIIB



IV

en la que R_8 representa un grupo saliente y R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado descrito anteriormente, seguido si es necesario por la retirada de cualquier grupo protector que pueda estar presente; o

- 5 (d) cuando en un compuesto de fórmula I R_1 representa $R_1'\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, tratar un compuesto de fórmula IX con un agente reductor



IX

- 10 en la que R_1' representa alquilo C_{1-6} o cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-4} o arilalquilo C_{0-4} , en los que cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C_{3-8} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno y arilo, o R_1' representa un grupo de fórmula (i) en la que n representa 2 y R_4 y R_5 representan H, o un grupo de fórmula (ii) en la que p representa 2 y R_4 y R_5 representan H; y R_2 y R_3 tienen el significado descrito anteriormente, o

- 15 (e) transformar un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I en una o varias etapas.

- 20 En las definiciones anteriores, el término C_{x-y} hace referencia a una cadena alquilo lineal o ramificada saturada que contiene de x a y átomos de carbono. Por tanto, un grupo alquilo C_{1-8} hace referencia a una cadena alquilo lineal o ramificada que contiene de 1 a 8 átomos de C. Un grupo alquilo C_{1-4} hace referencia a una cadena alquilo lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de C e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. El término C_0 indica que el grupo alquilo está ausente.

- 25 Un grupo halogenoalquilo C_{1-4} significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-4} por uno o más átomos de halógeno (concretamente, flúor, cloro, bromo o yodo) que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen, entre otros, trifluorometilo, fluorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo y nonafluorobutilo.

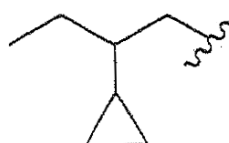
- 30 Un grupo alcoxilo C_{1-4} significa un grupo de fórmula alquil $C_{1-4}\text{-O-}$ en el que el resto alquilo tiene el mismo significado que se define anteriormente. Este término incluye por tanto, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, *sec*-butoxilo y *terc*-butoxilo.

- 35 Un grupo halogenoalcoxilo C_{1-4} significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alcoxilo C_{1-4} por uno o más átomos de halógeno (concretamente, flúor, cloro, bromo o yodo) que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen, entre otros, trifluorometoxilo, fluorometoxilo, 1-cloroetoxilo, 2-cloroetoxilo, 1-fluoroetoxilo, 2-fluoroetoxilo, 2-bromoetoxilo, 2-yodoetoxilo, 2,2,2-trifluoroetoxilo, pentafluoroetoxilo, 3-fluoropropoxilo, 3-cloropropoxilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropoxilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxilo, heptafluoropropoxilo, 4-fluorobutoxilo y nonafluorobutoxilo.

5 Un grupo cicloalquilo C_{3-8} , como grupo o como parte de un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-y} , se refiere a un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono que puede ser un grupo monocíclico o bicíclico con puente. Los ejemplos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptanilo y biciclo[2.2.2]octanilo.

El término cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-6} incluye cicloalquilo C_{3-8} y cicloalquil C_{3-8} -alquilo $1-6$.

10 Un grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-6} por uno o más grupos cicloalquilo C_{3-8} , que pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, el grupo alquilo C_{1-6} está sustituido con uno o dos grupos cicloalquilo C_{3-8} , y más preferiblemente está sustituido con un grupo cicloalquilo C_{3-8} . Los grupos cicloalquilo C_{3-8} pueden sustituir a un átomo de H en un átomo de C del grupo alquilo, o a dos átomos de H en un mismo átomo de C del grupo alquilo (en cuyo caso el grupo cicloalquilo C_{3-8} comparte un átomo de C con el grupo alquilo), tal como en los grupos mostrados como ejemplos a continuación:



2-ciclopropilbutilo

grupo butilo en el que 1 átomo de H en un átomo de C está sustituido con un grupo ciclobutilo



(1-etilciclopropil)metilo

grupo butilo en el que 2 átomos de H en el mismo átomo de C están sustituidos con un grupo ciclopropilo

15 Los ejemplos de grupos cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{1-6} incluyen, entre otros, los grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, cicloheptilmetilo, ciclooctilmetilo, biciclo[2.2.1]heptanilmetilo, diciclopropilmetilo, (1-metilciclopropil)metilo, (1-etilciclopropil)metilo, (1-ciclopentilmetilciclopropil)metilo, 2-ciclopropiletilo, 2-ciclobutiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, 2,2-diciclopropiletilo, 2-ciclohexil-2-ciclopropiletilo, 2-(1-metilciclopropil)etilo, 1-ciclopropil-1-metiletilo, 1-ciclopropiletilo, 1-ciclobutiletilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 3-ciclopropilpropilo, 3-ciclobutilpropilo, 3-ciclopentilpropilo, 3-ciclohexilpropilo, 1-ciclopropil-2-metilpropilo, 4-ciclopropilbutilo, 3-ciclopropilbutilo, 2-ciclopropilbutilo, 1-ciclopropilbutilo, 4-ciclobutilbutilo, 4-ciclopentilbutilo, 4-ciclohexilbutilo, 5-ciclopropilpentilo y 6-ciclopropilhexilo.

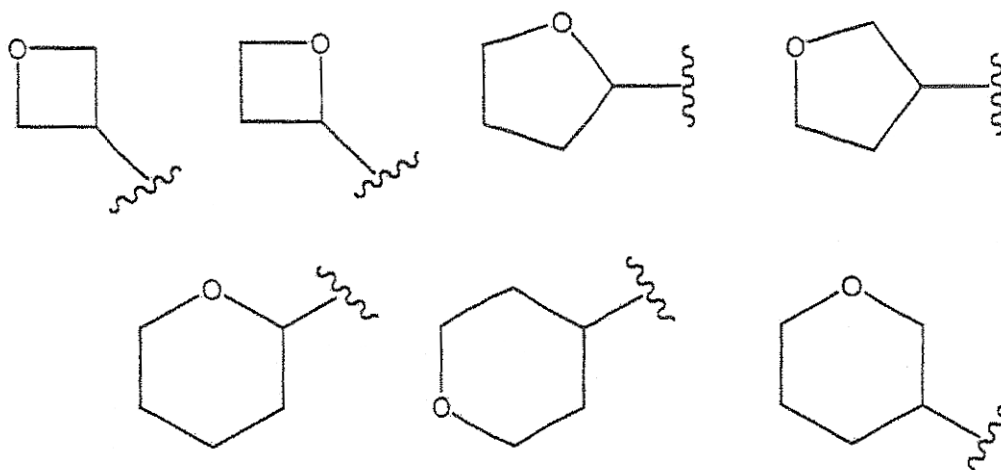
25 Cuando en la definición de un compuesto de fórmula I se indica que un grupo cicloalquilo C_{3-8} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno y arilo, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar localizados en cualquier átomo de C disponible del grupo cicloalquilo C_{3-8} , incluyendo el carbono que une el ciclo al resto de la molécula.

30 El término arilo C_{0-4} incluye arilo y arilalquilo C_{1-4} .

Un grupo arilalquilo C_{1-y} significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo alquilo C_{1-y} con un grupo arilo. Cuando y es 4, los ejemplos de arilalquilo C_{1-4} incluyen, entre otros, los grupos bencilo, 1-feniletilo, 2-feniletilo, 1-fenil-1-metiletilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo y 2-fenil-1-metilpropilo, en los que los grupos fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se indica anteriormente en la definición del término arilo.

35 Como se indica anteriormente en la definición de R_1 respecto a los significados de (1) a (3) y en la definición de R_6 , cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno. Esto hace referencia al grupo alquilo C_{1-8} y al grupo alquilo C_{0-6} que forma parte del grupo cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-6} tanto en R_1 como en R_6 , así como al grupo alquilo C_{1-6} que forma parte del grupo arilalquilo C_{1-6} en R_1 y al grupo alquilo C_{0-4} que forma parte del grupo arilalquilo C_{0-4} en R_6 .

40 Como se describe anteriormente, R_7 representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado que tiene de 4 a 7 átomos de anillo y que contiene un átomo de O y ningún otro heteroátomo. Dicho anillo heterocíclico puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible. Los ejemplos de anillos R_7 incluyen, entre otros:



Cualquier anillo R_7 puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} y halógeno, como se describe anteriormente, y dichos sustituyentes pueden estar dispuestos en cualquier posición disponible en el anillo.

5

Un grupo halógeno, o su abreviatura halogeno- significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos halógeno preferidos son flúor y cloro, y más preferiblemente flúor.

10

Un grupo amino en la definición de arilo significa NH_2 .

El término "saturado" hace referencia a grupos que no contienen ningún doble ni triple enlace.

15

Un grupo "bicíclico con puente" hace referencia a un sistema bicíclico que tiene dos átomos comunes (cabezas de puente) que conectan tres cadenas acíclicas (puentes), de modo que los dos puentes con el mayor número de átomos forman el anillo principal y el puente con el menor número de átomos es el "puente".

20

En la definición de NR_2R_3 , R_2 y R_3 , junto con el átomo de N al que están unidos, pueden formar un heterociclo monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene hasta 2 átomos de N y ningún otro heteroátomo. Los ejemplos incluyen, entre otros, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino y homopiperazino.

25

En la definición de NR_2R_3 , R_2 y R_3 , junto con el átomo de N al que están unidos, pueden formar un grupo bicíclico con puente que tiene de 7 a 8 átomos. Dicho grupo bicíclico con puente puede contener hasta 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo. Los ejemplos incluyen, entre otros, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano y 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octano.

30

El término grupo "bicíclico fusionado", en la definición de NR_2R_3 , hace referencia a un sistema bicíclico de 8 a 12 miembros consistente en dos anillos adyacentes que comparten dos átomos en común. Dicho grupo bicíclico fusionado puede contener hasta 2 átomos de N en cualquier posición disponible y no contiene ningún otro heteroátomo. Los ejemplos incluyen, entre otros, octahidropirrol[3,4-*b*]piridinilo, octahidropirrol[3,2-*c*]piridinilo, octahidropirrol[1,2-*a*]pirazinilo y octahidropirrol[3,4-*c*]pirrolinilo.

35

Como se indica anteriormente para el término NR_2R_3 en la definición de un compuesto de fórmula I, los tres tipos anteriores de anillos heterocíclicos saturados (monocíclico, bicíclico con puente y bicíclico fusionado) pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} y NR_aR_b , con la condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b o contenga un átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b . Por tanto, si el anillo heterocíclico contiene 1 átomo de N, entonces el anillo debe estar sustituido con un grupo NR_aR_b y adicionalmente puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} . Si el anillo contiene 2 átomos de N, puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} , aunque no puede estar sustituido con ningún grupo NR_aR_b . Los sustituyentes, si están presentes, pueden estar dispuestos en cualquier posición disponible del anillo incluyendo en un átomo de N, en el caso de grupos alquilo C_{1-4} .

40

45

Cuando en un compuesto de fórmula I, n representa 2 o 3 o p representa 2, y hay por lo tanto más de un grupo R_4 y más de un grupo R_5 en dicho compuesto, cada R_4 y cada R_5 se selecciona independientemente de la lista de posibles significados para dichos sustituyentes indicada anteriormente en la definición de un compuesto de fórmula I, y por lo tanto estos grupos pueden ser iguales o diferentes.

La expresión "opcionalmente sustituido con uno o más" significa que un grupo puede estar sustituido con uno o más, preferiblemente con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, más preferiblemente con 1 o 2 sustituyentes, a condición de que dicho

grupo tenga posiciones suficientes disponibles susceptibles de sustitución. Estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes, y pueden disponerse en cualquier posición disponible.

5 A lo largo de la presente memoria descriptiva, las expresiones “tratamiento” de una enfermedad, “tratar” una enfermedad y similares hacen referencia tanto a tratamientos curativos como a tratamiento paliativo o tratamiento profiláctico de dicha enfermedad. Con los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, alivio o mejora de uno o más síntomas, reducción de la extensión de la enfermedad, estado patológico estabilizado (concretamente, no empeorado), prevención de que aparezca la enfermedad en un paciente que está predispuesto o aún no presenta síntomas de la enfermedad, retardo o ralentización de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del estado patológico y remisión (parcial o no). Aquellos necesitados de tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la enfermedad o trastorno, así como aquellos con tendencia a padecer la enfermedad o trastorno o aquellos en que se va a prevenir la enfermedad o trastorno.

15 La invención se refiere por tanto a compuestos de fórmula I como se define anteriormente.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa:

(1) alquilo C₁₋₈;

20 (2) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆; o

(3) arilalquilo C₁₋₆;

25 en la que en los grupos (1) a (3) cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y arilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa:

30 (1) alquilo C₄₋₆;

(2) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁; o

35 (3) arilalquilo C₁₋₂.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, en los que cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo.

40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆.

45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo.

50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁.

55 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₄₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₄₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₁.

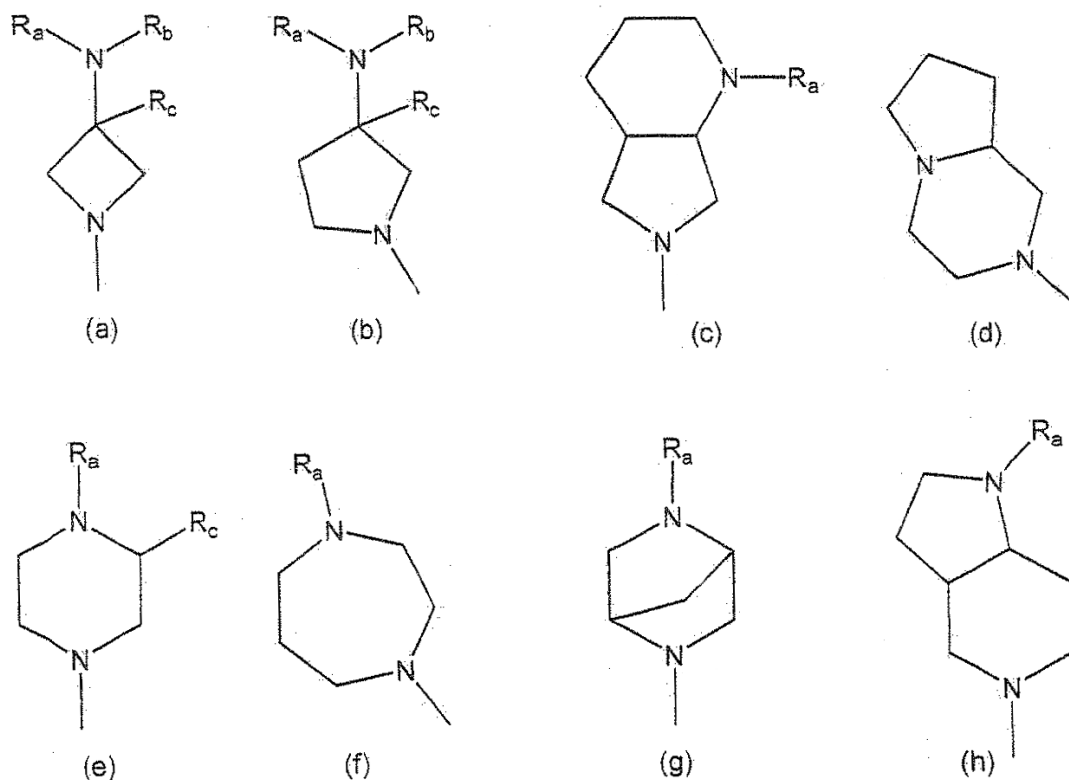
60 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa isobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo o ciclopropilmetilo.

65 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁, en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo.

- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁.
- 5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₄₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo.
- 10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor).
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₁₋₈.
- 15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa alquilo C₄₋₆, preferiblemente alquilo C₄₋₅ y más preferiblemente alquilo C₄₋₅ ramificado.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa isobutilo o 2,2-dimetilpropilo.
- 20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa isobutilo.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa 2,2-dimetilpropilo.
- 25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, en los que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo.
- 30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, en los que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo.
- 35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo o ciclopropilmetilo.
- 40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo.
- 45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁₋₆.
- 50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa ciclopropilmetilo.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa ciclohexilmetilo.
- 55 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa cicloalquilo C₃₋₈, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo.
- 60 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa cicloalquilo C₃₋₈, preferiblemente cicloalquilo C₄₋₆.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.
- 65 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa arilalquilo C₁₋₆, en el que

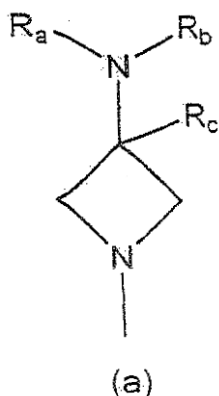
- los grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor).
- 5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa arilalquilo C₁₋₂, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor).
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa arilalquilo C₁₋₆, preferiblemente arilalquilo C₁₋₂.
- 10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa arilalquilo C₁₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y arilo representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, alcoxilo C₁₋₄, halogenoalcoxilo C₁₋₄ y ciano.
- 15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa (i).
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₁ representa (ii).
- 20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₄ y adicionalmente uno de los grupos R₄ y R₅ puede representar arilo o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₄, y adicionalmente uno de los grupos R₄ o R₅ representa arilo.
- 25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₄.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H y metilo.
- 30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₄ y R₅ representan H.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que uno de los grupos R₄ o R₅ representa arilo.
- 35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que n representa 1 o 2.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que p representa 0 o 1.
- 40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₆ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor).
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₆ representa alquilo C₁₋₈.
- 45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₆ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo.
- 50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₆ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo.
- 55 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₆ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₆ representa arilalquilo C₀₋₄, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor).
- 60 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₆ representa arilalquilo C₀₋₁.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de:
- 65 (i) un grupo heterocíclico que contiene 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄; y

- (ii) un grupo heterocíclico que contiene 1 átomo de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido con un grupo NR_aR_b y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ;
- 5 en los que dichos grupos heterocíclicos (i) y (ii) pueden ser monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos con puente de 7 a 8 miembros o bicíclicos fusionados de 8 a 12 miembros;
- o R_2 representa H o alquilo C_{1-4} y R_3 representa azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C_{1-4} .
- 10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta dos átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} y NR_aR_b , a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b o contenga 1 átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b .
- 15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de:
- 20 (i) un grupo heterocíclico que contiene 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ; y
- 25 (ii) un grupo heterocíclico que contiene 1 átomo de N y que no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido con un grupo NR_aR_b y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ;
- 30 en los que dichos grupos heterocíclicos (i) y (ii) pueden ser monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos con puente de 7 a 8 miembros o bicíclicos fusionados de 8 a 12 miembros.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_a y R_b representan independientemente H o alquilo C_{1-4} .
- 35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_a y R_b representan independientemente H, metilo o etilo.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_a y R_b representan independientemente H o metilo.
- 40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_a representa H y R_b representa H o alquilo C_{1-4} .
- 45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_a representa H y R_b representa H, metilo o etilo.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_a representa H y R_b representa H o metilo.
- 50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_a representa H y R_b representa alquilo C_{1-4} .
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_a representa H y R_b representa metilo o etilo.
- 55 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_a representa H y R_b representa metilo.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R^2 y R^3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de:



en los que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

- 5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), y R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo, y más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H.
- 10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.
- 15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), y R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo.
- 20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), R_a representa H, R_b representa H o alquilo C_{1-4} y R_c representa H.
- 25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), R_a representa H, R_b representa H o metilo y R_c representa H.
- 30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.
- En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico de fórmula (a)



en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

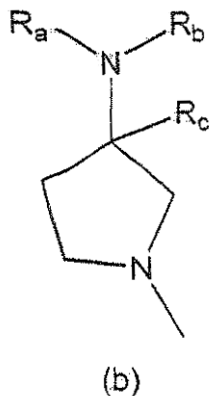
5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a) y R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), R_a representa H, R_b representa H o alquilo C_{1-4} y R_c representa H.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), R_a representa H, R_b representa H o metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

20 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b)



25 en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b) y R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo y más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), R_a representa H, R_b representa H o alquilo C_{1-4} y R_c representa H.

35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), R_a representa H, R_b representa H o metilo y R_c representa H.

- 5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.
- 10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que R₂ representa H o alquilo C₁₋₄ y R₃ representa azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo o azepanilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R₂ representa H y R₃ representa 1-metilpirrolidin-3-ilo.
- 15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:
- R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, preferiblemente alquilo C₄₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, y más preferiblemente isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo; en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo; y
- 20 R₂ y R₃ forman, conjuntamente con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta dos átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y NR_aR_b, a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b.
- 25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:
- R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, preferiblemente alquilo C₄₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, y más preferiblemente isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo, en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo; y
- 30 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de:
- 35 (i) un grupo heterocíclico que contiene 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄; y
- 40 (ii) un grupo heterocíclico que contiene 1 átomo de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido con un grupo NR_aR_b y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄;
- en los que dichos grupos heterocíclicos (i) y (ii) pueden ser monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos con puente de 7 a 8 miembros o bicíclicos fusionados de 8 a 12 miembros.
- 45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:
- R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, preferiblemente alquilo C₄₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₀₋₁ y más preferiblemente isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo, en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo; y
- 50 R₂ representa H o alquilo C₁₋₄ y R₃ representa azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo o azepanilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R₂ representa H y R₃ representa 1-metilpirrolidin-3-ilo.
- 55 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:
- R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, preferiblemente alquilo C₄₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, y más preferiblemente isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo, en los que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo; y
- 60 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa
- 65

H o alquilo C₁₋₄ y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

5 R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, preferiblemente alquilo C₄₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, y más preferiblemente isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo, en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo; y

10 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), y R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, y más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

20 R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, preferiblemente alquilo C₄₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, y más preferiblemente isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo, en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo; y

25 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

30 R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, preferiblemente alquilo C₄₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, y más preferiblemente isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo, en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo; y

35 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), y R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

45 R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, preferiblemente alquilo C₄₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, y más preferiblemente isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo, en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo; y

50 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

55 R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, preferiblemente alquilo C₄₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁, y más preferiblemente isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo; en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno (preferiblemente flúor) y arilo; y

60 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

65 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

5 R_1 representa alquilo C_{1-8} , cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-6} , preferiblemente alquilo C_{4-6} o cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-1} , y más preferiblemente isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo, en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C_{3-8} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno (preferiblemente flúor) y arilo; y

10 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

15 R_1 representa alquilo C_{1-8} o cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-6} , preferiblemente alquilo C_{4-6} o cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-1} , y más preferiblemente isobutilo, 2,2-dimetilpropilo o ciclopropilmetilo, en los que los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y el grupo cicloalquilo C_{3-8} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno (preferiblemente flúor) y arilo; y

20 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y

30 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} y NR_aR_b , a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b o contenga 1 átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b .

35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor); y

40 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de:

(i) un grupo heterocíclico que contiene 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ; y

45 (ii) un grupo heterocíclico que contiene 1 átomo de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido con un grupo NR_aR_b y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ;

50 en los que dichos grupos heterocíclicos (i) y (ii) pueden ser monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos con puente de 7 a 8 miembros o bicíclicos fusionados de 8 a 12 miembros.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y

55 R_2 representa H o alquilo C_{1-4} y R_3 representa azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_2 representa H y R_3 representa 1-metilpirrolidin-3-ilo.

60 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y

65 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y

5 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, y más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor); y

15 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

20 R¹ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor); y

25 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), en el que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_c representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

30 R₁ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor); y

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄ y, preferiblemente R_c representa H.

35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor) y

40 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

45 R₁ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor); y

50 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

55 R₁ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno (preferiblemente flúor); y

60 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa alquilo C₄₋₆, preferiblemente isobutilo o 2,2-dimetilpropilo; y

65 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el

que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y NR_aR_b, a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b o contenga 1 átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b.

5

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa alquilo C₄₋₆, preferiblemente isobutilo o 2,2-dimetilpropilo; y

10

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de:

(i) un grupo heterocíclico que contiene 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄; y

15

(ii) un grupo heterocíclico que contiene 1 átomo de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido con un grupo NR_aR_b y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄;

20

en los que dichos grupos heterocíclicos (i) y (ii) pueden ser monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos con puente de 7 a 8 miembros o bicíclicos fusionados de 8 a 12 miembros.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

25

R₁ representa alquilo C₄₋₆, preferiblemente isobutilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R₂ representa H o alquilo C₁₋₄, y R₃ representa azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R₂ representa H y R₃ representa 1-metilpirrolidin-3-ilo.

30

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa alquilo C₄₋₆, preferiblemente isobutilo o 2,2-dimetilpropilo; y

35

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

40

R₁ representa alquilo C₄₋₆, preferiblemente isobutilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), y R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, y más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H.

45

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa alquilo C₄₋₆, preferiblemente isobutilo o 2,2-dimetilpropilo; y

50

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

55

R₁ representa alquilo C₄₋₆, preferiblemente isobutilo o 2,2-dimetilpropilo; y

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), en el que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

60

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa alquilo C₄₋₆, preferiblemente isobutilo o 2,2-dimetilpropilo; y

65

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de H al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en

la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa alquilo C_{4-6} , preferiblemente isobutilo o 2,2-dimetilpropilo; y

10 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente, R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

15 R_1 representa alquilo C_{4-6} , preferiblemente isobutilo o 2,2-dimetilpropilo; y

20 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa alquilo C_{4-6} , preferiblemente isobutilo o 2,2-dimetilpropilo; y

25 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

30 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa isobutilo; y

35 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta dos átomos de N y no contener ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} y NR_aR_b , a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b o contenga 1 átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b .

40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa isobutilo; y

45 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de:

(i) un grupo heterocíclico que contiene 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ; y

50 (ii) un grupo heterocíclico que contiene 1 átomo de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido con un grupo NR_aR_b y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ;

55 en los que dichos grupos heterocíclicos (i) y (ii) pueden ser monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos con puente de 7 a 8 miembros o bicíclicos fusionados de 8 a 12 miembros.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa isobutilo; y

60 R_2 representa H o alquilo C_{1-4} y R_3 representa azetidino, pirrolidino, piperidino, o azepano, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos C_{1-4} , y preferiblemente R_2 representa H y R_3 representa 1-metilpirrolidin-3-ilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

65 R_1 representa isobutilo; y

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N con el que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄ y R_c representa H.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa isobutilo; y

10 (a) a (h), en el que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, y más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H.

15 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa isobutilo; y

20 (a) y (b), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

25 R₁ representa isobutilo; y

30 (a) y (b), en el que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa isobutilo; y

35 R₂ y R₃ forman, con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

40 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa isobutilo; y

45 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

50 R₁ representa isobutilo; y

55 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa isobutilo; y

60 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

65 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa 2,2-dimetilpropilo; y

5 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta dos átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y NR_aR_b, a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b o contenga 1 átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa 2,2-dimetilpropilo; y

15 (i) R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de: un grupo heterocíclico que contiene 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄; y

20 (ii) un grupo heterocíclico que contiene 1 átomo de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido con un grupo NR_aR_b y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄;

en los que dichos grupos heterocíclicos (i) y (ii) pueden ser monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos con puente de 7 a 8 miembros o bicíclicos fusionados de 8 a 12 miembros.

25 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa 2,2-dimetilpropilo; y

30 R₂ representa H o alquilo C₁₋₄, y R₃ representa azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R₂ representa H y R₃ representa 1-metilpirrolidin-3-ilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

35 R₁ representa 2,2-dimetilpropilo; y

40 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa 2,2-dimetilpropilo; y

45 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), y R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo y más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H.

50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa 2,2-dimetilpropilo; y

55 (a) y (b), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄ y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

60 R₁ representa 2,2-dimetilpropilo; y

65 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico seleccionado de (a) y (b), en el que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa 2,2-dimetilpropilo; y

5 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa 2,2-dimetilpropilo; y

15 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

20 R₁ representa 2,2-dimetilpropilo; y

25 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa 2,2-dimetilpropilo; y

30 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

35 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁ y más preferiblemente ciclopropilmetilo; y

40 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y NR_aR_b, a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b o contenga 1 átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b.

45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁ y más preferiblemente ciclopropilmetilo; y

50 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de:

(i) un grupo heterocíclico que contiene 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄; y

55 (ii) un grupo heterocíclico que contiene 1 átomo de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido con un grupo NR_aR_b y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄;

60 en los que dichos grupos heterocíclicos (i) y (ii) pueden ser monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos con puente de 7 a 8 miembros o bicíclicos fusionados de 8 a 12 miembros.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

65 R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁ y más preferiblemente ciclopropilmetilo; y

R₂ representa H o alquilo C₁₋₄ y R₃ representa azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano, que pueden estar

opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R₂ representa H y R₃ representa 1-metilpirrolidin-3-ilo.

5 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁ y más preferiblemente ciclopropilmetilo; y

10 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

15 R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁ y más preferiblemente ciclopropilmetilo; y

20 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, y más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquilo C₃₋₈-alquilo C₁ y más preferiblemente ciclopropilmetilo; y

25 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

30 R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁ y más preferiblemente ciclopropilmetilo; y

35 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b), en el que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

40 R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁ y más preferiblemente ciclopropilmetilo; y

45 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁ y más preferiblemente ciclopropilmetilo; y

50 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

55 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁ y más preferiblemente ciclopropilmetilo; y

60 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico de fórmula (b), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

65 R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁ y más preferiblemente ciclopropilmetilo;

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

5

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquilo C₃₋₈, preferiblemente cicloalquilo C₄₋₆ y más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

10

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y NR_aR_b, a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b o contenga 1 átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b.

15

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquilo C₃₋₈, preferiblemente cicloalquilo C₄₋₆ y más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

20

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de:

25

(i) un grupo heterocíclico que contiene 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄; y

(ii) un grupo heterocíclico que contiene 1 átomo de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido con un grupo NR_aR_b y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄;

30

en los que dichos grupos heterocíclicos (i) y (ii) pueden ser monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos con puente de 7 a 8 miembros o bicíclicos fusionados de 8 a 12 miembros.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquilo C₃₋₈, preferiblemente cicloalquilo C₄₋₆ y más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

35

R₂ representa H o alquilo C₁₋₄ y R₃ representa azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R₂ representa H y R₃ representa 1-metilpirrolidin-3-ilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquilo C₃₋₈, preferiblemente cicloalquilo C₄₋₆ y más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

40

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquilo C₃₋₈, preferiblemente cicloalquilo C₄₋₆ y más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

45

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, y más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H.

50

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa cicloalquilo C₃₋₈, preferiblemente cicloalquilo C₄₋₆ y más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de

(a) y (b), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

5 R_1 representa cicloalquilo C_{3-8} , preferiblemente cicloalquilo C_{4-6} y más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico seleccionado de (a) y (b), en el que R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

10 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa cicloalquilo C_{3-8} , preferiblemente cicloalquilo C_{4-6} y más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

15 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa cicloalquilo C_{3-8} , preferiblemente cicloalquilo C_{4-6} y más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

20 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

25 R_1 representa cicloalquilo C_{3-8} , preferiblemente cicloalquilo C_{4-6} y más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

30 R_1 representa cicloalquilo C_{3-8} , preferiblemente cicloalquilo C_{4-6} y más preferiblemente ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; y

35 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa arilalquilo C_{1-6} , preferiblemente arilalquilo C_{1-2} ; y

40 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} y NR_aR_b , a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b o contenga 1 átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b .

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

45 R_1 representa arilalquilo C_{1-6} , preferiblemente arilalquilo C_{1-2} ; y

R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de:

(i) un grupo heterocíclico que contiene 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C_{1-4} ; y

(ii) un grupo heterocíclico que contiene 1 átomo de N y no contiene ningún otro heteroátomo, en el que dicho grupo heterocíclico está sustituido con un grupo NR_aR_b y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos C_{1-4} ;

5 en los que dichos grupos heterocíclicos (i) y (ii) pueden ser monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos con puente de 7 a 8 miembros o bicíclicos fusionados de 8 a 12 miembros.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa arilalquilo C_{1-6} , preferiblemente arilalquilo C_{1-2} ; y

10 R_2 representa H o alquilo C_{1-4} y R_3 representa azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_2 representa H y R_3 representa 1-metilpirrolidin-3-ilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa arilalquilo C_{1-6} , preferiblemente arilalquilo C_{1-2} ; y

15 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa arilalquilo C_{1-6} , preferiblemente arilalquilo C_{1-2} ; y

20 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) a (h), en el que R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo y más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa arilalquilo C_{1-6} , preferiblemente arilalquilo C_{1-2} ; y

25 (a) y (b), en el que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa arilalquilo C_{1-6} , preferiblemente arilalquilo C_{1-2} ; y

30 (a) y (b), en el que R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa arilalquilo C_{1-6} , preferiblemente arilalquilo C_{1-2} ; y

35 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo C_{1-4} , y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R_1 representa arilalquilo C_{1-6} , preferiblemente arilalquilo C_{1-2} ; y

40 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a), en la que R_a , R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_a , R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

45 R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a y R_b tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I y R_c representa H o alquilo

C₁₋₄, y preferiblemente R_c representa H.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I en la que:

R₁ representa arilalquilo C₁₋₆, preferiblemente arilalquilo C₁₋₂; y

5 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (b), en la que R_a, R_b y R_c representan independientemente H o alquilo C₁₋₄, preferiblemente R_a, R_b y R_c representan independientemente H o metilo, más preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y R_c representa H, y aún más preferiblemente R_a representa H, R_b representa metilo y R_c representa H.

10 Además, la presente invención incluye todas las combinaciones posibles de realizaciones particulares y preferidas descritas anteriormente para los compuestos de fórmula I.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de:

15 2-isobutil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-ciclohexilmetil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-(4-fluorobencil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
2-isobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
2-ciclopropil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
20 2-*terc*-butil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
2-isopropil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
2-(ciclopropilmetil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)-2-(fenoximetil)pirimidin-4-amina;
2-ciclopropil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-*terc*-butil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
25 2-isopropil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
6-(3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)-2-(fenoximetil)pirimidin-4-amina;
6-(3-aminoazetidín-1-il)-2-isobutilpirimidin-4-amina;
2-isobutil-6-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
6-((3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-isobutil-1-pirimidin-4-amina;
30 2-ciclobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
2-ciclobutil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-ciclopentil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
2-ciclopentil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-(2,2-dimetilpropil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
35 2-(2,2-dimetilpropil)-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-(2-ciclopentiletil)-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-ciclohexilmetil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
2-ciclopropilmetil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-ciclohexil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
40 2-ciclohexil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina; y
2-(4-fluorobencil)-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina,
o una sal de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de:

45 2-isobutil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-isobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
2-*terc*-butil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
2-isopropil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
50 2-*terc*-butil-6-(3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-isopropil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-isobutil-6-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
6-(3-aminoazetidín-1-il)-2-isobutilpirimidin-4-amina;
6-((3*R*)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-isobutilpirimidin-4-amina;
55 2-(2,2-dimetilpropil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina; y
2-(2,2-dimetilpropil)-6-(3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
o una sal de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de:

60 2-isobutil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina;
2-isobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;
2-isobutil-6-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina;

- 5 6-(3-aminoazetidín-1-il)-2-isobutilpirimidín-4-amina;
 6-((3*R*)-3-aminopirrolidín-1-il)-2-isobutilpirimidín-4-amina;
 2-(2,2-dimetilpropil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; y
 2-(2,2-dimetilpropil)-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 o una sal de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de:

- 10 2-isobutil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 2-isobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 2-(2,2-dimetilpropil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; y
 2-(2,2-dimetilpropil)-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 o una sal de los mismos.

- 15 En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de:

- 20 2-ciclohexilmetil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 2-ciclohexilmetil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 2-(ciclopropilmetil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 2-ciclopropilmetil-6-((3*R*)-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina; y
 2-(2-ciclopentiletil)-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina,
 o una sal de los mismos.

En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de:

- 25 2-ciclopropil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 2-ciclopropil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 2-ciclobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 2-ciclobutil-6-((3*R*)-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 30 2-ciclopentil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 2-ciclopentil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 2-ciclohexil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; y
 2-ciclohexil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 o una sal de los mismos.

- 35 En una realización adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de:

- 40 2-(4-fluorobencil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina; y
 2-(4-fluorobencil)-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina;
 o una sal de los mismos,

- 45 En una realización adicional, la invención se refiere a compuestos según la fórmula I que proporcionan más de un 50 % de inhibición de la actividad de receptor de histamina H₄ a 10 μM, más preferiblemente a 1 μM, y aún más preferiblemente a 0,1 μM, en un ensayo de receptor H₄ tal como el descrito en los ejemplos 29 o 30.

- Los compuestos de la presente invención contienen uno o más nitrógenos básicos y, por lo tanto, pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ejemplos de estas sales incluyen: sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido glicólico, ácido succínico y ácido propiónico, entre otros.

- 55 No existen limitaciones del tipo de sal que puede usarse, a condición de que estas sean farmacéuticamente aceptables cuando se usen con fines terapéuticos. El término "farmacéuticamente aceptable" hace referencia a aquellas sales que son, según el criterio médico, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la materia.

- 60 Las sales de un compuesto de fórmula I pueden obtenerse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención, o pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula I con una cantidad suficiente del ácido deseado, dando una sal de manera convencional. Las sales de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en otras sales de los compuestos de fórmula I mediante intercambio iónico usando resinas de intercambio iónico.

- 65 Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden diferir en algunas propiedades físicas, pero son equivalentes con los fines de la presente invención. Todas las sales de los compuestos de fórmula I están incluidas dentro del alcance de la

invención.

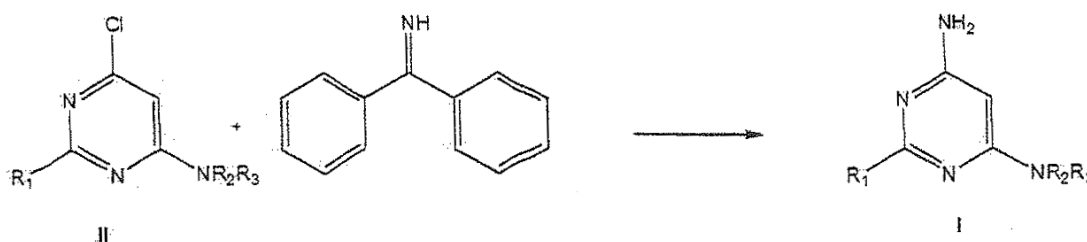
Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con disolventes en los que reaccionan o de los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos son conocidos como solvatos. Como se usa en la presente memoria, el término solvato hace referencia a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula I o una sal del mismo) y un disolvente. Los ejemplos de disolventes incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. El complejo con agua es conocido como hidrato. Los solvatos de los compuestos de la invención (o de sales de los mismos), incluyendo hidratos, están incluidos en el alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas físicas, concretamente formas amorfa y cristalina. Además, los compuestos de la invención pueden tener la capacidad de cristalizar en más de una forma, una característica que es conocida como polimorfismo. Los polimorfos pueden distinguirse mediante diversas propiedades físicas bien conocidas en la materia tales como patrón de difracción de rayos X, punto de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de fórmula I, incluyendo todas las formas polimórficas ("polimorfos") de los mismos, están incluidas dentro del alcance de la invención.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de varios isómeros ópticos y/o varios diastereómeros. Los diastereómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía o cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden resolverse mediante técnicas convencionales de resolución óptica, dando isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede llevarse a cabo en cualquier intermedio sintético quiral o en productos de fórmula I. Pueden obtenerse individualmente también isómeros ópticamente puros usando síntesis enantioespecífica. La presente invención cubre todos los isómeros individuales así como mezclas de los mismos (por ejemplo, mezclas racémicas o mezclas de diastereómeros), tanto obtenidos por síntesis como mezclándolos físicamente.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse siguiendo los procesos descritos a continuación. Como resultará evidente para un especialista en la materia, el procedimiento exacto usado para preparar un compuesto dado puede variar dependiendo de su estructura química. Además, en algunos de los procesos descritos a continuación, puede ser necesario o aconsejable proteger los grupos reactivos o lábiles con grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de estos grupos protectores como los procedimientos para su introducción o retirada son bien conocidos en la materia (véase, por ejemplo, Greene T.W. y Wuts P.G.M, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999). A menos que se indique otra cosa, en los procedimientos descritos a continuación los significados de los diferentes sustituyentes son los significados descritos anteriormente con respecto a un compuesto de fórmula I.

En general, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con amoníaco o un equivalente de amoníaco, como se muestra en el siguiente esquema. Se entiende por equivalente de amoníaco una forma protegida de amoníaco. Puede usarse cualquier equivalente de amoníaco conocido, tal como benzofenonimina, bencilamina o benzhidrilamina, preferiblemente benzofenonimina.



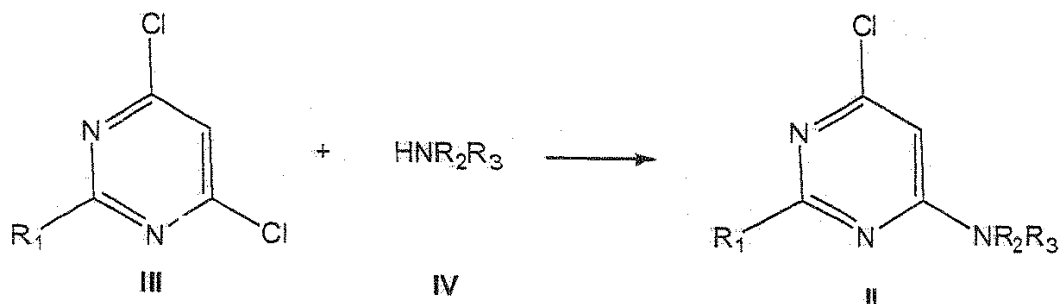
en el que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula I.

La reacción entre los compuestos de fórmula II y benzofenonimina puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, diacetato de paladio y preferiblemente tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), un ligando de tipo fosfina, preferiblemente 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo y una base, preferiblemente *tert*-butóxido de sodio. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o *N,N*-dimetilformamida, y preferiblemente en tolueno, y a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a 85 °C. La mezcla de reacción se trata entonces con un ácido fuerte, preferiblemente ácido clorhídrico acuoso, en un disolvente adecuado, preferiblemente tetrahidrofurano, para hidrolizar el grupo imino al grupo amino presente en los compuestos de fórmula I.

Cuando se usan amoníaco u otras aminas que son precursoras de amoníaco tales como bencilamina o benzhidrilamina, la reacción puede llevarse a cabo térmicamente en un disolvente adecuado tal como etanol, butanol, acetonitrilo o dimetilsulfóxido, entre otros, y calentando; o como alternativa, puede usarse un catalizador tal como sulfato de cobre cuando se usa amoníaco o un catalizador de paladio cuando se usan bencilamina o benzhidrilamina. En este último caso, será necesaria una etapa de desprotección tal como hidrogenación catalítica para desenmascarar la función

amino.

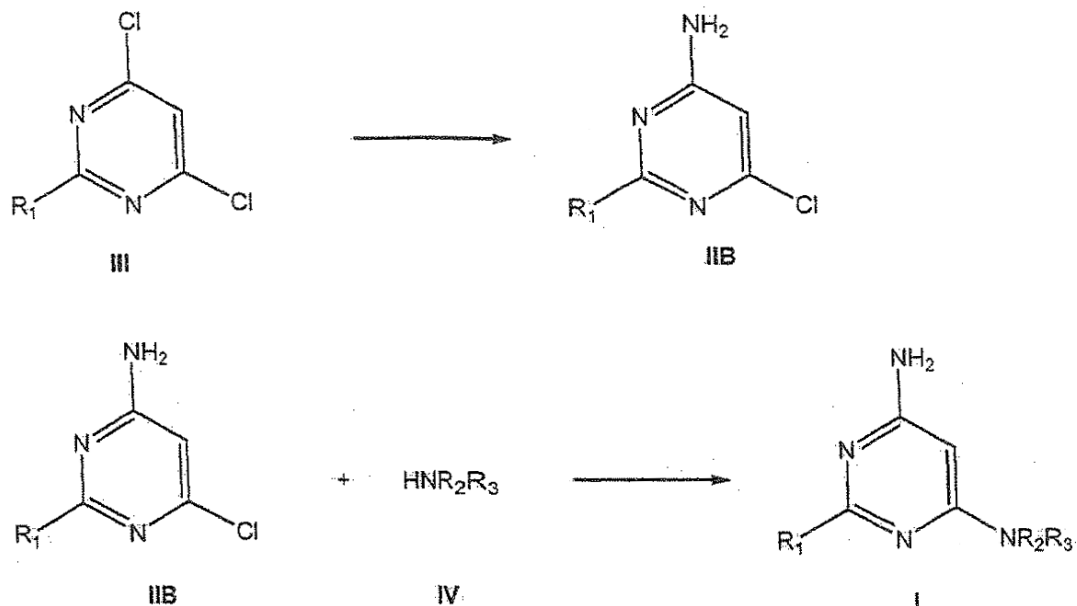
Los compuestos de fórmula II pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV, como se muestra en el siguiente esquema:



5 en el que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula I.

10 La reacción entre los compuestos de fórmula III y IV puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como etanol, metanol, butanol, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano o tolueno, preferiblemente etanol, en presencia de una base, incluyendo aminas orgánicas tales como trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, dimetilalanina y dietilalanina entre otras, preferiblemente *N,N*-diisopropiletilamina, y calentando, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 50 y 100 °C. El calentamiento puede ser térmico o por irradiación con microondas a un vataje que permita alcanzar la temperatura mencionada anteriormente.

15 Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula III, cambiando el orden de las etapas de la secuencia sintética, concretamente, haciendo reaccionar en primer lugar III con benzofenonimina o amoniaco (o cualquier otro equivalente conocido del mismo), dando un compuesto de fórmula IIB y haciendo reaccionar posteriormente el compuesto de fórmula IIB con una amina de fórmula IV, como se muestra en el siguiente esquema:



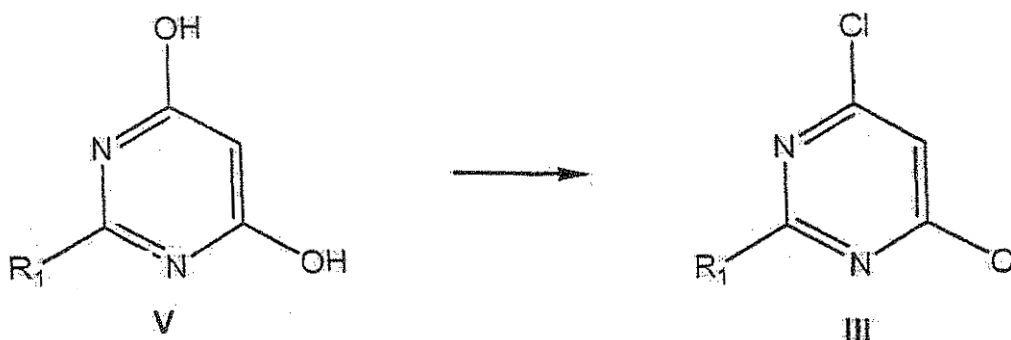
20 en el que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula I.

25 En el caso de usar benzofenonimina, la transformación de III en IIB puede llevarse a cabo con catalizadores de paladio, por ejemplo, usando las condiciones mencionadas anteriormente para hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con benzofenonimina. En el caso de usar amoniaco o una amina equivalente, las condiciones de reacción para usar serían aquellas descritas anteriormente para la reacción entre un compuesto de fórmula III y un compuesto de fórmula IV.

30 La reacción entre los compuestos de fórmula IIB y IV puede llevarse a cabo en las condiciones descritas anteriormente para la reacción entre un compuesto de fórmula III y un compuesto de fórmula IV, siendo el disolvente preferido metanol o etanol, y calentando preferiblemente a reflujo. El calentamiento puede ser térmico o por irradiación con microondas a un vataje que permita alcanzar la temperatura mencionada anteriormente.

5 En general, antes de realizar la reacción entre los compuestos de fórmulas **III** y **IV** o **IIB** y **IV**, se protegen los sustituyentes amino de los compuestos de fórmula **IV** para evitar la formación de productos secundarios. De forma similar, el grupo amino de los compuestos de fórmula **IIB** puede estar también protegido, si es necesario. Puede usarse cualquier grupo protector adecuado, tal como por ejemplo un grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc). Puede ser necesaria una etapa de desprotección posterior cuando los sustituyentes amino de los compuestos de fórmulas **IV** y/o **IIB** estén protegidos, que se lleva a cabo en condiciones estándares. Cuando el grupo protector es Boc, la desprotección puede realizarse directamente sobre el producto bruto obtenido añadiendo una disolución de un ácido fuerte tal como HCl en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, dietiléter o metanol, o ácido trifluoroacético en diclorometano.

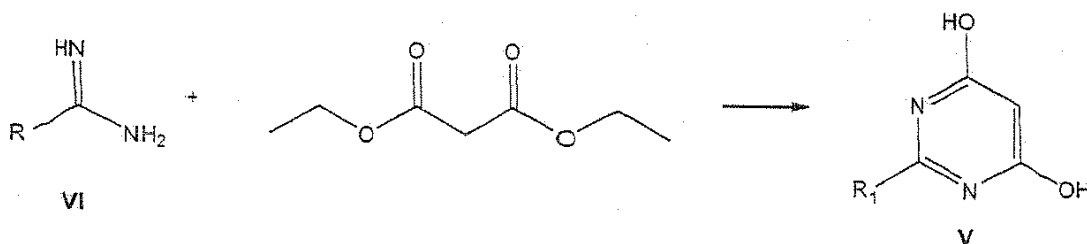
10 Los compuestos de fórmula **III** pueden obtenerse a partir de los compuestos de fórmula **V** como se muestra en el siguiente esquema:



15 en el que R_1 tiene el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula **I**.

20 El grupo $-OH$ de un compuesto de fórmula **V** puede transformarse en un grupo saliente tal como halógeno, preferiblemente cloro, mediante reacción con un agente halogenante tal como $POCl_3$, opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado, o mezclas de $POCl_3/PCl_5$ o *N,N*-dimetilformamida/cloruro de oxalilo en presencia de un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o 1,2-dicloroetano, y preferiblemente $POCl_3$. La reacción se efectúa calentando, preferiblemente a reflujo.

Los compuestos de fórmula **V** pueden obtenerse haciendo reaccionar una amidina de fórmula **VI** con malonato de dietilo, como se muestra en el siguiente esquema:



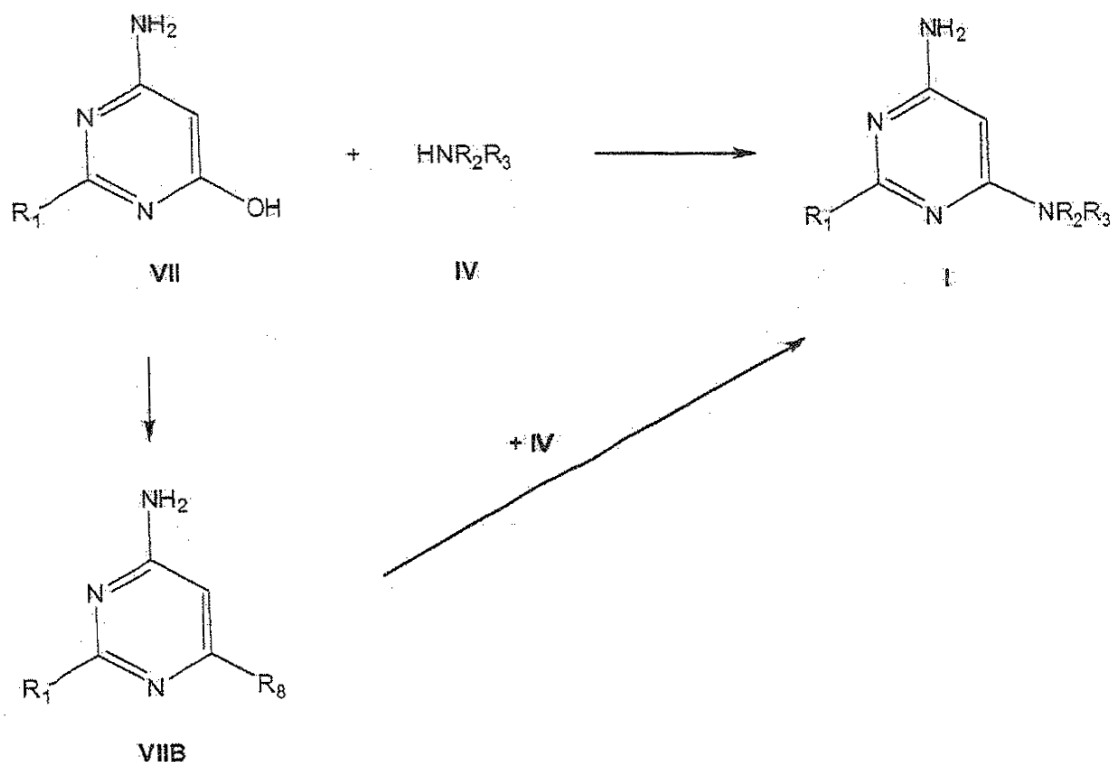
25 en el que R_1 tiene el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula **I**.

30 La reacción tiene lugar en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de sodio o metóxido de sodio, y preferiblemente etóxido de sodio, en un disolvente adecuado, preferiblemente etanol. La reacción puede efectuarse por calentamiento a una temperatura adecuada, habitualmente comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a reflujo.

Los compuestos de fórmula **IV** son comerciales o pueden obtenerse usando procedimientos descritos en la bibliografía.

35 Los compuestos de fórmula **VI** son comerciales o pueden obtenerse fácilmente a partir de nitrilos comerciales mediante procedimientos conocidos (véase *Tetrahedron Letters* 1995, 36, 48, 8761).

Como alternativa, los compuestos de fórmula **I** pueden obtenerse mediante la reacción de un derivado hidroxilado de fórmula **VII** con una amina de fórmula **IV** como se muestra en el siguiente esquema:



en el que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula I y R_8 representa un grupo saliente tal como halógeno, triflato o tosilato. Cuando R_8 representa un átomo de cloro, los compuestos de fórmula **VII B** corresponden a los compuestos de fórmula **IIB**.

5

La reacción entre los compuestos de fórmula **VII** y **IV** puede llevarse a cabo usando un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio) en un disolvente adecuado, preferiblemente en acetonitrilo o mezclas de acetonitrilo y 1,4-dioxano, en presencia de una base, preferiblemente trietilamina, y a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

10

Como alternativa, los compuestos de fórmula **I** pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula **IV** con un derivado reactivo de un compuesto de fórmula **VII** (**VII B**) obtenido mediante conversión del grupo hidroxilo presente en un compuesto **VII** en un grupo saliente tal como halógeno, triflato o tosilato, preferiblemente cloro.

15

Por tanto, el grupo $-\text{OH}$ de un compuesto de fórmula **VII** puede transformarse en un grupo saliente tal como halógeno, preferiblemente cloro, mediante reacción con un agente halogenante tal como POCl_5 (véase *Journal of Medicinal Chemistry* 1998, 41, 3793), optionally en presencia de un disolvente adecuado, o mezclas de $\text{POCl}_3/\text{PCl}_5$ o N,N -dimetilformamida/cloruro de oxalilo en presencia de un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano o 1,2-dicloroetano. La reacción se efectúa calentando, preferiblemente a una temperatura comprendida entre 100 y 140 °C. De forma similar, el grupo hidroxilo de un compuesto de fórmula **VII** puede transformarse en un grupo triflato mediante reacción con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de piridina, o en un grupo tosilato mediante reacción con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en presencia de un disolvente tal como diclorometano y una base tal como trietilamina.

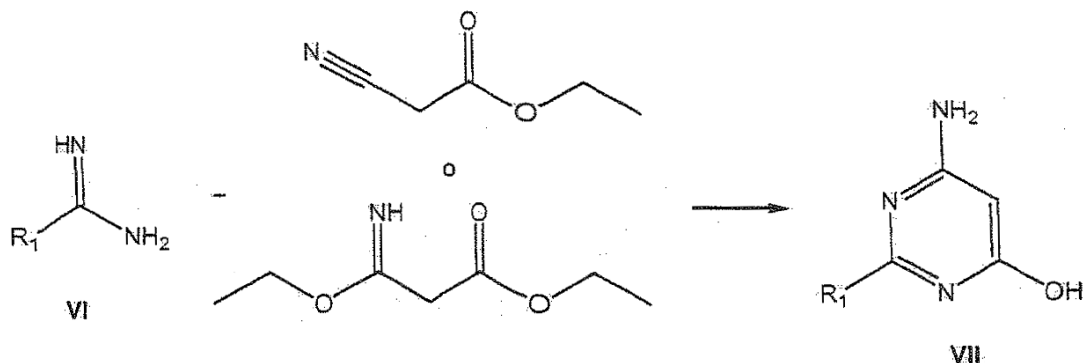
20

25

El derivado reactivo de un compuesto de fórmula **VII** así obtenido (**VII B**) se deja reaccionar entonces con un compuesto de fórmula **IV**, dando un compuesto de fórmula **I**. La reacción se efectúa en un disolvente adecuado tal como etanol, metanol, butanol, N,N -dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, acetonitrilo o tolueno, preferiblemente metanol o etanol, en presencia de una base, incluyendo aminas orgánicas tales como trietilamina, N,N -diisopropiletilamina, dimetilnilina y dietilnilina, entre otras, y calentando preferiblemente a 100 °C o reflujo. El calentamiento puede ser térmico o por irradiación con microondas a un vataje que permita alcanzar la temperatura mencionada anteriormente.

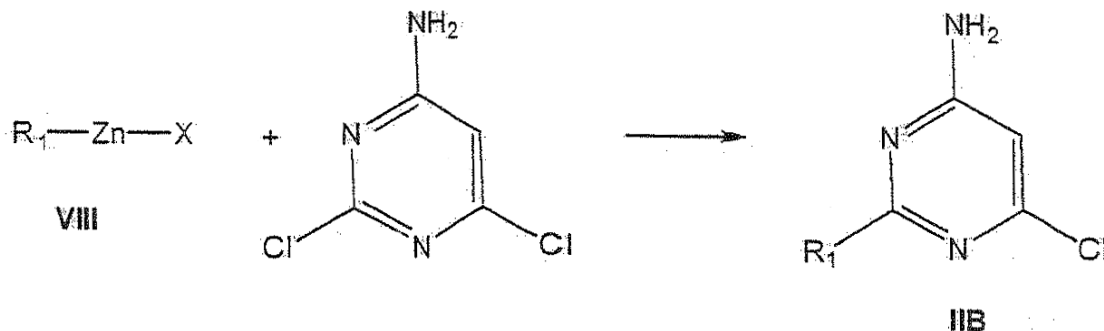
30

Los compuestos de fórmula **VII** pueden obtenerse haciendo reaccionar una amidina de fórmula **VI** con cianoacetato de etilo (véase *Journal of Medicinal Chemistry* 1998, 41, 3793) o con 3-etoxi-3-iminopropionato de etilo (véase *European Journal of Medicinal Chemistry* 1996, 31, 4,273), como se muestra en el siguiente esquema:



en el que R_1 tiene el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula I.

- 5 Como alternativa, los compuestos de fórmula IIB pueden obtenerse haciendo reaccionar un derivado de cinc de fórmula VIII con 4-amino-2,6-dicloropirimidina (que está comercialmente disponible), como se muestra en el siguiente esquema:

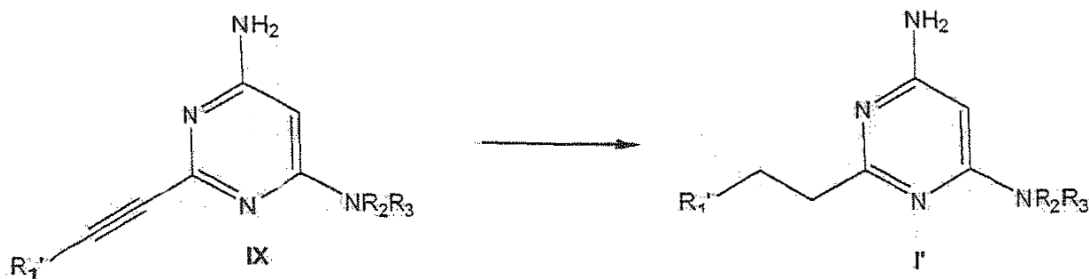


en el que R_1 tiene el significado descrito para un compuesto de fórmula I, y X representa halógeno.

- 10 La reacción entre los compuestos de fórmula VIII y 4-amino-2,6-dicloropirimidina puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio, preferiblemente diacetato de paladio, y un ligando de tipo fosfina, preferiblemente tri-*tert*-butilfosfina. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o 1-metil-2-pirrolidinona, preferiblemente en una mezcla de tetrahidrofurano y 1-metil-2-pirrolidinona, y a una temperatura comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a 100 °C.

- 15 Los compuestos de fórmula VIII son comerciales o pueden obtenerse fácilmente a partir de compuestos comerciales usando procedimientos estándares.

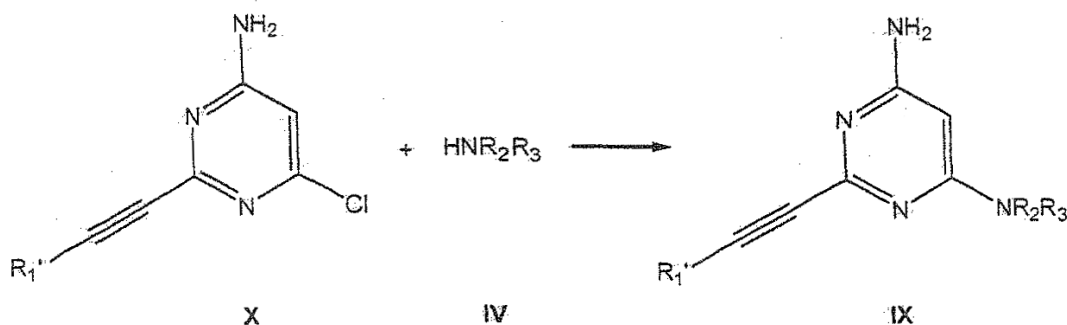
- 20 Como alternativa, los compuestos de fórmula I en la que R_1 representa $\text{R}_1'\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ (concretamente, compuestos de fórmula I') pueden obtenerse mediante reducción de un compuesto de fórmula IX como se muestra en el siguiente esquema:



- 25 en el que R_1' representa alquilo C_{1-6} o cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-4} o arilalquilo C_{0-4} , en los que cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C_{3-8} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno y arilo, o R_1' representa un grupo de fórmula (i) en la que n representa 2 y R_4 y R_5 representan H, o un grupo de fórmula (ii) en la que p representa 2 y R_4 y R_5 representan H; y R_2 y R_3 tienen el significado descrito anteriormente para los compuestos de fórmula I.

5 La reacción tiene lugar en un medio reductor que consiste preferiblemente en una fuente de hidrógeno, preferiblemente en forma gaseosa (H_2) y un catalizador metálico, preferiblemente paladio en forma homogénea o heterogénea, y más preferiblemente Pd/C, en un disolvente adecuado tal como por ejemplo metanol o etanol. La reacción puede efectuarse calentando a una temperatura adecuada habitualmente comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula IX pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula X con un compuesto de fórmula IV como se muestra en el siguiente esquema:

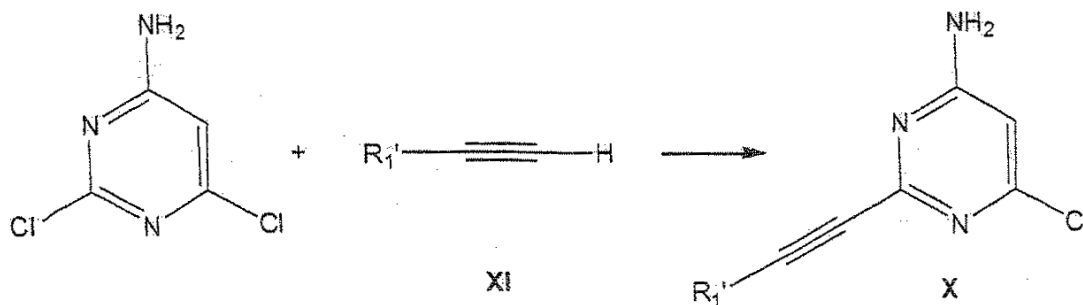


10 en el que R_1' tiene el significado descrito anteriormente y R_2 y R_3 tienen el significado descrito para los compuestos de fórmula I.

15 La reacción puede efectuarse en las mismas condiciones descritas anteriormente para la reacción entre los compuestos IIB o VIIB y IV, proporcionando un compuesto de fórmula I.

20 De forma similar a la preparación de los compuestos de fórmula I descrita anteriormente a partir de compuestos de fórmula IIB o III y IV, los sustituyentes amino de los compuestos de fórmula IV deberían estar protegidos para evitar la formación de productos secundarios antes de llevar a cabo la reacción entre compuestos de fórmulas X y IV. De forma similar, el grupo amino de los compuestos de fórmula X puede estar también protegido, si es necesario. Puede ser necesaria una etapa de desprotección posterior cuando los sustituyentes amino de los compuestos de fórmulas IV y/o X estén protegidos, que se lleva a cabo en condiciones estándares.

25 Los compuestos de fórmula X pueden obtenerse a su vez mediante la reacción de acoplamiento de un alquino de fórmula XI con 4-amino-2,6-dicloropirimidina comercialmente disponible, como se muestra en el siguiente esquema:



en el que R_1' tiene el significado descrito anteriormente.

30 La reacción puede llevarse a cabo en condiciones de Sonogashira, usando un catalizador de paladio tal como por ejemplo tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) ($Pd(PPh_3)_4$), o bis(trifenilfosfina)dicloropaldio (II) ($Pd(Ph_3P)_2Cl_2$) en presencia de trifenilfosfina, un catalizador de Cu (I) como cocatalizador, tal como CuI, y una base tal como dietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina y preferiblemente trietilamina. La reacción se lleva a cabo habitualmente en condiciones anhidras y anaeróbicas. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como dioxano, *N,N*-dimetilformamida, tolueno y preferiblemente en tetrahidrofurano, y calentando a una temperatura comprendida habitualmente entre 60-100 °C.

35 Los compuestos de fórmula XI son comerciales o pueden obtenerse fácilmente a partir de compuestos comerciales usando procedimientos estándares.

40 Además, algunos compuestos de fórmula I pueden obtenerse a partir de otros compuestos de fórmula I, mediante reacciones de conversión apropiadas de grupos funcionales, en una o más etapas, usando reacciones que son bien conocidas en la química orgánica en condiciones experimentales estándares.

- 5 Como se menciona anteriormente, los compuestos de la presente invención muestran una potente actividad antagonista del receptor de histamina H₄. Por lo tanto, los compuestos de la invención se espera que sean útiles para tratar enfermedades mediadas por el receptor H₄ en mamíferos, incluyendo seres humanos.
- 10 Las enfermedades que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, entre otras, enfermedades alérgicas, inmunitarias o inflamatorias o dolor.
- 15 Los ejemplos de enfermedades alérgicas, inmunitarias o inflamatorias que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación: enfermedades respiratorias tales como asma, rinitis alérgica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); enfermedades oculares tales como rinoconjuntivitis alérgica, ojo seco y cataratas; enfermedades cutáneas tales como dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica), psoriasis, urticaria y prurito; enfermedades inflamatorias intestinales tales como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn; artritis reumatoide; esclerosis múltiple; lupus cutáneo; lupus sistémico eritematoso y rechazo de trasplante.
- 20 Los ejemplos de afecciones de dolor que pueden tratarse con los compuestos de la invención incluyen, entre otros, dolor inflamatorio, hiperalgesia inflamatoria, hiperalgesia, dolor postquirúrgico, migraña, dolor por cáncer, dolor visceral, dolor por osteoartritis y dolor neuropático.
- 25 En una realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento de una enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria. En una realización más preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento de una enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria seleccionada de una enfermedad respiratoria, enfermedad ocular, enfermedad cutánea, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus cutáneo, lupus sistémico eritematoso y rechazo de trasplante. En una realización aún más preferida, la enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria se selecciona de asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinoconjuntivitis alérgica, ojo seco, cataratas, dermatitis (por ejemplo, dermatitis atópica), psoriasis, urticaria, prurito, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus cutáneo, lupus sistémico eritematoso y rechazo de trasplante.
- 30 En otra realización preferida, los compuestos de la invención se usan para el tratamiento de dolor, preferiblemente dolor inflamatorio, hiperalgesia inflamatoria, hiperalgesia, dolor postquirúrgico, migraña, dolor por cáncer, dolor visceral, dolor por osteoartritis y dolor neuropático.
- 35 Los ensayos para determinar la capacidad de un compuesto de interaccionar con el receptor de histamina H₄ son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, puede usarse un ensayo de unión al receptor H₄ tal como el explicado con detalle en el ejemplo 29. Otro ensayo útil es un ensayo de unión de GTP[⁻³⁵S] a membranas que expresan el receptor H₄. Pueden usarse ensayos funcionales con células que expresan el receptor H₄, por ejemplo, en un sistema que mide cualquier clase de actividad celular mediada por un segundo mensajero asociado al receptor H₄, tal como los niveles intracelulares de AMPc o la movilización de Ca²⁺. A este respecto, es un ensayo funcional muy útil que puede usarse para determinar la actividad anti-receptor H₄ el ensayo de selección por dispersión frontal y autofluorescencia (GAFS) en eosinófilos, por ejemplo eosinófilos humanos, como se da a conocer con detalle en el ejemplo 30; este ensayo es bien conocido en la materia (véase por ejemplo el procedimiento dado a conocer en Buckland KF y col., 2003, citado anteriormente en la sección de antecedentes, que se incorpora a la presente como referencia). Los ensayos *in vivo* que pueden usarse para ensayar la actividad de los compuestos de la invención son también bien conocidos en la materia (véanse por ejemplo las diversas referencias bibliográficas enumeradas para modelos animales *in vivo* en la sección de antecedentes, particularmente aquellas relacionadas con modelos *in vivo* de peritonitis, pleuresía, asma alérgico, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis atópica, prurito y dolor, que se incorporan todas a la presente como referencia).
- 40 El perfil de selectividad de los compuestos de la invención puede ensayarse usando ensayos de unión a receptor de histamina estándares que usan diversos receptores de histamina de forma similar a la dada a conocer en el ejemplo 29. Además, para ensayar la selectividad por otros receptores o canales iónicos, pueden usarse ensayos de desplazamiento de los correspondientes radioligandos siguiendo los procedimientos estándares reseñados en la bibliografía (véase, por ejemplo, el catálogo de 2008 de Cerep-Le Bois l'Evêque y las referencias citadas en el mismo). Para ensayar la selectividad por enzimas, puede usarse la determinación de la actividad enzimática mediante la formación de producto a partir de su sustrato.
- 45 El perfil de selectividad de los compuestos de la invención puede ensayarse usando ensayos de unión a receptor de histamina estándares que usan diversos receptores de histamina de forma similar a la dada a conocer en el ejemplo 29. Además, para ensayar la selectividad por otros receptores o canales iónicos, pueden usarse ensayos de desplazamiento de los correspondientes radioligandos siguiendo los procedimientos estándares reseñados en la bibliografía (véase, por ejemplo, el catálogo de 2008 de Cerep-Le Bois l'Evêque y las referencias citadas en el mismo). Para ensayar la selectividad por enzimas, puede usarse la determinación de la actividad enzimática mediante la formación de producto a partir de su sustrato.
- 50 Para seleccionar compuestos activos, el ensayo a 10 µM debe dar como resultado una actividad de más de un 50 % de inhibición de la actividad del receptor H₄ a 1 µM y aún más preferiblemente a 0,1 µM en este ensayo. Los compuestos preferidos deberían exhibir también una actividad potente en el ensayo de GAFS del ejemplo 30; preferiblemente los compuestos deberían exhibir más de un 50 % de inhibición a 10 µM, más preferiblemente a 1 µM y aún más preferiblemente a 0,1 µM en este ensayo,
- 55 Los compuestos preferidos deberían exhibir una afinidad selectiva por el receptor H₄ frente a otros receptores, particularmente los receptores H₃, muscarínicos, adrenérgicos, dopamínicos y serotoninícos.
- 60 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I (o
- 65

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y no dañinos para los receptores de la misma.

5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de cualquier formulación farmacéutica, cuya naturaleza, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del compuesto activo y de su vía de administración. Puede usarse cualquier vía de administración, por ejemplo, administración oral, parenteral, nasal, ocular, tópica y rectal.

10 Las composiciones sólidas para administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso, el procedimiento de fabricación está basado en mezclado simple, granulación en seco o granulación en húmedo del compuesto activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato de calcio; agentes ligantes tales como, por ejemplo, almidón, gelatina o povidona; disgregantes tales como carboximetilalmidón de sodio o croscarmelosa de sodio y agentes lubricantes tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden recubrirse adicionalmente con excipientes adecuados usando técnicas conocidas con el fin de retardar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción mantenida durante un periodo más largo, o mejorar simplemente sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El compuesto activo puede incorporarse también recubriendo sobre aglomerados inertes usando agentes de recubrimiento de película naturales o sintéticos. También son posibles cápsulas de gelatina blanda, en que el compuesto activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, aceite mineral o aceite de oliva.

20 Los polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales mediante la adición de agua pueden obtenerse mezclando el compuesto activo con agentes dispersantes o humectantes, agentes de suspensión y conservantes. Pueden añadirse también otros excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

25 Las formas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes usados comúnmente, tales como agua purificada, etanol, sorbitol, glicerol, polietilenglicoles (macrogoles) y propilenglicol. Dichas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como agentes humectantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y tampones.

30 Las preparaciones inyectables según la presente invención para administración parenteral comprenden disoluciones, suspensiones o emulsiones estériles en un disolvente acuoso o no acuoso tal como propilenglicol, polietilenglicol o aceites vegetales. Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes, dispersantes y conservantes. Pueden esterilizarse mediante cualquier procedimiento conocido o prepararse como composiciones sólidas estériles que se disolverán en agua o cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso. También es posible partir de materiales estériles y mantenerlos en esas condiciones a lo largo de todo el proceso de fabricación.

35 Los compuestos de la invención pueden formularse también para su aplicación tópica para el tratamiento de patologías que aparecen en zonas u órganos accesibles mediante esta vía, tales como ojos, piel y tracto intestinal. Las formulaciones incluyen cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones y parches en los que el compuesto se dispersa o disuelve en excipientes adecuados.

40 Para administración nasal o para inhalación, el compuesto puede formularse como un aerosol del que puede liberarse convenientemente usando propelentes adecuados.

45 La dosificación y frecuencia de dosis dependerán de la naturaleza y gravedad de la enfermedad para tratar, de la edad, condición general y peso corporal del paciente, así como el compuesto particular administrado y de la vía de administración, entre otros factores. Como ejemplo, es un intervalo de dosificación adecuado de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg al día, que puede administrarse en dosis individuales o divididas.

50 La invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

Ejemplos

55 Se usan las siguientes abreviaturas en los ejemplos:

AcN: acetoniitrilo
 BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
 n-BuOH: 1-butanol
 Conc: concentrado
 60 DIEA: N,N-diisopropiletilamina
 AcOEt: acetato de etilo
 EtOH: etanol
 MeOH: metanol
 Min: minutos
 65 EM: espectrometría de masas
 NMP: 1-metil-2-pirrolidinona

- Pd₂(dba)₃: tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)
 PyBOP: hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
 TEA: trietilamina
 THF: tetrahidrofurano
 5 t_R: tiempo de retención
 CL-EM: cromatografía líquida-espectrometría de masas

Se usó uno de los procedimientos siguientes para determinar el espectro de CL-EM:

- 10 Procedimiento 1: Columna X-Terra MS C18 de 5 µm (100 mm x 2,1 mm), temperatura: 30 °C, caudal: 0,35 ml/min, eluyente: A= AcN, B = NH₄HCO₃ 10 mM, gradiente: 0 min A al 10 %; 10 min A al 90 %; 15 min A al 90 %.

Procedimiento 2: Columna Acquity UPLC BEH C18 de 1,7 µm (2,1 x 50 mm), temperatura: 40 °C, caudal: 0,50 ml/min, eluyente: A= AcN, B = NH₄HCO₃ 10 mM, gradiente: 0 min A al 10 %; 0,25 min A al 10 %; 3,00 min A al 90 %; 3,75 min A al 90 %.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1

- 15 **Metil-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]carbamato de *terc*-butilo**

(a) **[(3*R*)-1-Bencilpirrolidin-3-il]metilcarbamato de *terc*-butilo**

- 20 Se añadió una disolución de bicarbonato de di-*terc*-butilo (11,6 g, 53,07 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ a una disolución de (3*R*)-1-bencil-*N*-metilpirrolidin-3-amina (10 g, 52,55 mmol) en 115 ml de CH₂Cl₂, y se enfrió a 0 °C. Se agitó la disolución resultante a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporó el disolvente y se sometió a cromatografía el producto bruto sobre gel de sílice usando mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente como eluyente, proporcionando 14,5 g del compuesto deseado (rendimiento: 95 %).

CL-EM (Procedimiento 1): t_R= 9,55 min; m/z = 291 (MH⁺).

(b) **Compuesto del título**

- 25 Se calentó a reflujo durante 5 horas una disolución del compuesto obtenido anteriormente (14,5 g, 50,14 mmol), Pd/C (al 10 %, al 50 % en agua) (3 g) y formiato de amonio (12,7 g, 200,5 mmol) en una mezcla de MeOH (390 ml) y agua (45 ml). Se filtró la reacción a través de Celite® y se lavó el auxiliar de filtración con AcOEt y MeOH. Se evaporó el disolvente hasta sequedad, proporcionando 10,6 g del compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento: 100 %).

- 30 RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (s, 9H), 1,72 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,53 (s, NH), 2,80 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,11 (m, 2H), 4,58 (m, 1H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Azetidin-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo

(a) **[1-(Difenilmetil)azetidín-3-il]metilcarbamato de *terc*-butilo**

- 35 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la sección a) del ejemplo de referencia 1, pero usando 1-(difenilmetil)-*N*-metilazetidín-3-amina en lugar de (3*R*)-1-bencil-*N*-metilpirrolidin-3-amina, se obtuvo el compuesto deseado (rendimiento: 73 %).

CL-EM (Procedimiento 1): t_R= 10,14 min; m/z= 353 (MH⁺).

(b) **Compuesto del título**

- 40 Se purgó con argón una disolución del compuesto obtenido anteriormente (6,18 g, 17,53 mmol) en 60 ml de MeOH y 15 ml de AcOEt. Se añadió Pd/C (al 10 %, al 50 % en agua) (929 mg) y se purgó de nuevo con argón la disolución y se agitó en atmósfera de H₂ durante 18 horas. Se filtró la reacción a través de Celite® y se lavó el auxiliar de filtrado con AcOEt y MeOH. Se evaporó el disolvente hasta sequedad, proporcionando 5,66 g de una mezcla de compuesto del título junto con un equivalente de difenilmetano, que se usó como tal en las siguientes etapas.

RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,44 (s, 9H), 2,88 (s, 3H), 3,56 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 4,75 (m, 1H).

- 45 **EJEMPLO DE REFERENCIA 3**

6-Cloro-2-isobutilpirimidin-4-amina

Procedimiento A

Se introdujeron en un matraz 2,6-dicloropirimidin-4-amina (0,75 g, 4,56 mmol), acetato de paladio (51 mg, 0,23 mmol) y

5 tri-*tert*-butilfosfina (0,45 ml de una disolución 1 M en tolueno, 0,45 mmol) y se purgó el sistema tres veces con ciclos de vacío/argón. Se añadió entonces una mezcla de THF-NMP 2:1 (24 ml) y se purgó de nuevo tres veces con vacío/argón. Se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y se añadió bromuro de isobutircinc (13,7 ml de una disolución 0,5 M en THF, 6,84 mmol). Se inertizó de nuevo con ciclos vacío/argón y se calentó la mezcla de reacción durante una noche a 100 °C. Se enfrió la reacción bruta a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se lavó el filtro con acetato de etilo. Se evaporó el filtrado hasta sequedad, se diluyó el residuo con acetato de etilo y se separaron las fases. Se lavaron las fases orgánicas tres veces con agua, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente como eluyente, proporcionando 0,69 g del compuesto del título en forma de una mezcla 1:1 de los dos regioisómeros (rendimiento: 81 % de la mezcla isomérica, aprox. 40 % del isómero pretendido).

10 CL-EM (procedimiento 2): $t_R = 1,64$ min; m/z 186/188 (MH⁺).

Procedimiento B

15 Se suspendió el ejemplo de referencia 31 (2 g, 12 mmol) en oxiclورو de fósforo (11,1 ml, 120 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 10 h, volviéndose la mezcla una disolución. Se separaron por destilación disolvente y oxiclورو de fósforo a vacío. Se añadieron THF (36 ml) y HCl 0,5 N (36 ml) al residuo y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las fases y se desechó la fase orgánica. Se lavó de nuevo la fase ácida con acetato de etilo, que se desechó de nuevo, y se ajustó el pH de la fase acuosa a básico (aprox. 10) con amoniaco conc. Se enfrió la mezcla en nevera durante una noche, tras de lo cual precipitó un sólido. Se recogió el producto por filtración, se lavó con agua y se secó en estufa a vacío, proporcionando 20 1,36 g del compuesto deseado (rendimiento 62 %).

EJEMPLOS DE REFERENCIA 4-5

Se obtuvieron los siguientes compuestos siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 3, procedimiento A, pero usando materiales de partida adecuados en lugar de bromuro de isobutircinc:

Ejemplo de ref.	Nombre	Material de partida	Procedimiento (CL-EM)	t_R (min)	m/z (MH ⁺)
4	6-Cloro-2-ciclohexilmetilpirimidin-4-amina	Bromuro de ciclohexilmetilcinc	2	2,15	226/228
5	6-Cloro-2-(4-fluorobencil)pirimidin-4-amina	Bromuro de 4-fluorobencilcinc	2	1,85	238/240

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 6

2-Isobutilpirimidin-4,6-diol

30 Se introdujeron sodio (0,75 g, 32,94 mmol) y etanol (20 ml) en un matraz. Una vez se disolvió todo el sodio, se añadieron clorhidrato de 3-metilbutanimidamida (1,5 g, 10,98 mmol) y malonato de dietilo (1,67 ml, 10,98 mmol). Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y durante 5 horas a reflujo. Se enfrió la reacción bruta a temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. Se disolvió el sólido obtenido en agua y se ajustó el pH a 5 con ácido acético. Se filtró el precipitado formado, proporcionando 1,5 g del compuesto del título (rendimiento: 81 %).

CL-EM (procedimiento 2): $t_R = 0,32$ min; m/z 169 (MH⁺).

EJEMPLOS DE REFERENCIA 7-11

35 Se obtuvieron los siguientes compuestos siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 6, pero usando materiales de partida adecuados en lugar de clorhidrato de 3-metilbutanimidamida:

Ejemplo de ref.	Nombre	Material de partida	Procedimiento (CL-EM)	t _R (min)	m/z (MH ⁺)
7	2-Ciclopropil-pirimidin-4,6-diol	Clorhidrato de ciclopropano-carboximidamida	2	0,29	153
8	2- <i>terc</i> -Butil-pirimidin-4,6-diol	Clorhidrato de pivalimidamida	2	0,32	169
9	2-Isopropil-pirimidin-4,6-diona	Clorhidrato de isobutirimidamida	2	0,28	155
10	2-(Ciclopropil-metil)-pirimidin-4,6-diol	Clorhidrato de ciclopropilacetimidamida	2	0,30	167
11	2-(Fenoximetil)-pirimidin-4,6-diol	Clorhidrato de 2-fenoxiacetimidamida	2	0,64	219

EJEMPLO DE REFERENCIA 12**4,6-Dicloro-2-isobutilpirimidina**

- 5 Se añadió oxiclورو de fósforo (12,5 ml, 134,28 mmol) al compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 6 (1,5 g, 8,95 mmol) y se agitó durante 6 horas a reflujo. Se separó entonces por destilación el oxiclورو de fósforo en exceso. Se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo y disolución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad, proporcionando 2 g del compuesto del título con rendimiento cuantitativo.
- 10 CL-EM (procedimiento 2): t_R = 2,70 min; m/z.

EJEMPLOS DE REFERENCIA 13-17

Se obtuvieron los siguientes compuestos siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 12, pero usando materiales de partida adecuados:

Ejemplo de ref.	Nombre	Material de partida	Procedimiento (CL-EM)	t _R (min)	m/z (MH ⁺)
13	2-Ciclopropil-4,6-dicloropirimidina	Ej. ref. 7	2	2,44	(*)
14	2- <i>terc</i> -Butil-4,6-dicloropirimidina	Ej. ref. 8	2	2,94	(**)
15	4,6-Dicloro-2-isopropilpirimidina	Ej. ref. 9	2	2,57	(***)
16	2-(Ciclopropilmetil)-4,6-dicloropirimidina	Ej. ref. 10	2	2,81	
17	4,6-Dicloro-2-(fenoximetil)pirimidina	Ej. ref. 11	2	2,49	225/257/259

(*) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1,16 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 6,84 (s, 1H).

- 15 (***) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1,44 (s, 9H), 6,40 (s, 1H).

(***) RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (TMS): 1,35 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 3,2 (m, 1H), 7,28 (s, 1H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 18**4-[3-(*terc*-Butoxicarbonil(metil)amino)azetidín-1-il]-6-cloro-2-isobutilpirimidina**

- 20 Se añadió el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 2 (3,23 g para la mezcla 1:1 con difenilmetano, 9,13 mmol) a una disolución del ejemplo de referencia 12 (2 g, 8,95 mmol) y DIEA (2,33 ml, 13,43 mmol) en EtOH (20 ml) y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 6 horas. Se dejó enfriar y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía sobre sílice eluyendo usando mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente, proporcionando 2 g del compuesto del título (rendimiento: 65 %).

CL-EM (procedimiento 2): $t_R = 2,84$ min; m/z 355/357 (MH^+).

EJEMPLOS DE REFERENCIA 19-27

Se obtuvieron los siguientes compuestos siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 18, pero usando materiales de partida adecuados:

Ejemplo de ref.	Nombre	Material de partida	Procedimiento (CL-EM)	t_R (min)	m/z (MH^+)
19	4-[3-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil(metil)-amino)azetidín-1-il]-6-cloro-2-ciclopropilpirimidina	Ej. ref. 13 y ej. ref. 2	2	2,71	339/341
20	4-[3-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil(metil)-amino)azetidín-1-il]-2- <i>tert</i> -butil-6-cloropirimidina	Ej. ref. 14 y Ej. ref. 2	2	3,24	355/357
21	4-[3-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil(metil)-amino)azetidín-1-il]-6-cloro-2-isopropilpirimidina	Ej. ref. 15 y Ej. ref. 2	2	2,82	341/343
22	4-[3-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil(metil)-amino)azetidín-1-il]-6-cloro-2-(ciclopropilmetil)pirimidina	Ej. ref. 16 y Ej. ref. 2	2	2,93	353/355
23	4-[3-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil(metil)-amino)azetidín-1-il]-6-cloro-2-(fenoximetil)pirimidina	Ej. ref. 17 y Ej. ref. 2	2	2,75	405/407
24	4-[(3 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil(metil)amino)pirrolidín-1-il]-6-cloro-2-ciclopropilpirimidina	Ej. ref. 13 y Ej. ref. 1	2	2,85	353/355
25	4-[(3 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil(metil)amino)pirrolidín-1-il]-2- <i>tert</i> -butil-6-cloropirimidina	Ej. ref. 14 y Ej. ref. 1	2	3,34	369/371
26	4-[(3 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil(metil)amino)pirrolidín-1-il]-6-cloro-2-isopropilpirimidina	Ej. ref. 15 y Ej. ref. 1	2	2,99	355/357
27	4-[(3 <i>R</i>)-3-(<i>tert</i> -Butoxicarbonil(metil)amino)pirrolidín-1-il]-6-cloro-2-(fenoximetil)pirimidina	Ej. ref. 17 y Ej. ref. 1	2	2,88	419/421

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 28

2-(2-Ciclopentiletínil)-6-cloropirimidin-4-amina

10 Se introdujeron en un matraz 2,6-dicloropirimidin-4-amina (0,2 g, 1,22 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (42 mg, 0,043 mmol) y yoduro de cobre (14 mg, 0,07 mmol). Se añadió una mezcla de THF-trietilamina 2:3 (5 ml) y se inertizó el sistema 3 veces con ciclos de vacío/argón. Finalmente, se añadió ciclopentilacetileno (0,16 ml, 1,34 mmol) y se calentó la mezcla resultante a 100 °C durante una noche. Se enfrió la reacción bruta a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice, usando mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente como eluyente, proporcionando 0,15 g del compuesto del título, impurificado con su regioisómero.

15 CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 1,98$ min; $m/z = 222/224$ (MH^+).

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

2-(2-Ciclopentiletínil)-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina

(a) (*R*)-1-(4-Amino-2-(2-ciclopentiletínil)pirimidín-6-il)pirrolidín-3-il(metil)carbamato de *tert*-butilo

20 Se añadió el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1 (0,16 g, 0,8 mmol) a una mezcla del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 28 (0,15 g en forma de una mezcla de regioisómeros, 0,67 mmol) y DIEA (0,13 g, 1,0 mmol) en *n*-BuOH (2 ml) y se calentó la mezcla resultante durante una noche en un tubo sellado a 100 °C. Se dejó enfriar y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente como eluyente, proporcionando 85,5 mg del compuesto del título (rendimiento: 18 % de 2,6-dicloropirimidin-4-amina).

CL-EM (procedimiento 2): $t_R = 2,65$ min; $m/z = 386$ (MH^+).

(b) Compuesto del título

5 Se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) a una disolución del compuesto obtenido en la sección a) (85,5 mg, 0,22 mmol) en diclorometano anhidro (9,5 ml), se enfrió a 0 °C y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se evaporó el sólido hasta sequedad y se disolvió el producto bruto en AcOEt y agua. Se separaron las fases y se desechó la fase orgánica. Se ajustó el pH de la fase acuosa a 9 con NaOH 1 N y se extrajo tres veces con cloroformo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta sequedad, proporcionando 47,3 mg del compuesto pretendido (rendimiento: 75 %).

10 CL-EM (Procedimiento 2): $t_R = 1,64$ min; $m/z = 286$ (MH^+).

EJEMPLO DE REFERENCIA 30

3-Metilazetidín-3-il(metil)carbamato de *terc*-butilo

(a) [1-(Difenilmetil)-3-metilazetidín-3-il]metilcarbamato de *terc*-butilo

15 Siguiendo un procedimiento similar al descrito en la sección a) del ejemplo de referencia 1, pero usando 1-(difenilmetil)-*N*,3-dimetilazetidín-3-amina en lugar de (3*R*)-1-bencil-*N*-metilpirrolidín-3-amina, se obtuvo el compuesto deseado con rendimiento cuantitativo.

RMN-¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,53 (s, 12H), 2,59 (s, 3H), 2,89 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 4,30 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,42 (m, 1H).

(b) Compuesto del título

20 Se purgó con argón una disolución del compuesto obtenido en la sección a) (6,06 g, 16,5 mmol) en 60 ml de MeOH y 15 ml de AcOEt. Se añadió Pd/C (al 10 %) (814 mg) y se purgó entonces de nuevo la mezcla con argón y se agitó durante una noche en atmósfera de H_2 . Se filtró la reacción a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con AcOEt y MeOH. Se evaporó el disolvente hasta sequedad, proporcionando 4,55 g de una mezcla del compuesto del título junto con un equivalente de difenilmetano, que se usó como tal en las siguientes etapas.

25 RMN-¹H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 1,45 (s, 12H), 2,67 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,00 (m, 1H)

EJEMPLO DE REFERENCIA 31

6-Amino-2-isobutilpirimidín-4-ol

30 Se diluyó etóxido de sodio (210 ml de una disolución al 21 % en etanol, 563 mmol) con etanol absoluto (290 ml). Se añadieron entonces secuencialmente a la disolución de etóxido de sodio acetato de 3-metilbutanimidamida (45 g, 281 mmol) y clorhidrato de 3-etoxi-3-iminopropionato de etilo (59 g, 85 % de pureza, 256 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla, se retiró el disolvente por arrastre y se diluyó el residuo con agua (100 ml). Se ajustó el pH a 6-7 con HCl 2 N y se calentó la suspensión densa a reflujo. Se añadió agua (350 ml) aunque no se consiguió la disolución total de los sólidos. Se recogieron los sólidos por filtración y se secaron a vacío, proporcionando 18,6 g del compuesto del título. Tras enfriar, precipitó producto adicional, que se aisló por filtración y se secó a vacío, proporcionando 8,18 g adicionales de producto. Los sólidos combinados dieron cuenta de un total de 26,8 g (rendimiento: 62 %).

35 CL-EM (procedimiento 2): $t_R = 0,84$ min; $m/z = 168$ (MH^+).

EJEMPLOS DE REFERENCIA 32-34

40 Se obtuvieron los siguientes compuestos siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo de referencia 31, pero usando materiales de partida adecuados en lugar de 3-metilbutanimidamida:

Ejemplo de ref.	Nombre	Material de partida	Procedimiento (CL-EM)	t_R (min)	m/z (MH^+)
32	6-Amino-2-(2,2-dimetilpropil)-pirimidín-4-ol	Acetato de 3,3-dimetilbutanimidamida	2	1,06	182
33	6-Amino-2-ciclobutilpirimidín-4-ol	Acetato de ciclobutanocarboxamidina	2	0,76	166
34	6-Amino-2-ciclopentilpirimidín-4-ol	Acetato de ciclopentanocarboxamidina	2	1,01	180

EJEMPLO 1**2-Isobutil-6-((3*R*)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina**

- 5 Se añadió el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1 (144 mg, 0,72 mmol) a una disolución del ejemplo de referencia 3 (89 mg en forma de una mezcla aprox. al 50 % de los dos regioisómeros, 0,48 mmol equivalentes a 0,24 mmol del regioisómero pretendido) y DIEA (0,25 ml, 1,44 mmol) en n-BuOH (6 ml), y se calentó la mezcla resultante durante una noche en un tubo sellado a 100 °C. Se añadieron ejemplo de referencia 1 (96 mg, 0,48 mmol) y DIEA (0,25 ml) adicionales y se calentó a 100 °C durante 1 día más. Se dejó enfriar y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el producto bruto obtenido mediante HPLC-EM preparativa (columna XTerra PREP MS C18 de 5 µm (100 mm x 19 mm), caudal: 20 ml/min, eluyente: A = AcN, B = NH₄HCO₃ 75 mM, gradiente: 0 min A al 25 %; 11 min A al 90 %; 12 min A al 90 %) y se evaporaron hasta sequedad las fracciones que contenían el producto, proporcionando 26,9 mg del intermedio protegido con Boc (rendimiento: 32 %). Se añadieron HCl (disolución 4 M en 1,4-dioxano, 1,5 ml) y MeOH (1 ml) a este intermedio, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se disolvió el residuo en agua, se añadió una disolución de NaOH 1 N hasta pH básico y se extrajo tres veces con cloroformo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante HPLC-EM preparativa (columna X-Terra PREP MS C18 de 5 µm (100 mm x 19 mm), caudal: 20 ml/min, eluyente: A = AcN, B = NH₄HCO₃ 75 mM, gradiente: 0 min A al 10 %; 1 min A al 10 %; 8 min A al 90 %) y se evaporaron hasta sequedad las fracciones que contenían el producto, proporcionando 5,2 mg del compuesto del título (rendimiento: 27 %).
- 10
- 15
- 20 CL-EM (procedimiento 2): t_R= 1,20 min; m/z 250 (MH⁺).

EJEMPLOS 2-3

Se obtuvieron los siguientes compuestos siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 1, pero usando materiales de partida adecuados:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento (CL-EM)	t _R (min)	m/z (MH ⁺)
2	2-Ciclohexilmetil-6-((3 <i>R</i>)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina	Ej. ref. 4 y Ej. ref. 1	2	1,65	290
3	2-(4-Fluorobencil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina	Ej. ref. 5 y Ej. ref. 2	2	1,38	288

25 EJEMPLO 4**2-Isobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina**

Procedimiento A

- 30 Se dispusieron en un tubo Schlenk el compuesto de referencia 18 (2 g, 6,0 mmol), benzofenonimina (1,1 ml, 6,60 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0,86 g, 9,0 mmol), BINAP racémico (0,22 g, 0,36 mmol) y tolueno (60 ml). Se purgó el sistema tres veces con ciclos de vacío/argón. Se añadió entonces Pd₂(dba)₃ (0,11 g, 0,12 mmol) y se purgó de nuevo tres veces con vacío/argón. Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C durante una noche. Se enfrió la reacción bruta a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con acetato de etilo. Se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se disolvió el residuo en THF (127 ml), se añadió entonces HCl 3 N (127 ml) y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se evaporó hasta sequedad. Se disolvió el producto bruto en agua y acetato de etilo, se separaron las fases y se desechó la fase orgánica. Se añadió entonces NaOH 0,5 N a la fase acuosa ácida hasta pH básico. Se extrajo la fase acuosa con AcOEt tres veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente como eluyente, proporcionando 0,67 g del compuesto del título (rendimiento: 23 %).
- 35
- 40 CL-EM (Procedimiento 2): t_R= 1,15 min; m/z 236 (MH⁺).

Procedimiento B

- 45 Se añadieron ejemplo de referencia 3 (163 mg, 0,88 mmol), ejemplo de referencia 2 (500 mg de una mezcla 1:1 con difenilmetano, 1,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (245 µl, 1,4 mmol) a etanol (2 ml) y se agitó la mezcla a reflujo (temperatura del baño de aceite fijada a 100 °C) durante una noche. Se separó el disolvente por destilación y se diluyó el residuo con NaHCO₃ 0,2 N y acetato de etilo. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces más con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad, proporcionando el precursor protegido con Boc. Se disolvió el producto bruto en metanol (6 ml) y se añadió HCl 4 M en

- 5 1,4-dioxano (6 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó entonces hasta sequedad. Se disolvió el residuo en agua y se lavó la fase ácida dos veces con acetato de etilo, que se desechó. Se ajustó entonces el pH de la fase acuosa a básico (>9) y se extrajo el producto tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de AcOEt/MeOH/NH₃ conc. de polaridad creciente como eluyente, proporcionando 136 mg del compuesto del título (rendimiento: 36 %).

EJEMPLOS 5-13

Se obtuvieron los siguientes compuestos siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 4 procedimiento A, pero usando materiales de partida adecuados:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento (CL-EM)	t _R (min)	m/z (MH ⁺)
5	2-Ciclopropil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina	Ej. ref. 19	2	1,03	220
6	2- <i>terc</i> -Butil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina	Ej. ref. 20	2	1,48	236
7	2-Isopropil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina	Ej. ref. 21	2	1,08	222
8	2-(Ciclopropilmetil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina	Ej. ref. 22	2	1,22	234
9	6-(3-(Metilamino)azetidín-1-il)-2-(fenoximetil)pirimidín-4-amina	Ej. ref. 23	2	1,33	286
10	2-Ciclopropil-6-((3 <i>R</i>)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina	Ej. ref. 24	2	1,02	234
11	2- <i>terc</i> -Butil-6-((3 <i>R</i>)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina	Ej. ref. 25	2	1,55	250
12	2-Isopropil-6-((3 <i>R</i>)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina	Ej. ref. 26	2	1,15	236
13	6-((3 <i>R</i>)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il)-2-(fenoximetil)pirimidín-4-amina	Ej. ref. 27	2	1,36	300

10

EJEMPLO 14

6-(3-Aminoazetidín-1-il)-2-isobutilpirimidín-4-amina

Seguendo un procedimiento similar al descrito en el procedimiento B del ejemplo 4, pero usando azetidín-3-ilcarbamato de *terc*-butilo en lugar del ejemplo de referencia 2, se obtuvo el compuesto deseado.

- 15 CL-EM (procedimiento 2): t_R= 0,97 min; m/z 222 (MH⁺).

EJEMPLO 15

2-Isobutil-6-(3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina

a) 1-(6-Amino-2-isobutilpirimidín-4-il)-3-metilazetidín-3-il(metil)-carbamato de *terc*-butilo

- 20 Se calentaron a 90 °C durante 2 días el compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 31 (0,15 g, 0,90 mmol), la amina obtenida en el ejemplo de referencia 30 (0,57 g de una mezcla 1:1 con difenilmetano, equivalente a 0,29 g al 100 %, 1,4 mmol) y PyBOP (0,52 g, 0,99 mmol) en una mezcla de TEA (6 ml), acetonitrilo (6 ml) y 1,4-dioxano (6 ml). Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente como eluyente, proporcionando 229 mg del compuesto deseado (rendimiento: 73 %).

- 25 CL-EM (procedimiento 2): t_R= 2,15 min; m/z 350 (MH⁺).

b) Compuesto del título

Se agitó el compuesto obtenido en la sección a) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y HCl (disolución 4 M en 1,4-

5 dioxano, 5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente hasta sequedad. Se disolvió el residuo en agua y se lavó dos veces con AcOEt, que se desechó. Se añadió una disolución de NaOH 1 N a la fase acuosa ácida hasta pH básico y se extrajo dos veces con AcOEt. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía sobre gel de sílice usando mezclas de AcOEt/MeOH/NH₃ conc. de polaridad creciente como eluyente, proporcionando 49 mg del compuesto del título (rendimiento: 30 %).

CL-EM (procedimiento 2): t_R= 1,22 min; m/z 250 (MH⁺).

EJEMPLOS 16-22

10 Se obtuvieron los siguientes ejemplos siguiendo un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 15, pero usando materiales de partida adecuados:

Ejemplo	Nombre	Material de partida	Procedimiento (CL-EM)	T _r (min)	m/z (MH ⁺)
16	6-((3R)-3-aminopirrolidin-1-il)-2-isobutilpirimidin-4-amina	Ej. ref. 31 y [(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo	2	1,08	236
17	2-Ciclobutil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina	Ej. ref. 33 y Ej. ref. 2	2	1,14	234
18	2-Ciclobutil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina	Ej. ref. 33 y Ej. ref. 1	2	1,20	248
19	2-Ciclopentil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina	Ej. ref. 34 y Ej. ref. 2	2	1,32	248
20	2-Ciclopentil-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina	Ej. ref. 34 y Ej. ref. 1	2	1,38	262
21	2-(2,2-Dimetilpropil)-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidin-4-amina	Ej. ref. 32 y Ej. ref. 2	2	1,31	250
22	2-(2,2-Dimetilpropil)-6-((3R)-3-(metilamino)-azetidín-1-il)pirimidin-4-amina	Ej. ref. 32 y Ej. ref. 1	2	1,36	264

EJEMPLO 23

2-(2-Ciclopentiletil)-6-((3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina

15 Se purgó con argón una disolución del ejemplo de referencia 29 (44 mg, 0,15 mmol) en 1,8 ml de MeOH. Se añadió Pd/C (al 5 %, al 50 % en agua) (14 mg) y se purgó de nuevo entonces la mezcla con argón y se agitó durante una noche en atmósfera de H₂. Se filtró la reacción a través de Celite® y se lavó la torta de filtrado con MeOH. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y se purificó el producto bruto obtenido mediante HPLC-EM preparativa (columna C18 X-Bridge PREP OBD de 5 µm (50 mm x 19 mm), caudal: 19 ml/min con una ACD (dilución en columna) de AcN a 1 ml/min, eluyente: A = AcN, B = NH₄HCO₃ 75 mM, gradiente: 0 min A al 5 %; 3 min A al 5 %; 10 min A al 85 %). Se evaporaron hasta sequedad las fracciones que contenían el producto, proporcionando 17,4 mg del compuesto pretendido (rendimiento: 39 %).

20 CL-EM (procedimiento 2): t_R= 1,86 min; m/z 290 (MH⁺).

EJEMPLOS 24-28

25 Siguiendo procedimientos similares a los descritos anteriormente, pero partiendo de materiales de partida apropiados, pueden prepararse los siguientes compuestos adicionales:

Ejemplo	Nombre
24	2-Ciclohexilmetil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina
25	2-Ciclopropilmetil-6-((3 <i>R</i>)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina
26	2-ciclohexil-6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)pirimidín-4-amina
27	2-ciclohexil-6-((3 <i>R</i>)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina
28	2-(4-Fluorobencil)-6-((3 <i>R</i>)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il)pirimidín-4-amina

EJEMPLO 29**Ensayo de unión competitiva de [³H]-histamina con el receptor de histamina humano H₄**

- 5 Para efectuar el ensayo de unión, se usaron extractos de membrana preparados a partir de una línea celular recombinante CHO estable que expresa el receptor de histamina humano H₄ (Euroscreen/Perkin-Elmer).

- 10 Se incubaron los compuestos para ensayar a la concentración deseada por duplicado con [³H]-histamina 10 nM y 15 µg de extracto de membrana en un volumen total de 250 µl de Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, EDTA 1,25 mM durante 60 minutos a 25 °C. Se definió la unión no específica en presencia de histamina no marcada 100 µM. Se detuvo la reacción mediante filtración usando un colector a vacío (Multiscreen Millipore) en placas de 96 pocillos (MultiScreen HTS Millipore) que se había empapado previamente con polietilénimina al 0,5 % durante 2 horas a 0 °C. Se lavaron posteriormente las placas con Tris 50 mM (pH 7,4), EDTA 1,25 mM a 0 °C y se secaron los filtros durante 1 hora a 50-60 °C, antes de añadir el líquido de centelleo para determinar la radiactividad unida mediante un contador de centelleo
- 15 Betaplate.

Se ensayaron los compuestos de los ejemplos 1 a 7 y 9 a 23 en este ensayo y exhibieron más de un 50 % de inhibición de la unión de histamina a receptor de histamina humano H₄ a 10 µM. Además, los compuestos de los ejemplos 1 a 7, 10, 11, 12 y 14 a 22 dieron más de un 50 % de inhibición a una concentración 1 µM.

EJEMPLO 30

- 20 **Ensayo de cambio de forma inducida por histamina (ensayo de selección por dispersión frontal y autofluorescencia, GAFS) en eosinófilos humanos**

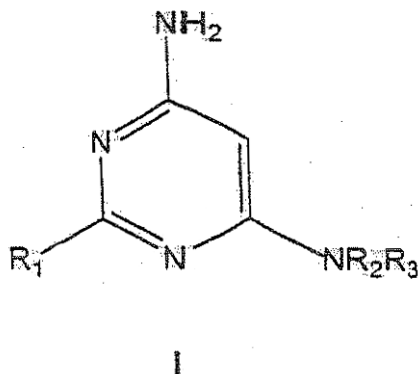
En este ensayo, se determina el cambio de forma inducido por histamina en eosinófilos humanos mediante citometría de flujo, detectado como un aumento en el tamaño de las células (dispersión frontal, FSC).

- 25 Se prepararon leucocitos polimorfonucleares (PMNL, fracción que contiene neutrófilos y eosinófilos) a partir de sangre completa de voluntarios sanos humanos. Brevemente, se separaron los eritrocitos mediante sedimentación en dextrano al 1,2 % (SIGMA) y se aisló la fracción rica en leucocitos (PMNL) de la capa superior mediante centrifugación a 450 g durante 20 min en presencia de Ficoll-Paque® (Biochrom.). Se resuspendieron los PMNL en tampón PBS a una concentración de 1,1 x 10⁶ células/ml y se pretrataron con diferentes concentraciones de compuestos de ensayo (disueltos en PBS) durante 30 min a 37 °C, y se estimularon entonces con histamina 300 nM (Fluka) durante 5 min.
- 30 Finalmente, se añadió paraformaldehído (1 % de concentración final en PBS) para terminar la reacción y mantener la forma celular. Se analizó el cambio de forma celular mediante citometría de flujo (FACS Calibur, BD Biosystems). Se seleccionaron los eosinófilos en PMNL basándose en su mayor autofluorescencia respecto a la de los neutrófilos (canal de fluorescencia FL2). Se monitorizó el cambio de forma celular en las señales de dispersión frontal (FSC). Los resultados se expresan como el porcentaje de inhibición del cambio de forma inducido por histamina para cada
- 35 concentración de compuesto de ensayo.

Se ensayaron en este ensayo los compuestos de los ejemplos 1 a 4, 11, 12, 15 y 17 a 22 y produjeron más de un 50 % de inhibición del cambio de forma de eosinófilos humanos inducido por histamina a 1 µM.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



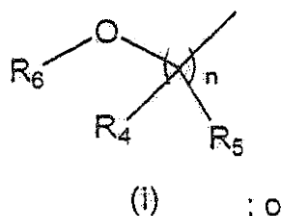
en la que

5 R₁ representa:

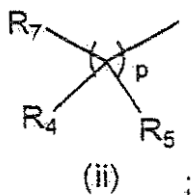
- (1) alquilo C₁₋₈;
- (2) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆;
- (3) arilalquilo C₁₋₆;

10 en los que en los grupos (1) a (3) cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y arilo;

(4) un grupo de fórmula (i)



(5) un grupo de fórmula (ii):



15 R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado que puede ser monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico con puente de 7 a 8 miembros o bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, en el que dicho grupo heterocíclico puede contener hasta 2 átomos de N y no contiene ningún otro heteroátomo, y puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y NR_aR_b, a condición de que el grupo heterocíclico contenga 2 átomos de N y no esté sustituido con un grupo NR_aR_b o contenga 1 átomo de N y esté sustituido con un grupo NR_aR_b;

20 o R₂ representa H o alquilo C₁₋₄ y R₃ representa azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₄;

R_a representa H o alquilo C₁₋₄;

25 R_b representa H o alquilo C₁₋₄;

o R_a y R_b forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo azetidino, pirrolidino, piperidino o azepano

que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₄;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de H y alquilo C₁₋₄, y adicionalmente uno de los grupos R₄ o R₅ puede representar arilo o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, y adicionalmente dos grupos R₄ y R₅ en un mismo átomo de C pueden estar unidos entre sí formando con dicho átomo de C un grupo cicloalquilo C₃₋₈;

- 5 R₆ representa un grupo seleccionado de alquilo C₁₋₈, cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆ y arilalquilo C₀₋₄, en los que cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y arilo;
- 10 R₇ representa un anillo heterocíclico monocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene un átomo de O y que no contiene ningún otro heteroátomo adicional, en el que dicho anillo puede estar unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C disponible, y en el que R₇ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄ y halógeno;
- n representa 1, 2 o 3;
- p representa 0, 1 o 2; y
- 15 arilo representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno, alcoxilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, halogenoalcoxilo C₁₋₄, ciano y amino;
- o una sal del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ representa:

- 20 (1) alquilo C₄₋₆;
- (2) cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁; o
- (3) arilalquilo C₁₋₂.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, en el que cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y arilo; preferiblemente R₁ representa alquilo C₁₋₈ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆; más preferiblemente R₁ representa alquilo C₄₋₆ o cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₁ y aún más preferiblemente R₁ representa isobutilo, 2,2-dimetilpropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo o ciclopropilmetilo.

30 4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ representa alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno.

5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R₁ representa alquilo C₄₋₆.

35 6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que R₁ representa isobutilo o 2,2-dimetilpropilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R₁ representa isobutilo.

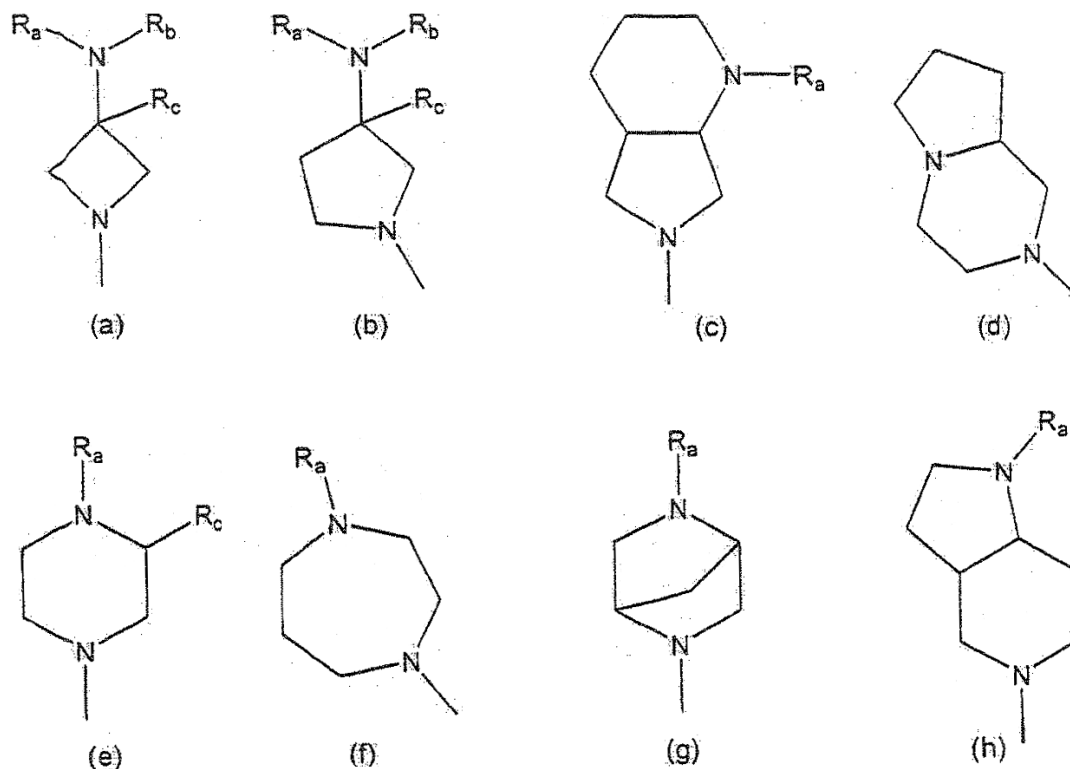
40 8. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R₁ representa 2,2-dimetilpropilo.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₀₋₆, en el que el grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C₃₋₈ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y arilo; preferiblemente R₁ representa cicloalquil C₃₋₈-alquilo C₁, más preferiblemente R₁ representa ciclopropilmetilo o ciclohexilmetilo.

45 10. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R₁ representa cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₄, halógeno y arilo.

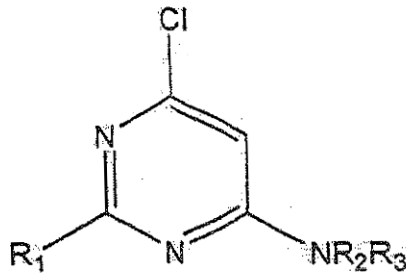
50 11. Un compuesto según la reivindicación 10, en el que R₁ representa ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R₂ y R₃ forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de



en los que R_c representa H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_c representa H.

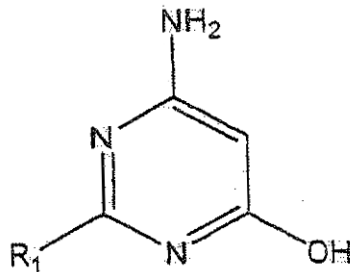
- 5 13. Un compuesto según la reivindicación 12 en el que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado seleccionado de (a) y (b).
14. Un compuesto según la reivindicación 12 en el que R_2 y R_3 forman, junto con el átomo de N al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de fórmula (a).
- 10 15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R_a y R_b representan independientemente H o alquilo C_{1-4} , preferiblemente R_a y R_b representan independientemente H o metilo y más preferiblemente R_a representa H y R_b representa H o metilo.
- 15 16. Un compuesto según la reivindicación 15, en el que R_a representa H y R_b representa metilo.
17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 18. Un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia.
- 25 19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor de histamina H_4 .
20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad alérgica, inmunitaria o inflamatoria, o dolor.
- 30 21. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I según la reivindicación 1, que comprende:
- (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con amoníaco o un equivalente de amoníaco



II

en la que R^1 , R_2 y R_3 tienen el significado descrito en la reivindicación 1; o

- 5 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula IV (o una forma aminoprotegida del mismo)



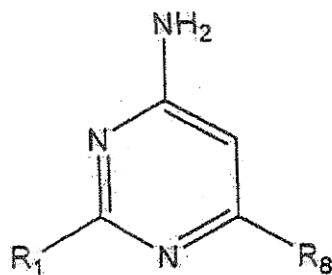
VII



IV

en la que R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado descrito en la reivindicación 1, seguido si es necesario por la retirada de cualquier grupo protector que pueda estar presente; o

- 10 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIIB con un compuesto de fórmula IV (o una forma aminoprotegida del mismo)



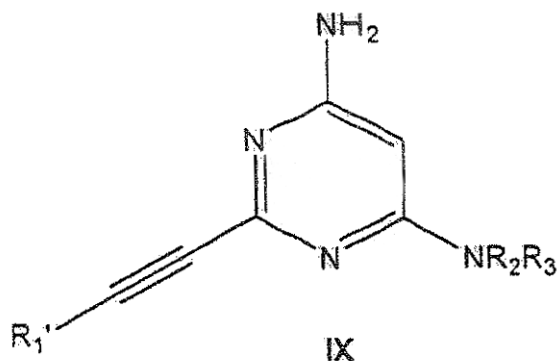
VIIB



IV

en la que R_8 representa un grupo saliente y R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado descrito en la reivindicación 1, seguido si es necesario por la retirada de cualquier grupo protector que pueda estar presente; o

- 15 (d) cuando en un compuesto de fórmula I R_1 representa $R_1'-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, tratar un compuesto de fórmula IX con un agente reductor



5

en la que R_1' representa alquilo C_{1-6} o cicloalquil C_{3-8} -alquilo C_{0-4} o arilalquilo C_{0-4} , en los que cualquier grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno y el grupo cicloalquilo C_{3-8} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_{1-4} , halógeno y arilo, o R_1' representa un grupo de fórmula (i) en la que n representa 2 y R_4 y R_5 representan H, o un grupo de fórmula (ii) en la que p representa 2 y R_4 y R_5 representan H; y R_2 y R_3 tienen el significado descrito en la reivindicación 1, o

(e) transformar un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I en una o varias etapas.