

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 227**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2011** **E 11719879 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015** **EP 2552909**

54 Título: **Derivados de 4-aminopirimidina y su uso como antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina**

30 Prioridad:

31.03.2010 ES 201030489

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

20.04.2015

73 Titular/es:

PALOBIOFARMA S.L. (100.0%)
Tecnocampus Mataró, 2, Avenida Ernest Lluch,
Planta 2, oficina 7
08302 Mataró, Barcelona, ES

72 Inventor/es:

CAMACHO GÓMEZ, JUAN ALBERTO y
CASTRO-PALOMINO LARIA, JULIO CÉSAR

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 534 227 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 y su uso como antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina convenientemente sustituidos como antagonistas del receptor A_{2a} de adenosina. Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un método para preparar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de estos compuestos, el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar afecciones patológicas o enfermedades que pueden mejorarse mediante el antagonismo del receptor A_{2a} de adenosina.

Antecedentes de la invención

Los efectos de la adenosina están mediados a través de al menos cuatro receptores específicos de la membrana celular hasta ahora identificados y clasificados como los receptores A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃ que pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Los receptores A₁ y A₃ regulan negativamente los niveles celulares de AMPc a través de su acoplamiento a proteínas G_i, que inhiben a la adenilato ciclasa. Por el contrario, los receptores A_{2A} y A_{2B} se acoplan a las proteínas G_s que activan a la adenilato ciclasa y aumentan los niveles intracelulares de AMPc. A través de estos receptores, la adenosina regula una amplia variedad de funciones fisiológicas.

Varios estudios preclínicos demuestran la utilidad de los antagonistas del receptor A_{2A} de adenosina para tratar las enfermedades neurodegenerativas, principalmente las enfermedades de Parkinson, de Huntington o de Alzheimer (Trends in Neurosci. 2006, 29(11), 647-654; Expert Opinion Ther. Patents, 2007, 17, 979-991; Exp. Neurol. 2003, 184(1), 285-284; Prog. Brain Res, 2010, 183, 183-208; J. Alzheimer Dis. 2010, Supl 1, 117-126; J. Neurosci. 2009, 29(47), 14741-14751; Neuroscience, 2010, 166(2), 590-603; J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009, 330(1), 294-303; Frontiers Biosci. 2008, 13, 2614-2632).

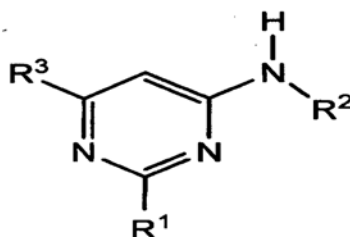
Además de la bienvenida utilidad de los antagonistas del receptor A_{2A} para tratar enfermedades neurodegenerativas, esos compuestos se han considerado para indicaciones sintomáticas complementarias. Estas están basadas en la evidencia de que la activación del receptor A_{2A} puede contribuir a la fisiopatología de una variedad de trastornos y disfunciones neuropsiquiátricas, tales como depresión, somnolencia diurna excesiva, síndrome de las piernas inquietas, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y fatiga cognitiva (Neurology, 2003, 61(11 Supl 6), S82-S87; Behav. Pharmacol. 2009, 20(2), 134-145; CNS Drug Discov. 2007, 2(1), 1-21).

Algunos autores sugieren la aplicación de antagonistas de A₂ para el tratamiento de la diabetes (documento WO1999035147; documento WO2001002400).

Otros estudios sugieren la implicación de los receptores A_{2a} de adenosina en la cicatrización de heridas o la fibrilación auricular (Am J Path, 2007, 6, 1774-1778; Arthritis & Rheumatism, 2006, 54(8), 2632-2642).

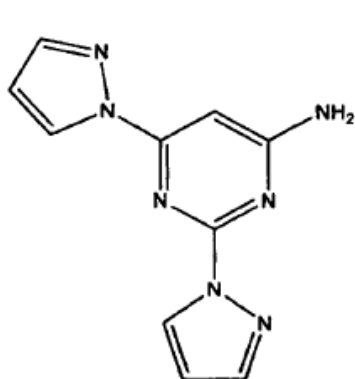
Por esta razón, hay un interés creciente en el descubrimiento de antagonistas de A_{2a} de adenosina nuevos, potentes y selectivos. Algunos de los antagonistas de A_{2a} de adenosina potentes descubiertos en el pasado por las compañías farmacéuticas han progresado en ensayos clínicos mostrando resultados positivos y demostrando el potencial de esta clase de compuestos para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Parkinson, de Huntington o de Alzheimer, pero también en otras enfermedades relacionadas con el SNC como depresión, síndrome de las piernas inquietas, trastornos del sueño y ansiedad (Clin. Neuropharmacol. 2010, 33, 55-60; J. Neurosci. 2010, 30(48), 16284-16292; Parkinsonism Relat. Disord. 2010, 16(6), 423-426; 1 Expert Opinion Ther. Patents, 2010, 20(8), 987-1005; Current Opinion in Drug Discovery & Development, 2010, 13(4), 466-480 y referencias en el mismo; Mov. Disorders, 2010, 25(2), S305).

La presente invención se refiere a nuevos derivados de 4-amino-pirimidina como antagonistas potentes del receptor A_{2a} de adenosina. Hay informes en la bibliografía que muestran que las 4-aminopirimidinas de fórmula:

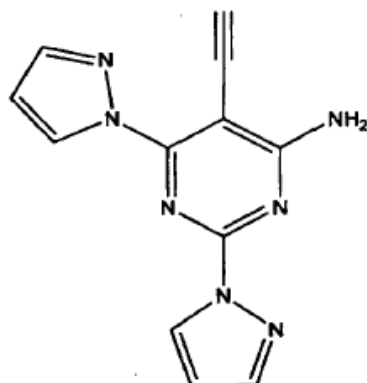


En la que R^1 y R^3 pueden ser grupos heteroarilo y R^2 puede ser un átomo de hidrógeno o una cadena de alquilo sustituido son potentes antagonistas del receptor A_{2a} de adenosina (por ejemplo el documento WO 2005058883 A1; el documento WO2008116185).

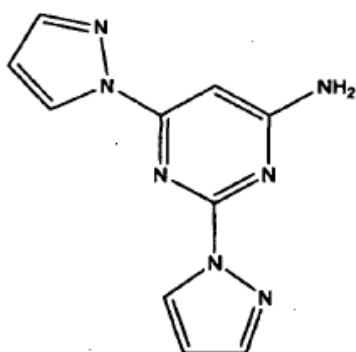
- 5 Sin embargo, los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que introduciendo un sustituyente aceptor de electrones en la posición 5 del anillo de pirimidina, la potencia de los compuestos como antagonistas de A_{2a} de adenosina puede aumentarse considerablemente en comparación con los derivados no sustituidos precursores, como se ilustra por los siguientes ejemplos:



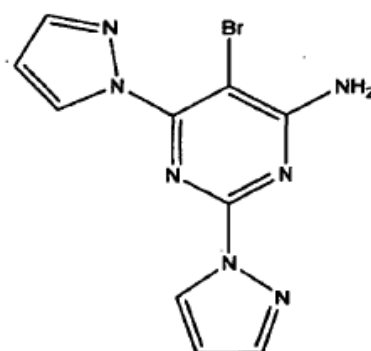
Ki (A_{2a}) = 300 nM



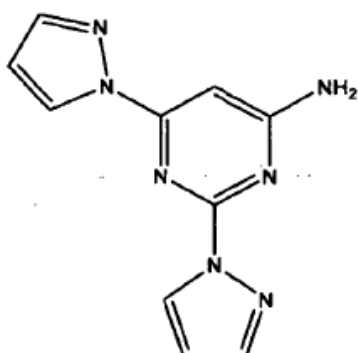
Ki (A_{2a}) = 6 nM (Ejemplo 48)



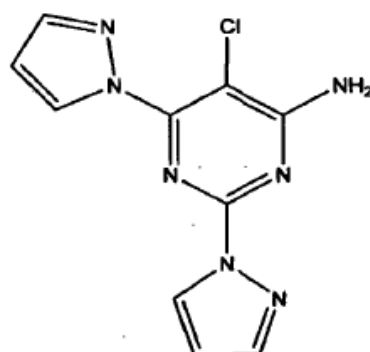
Ki (A_{2a}) = 300 nM



Ki (A_{2a}) = 12 nM (Ejemplo 1)



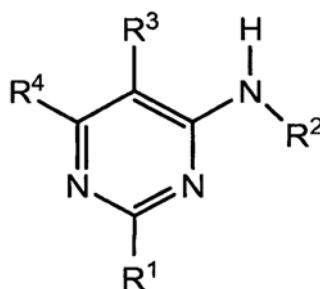
Ki (A_{2a}) = 300 nM



Ki (A_{2a}) = 15 nM (Ejemplo 46)

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina de fórmula (I):



(I)

En la que:

- 5 - R¹ representa un anillo heteroarilo de cinco miembros seleccionado entre anillos de pirazol, tiazol o triazol opcionalmente sustituidos con uno o dos átomos de halógeno o con uno o dos grupos metilo o trifluorometilo
- R² representa un átomo de hidrógeno
- 10 - R³ representa un átomo de bromo, un átomo de cloro o un grupo ciano
- R⁴ representa independientemente:
- 15 a) un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o con uno o más grupos alquilo C₁-C₈, cicloalquilo, alcoxi C₁-C₈, alquiltio C₁-C₈, amino, mono- o di-alquilamino C₁-C₈,
b) un grupo N(R⁵)(R⁶) en que R⁵ y R⁶ representan independientemente:
- 20 - un átomo de hidrógeno
- un grupo alquilo o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o con uno o más grupos cicloalquilo, hidroxi, alcoxi C₁-C₈, amino, mono- o di-alquilamino C₁-C₈
- 25 - o R⁵ y R⁶ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros en el que puede insertarse un heteroátomo adicional, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o con uno o más grupos alquilo C₁-C₈, hidroxi, alcoxi C₁-C₈, amino, mono- o di-alquilamino C₁-C₈, o
- 30 c) un grupo -OR⁷ o -SR⁷, donde R⁷ representa independientemente:
- un grupo alquilo o cicloalquilo C₁-C₈, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o con uno o más grupos alquilo C₁-C₈, alcoxi C₁-C₈, amino, mono- o di-alquilamino C₁-C₈
- 35 - un anillo fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno

Otros aspectos de la presente invención son: a) sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, b) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos, c) el uso de dichos compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades que pueden mejorarse por el antagonismo de un receptor de adenosina y e) la combinación de dichos compuestos con otros fármacos usados para el tratamiento de patologías que pueden mejorarse por el antagonismo de un receptor de adenosina.

Como se usa en el presente documento, la expresión alquilo inferior abarca radicales opcionalmente sustituidos, lineales o ramificados que tienen de 1 a 8, preferentemente de 1 a 6 y más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo y terc-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e isohexilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión alcoxi inferior abarca radicales opcionalmente sustituidos, lineales o ramificados que contienen oxi, teniendo cada uno porciones alquilo de 1 a 8, preferentemente de 1 a 6 y más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión alquiltio inferior abarca radicales opcionalmente sustituidos, lineales o ramificados que contienen *tio*, teniendo cada uno porciones alquilo de 1 a 8, preferentemente de 1 a 6 y más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Los radicales alquiltio preferidos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, i-pripiltio, n-butiltio, sec-butiltio, t-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio o 2-hidroxipropiltio.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión grupo cíclico abarca, salvo que se especifique de otra manera, radicales carbocíclicos y heterocíclicos. Los radicales cíclicos pueden contener uno o más anillos. Los radicales carbocíclicos pueden ser aromáticos o alicíclicos, por ejemplo, radicales cicloalquilo. Los radicales heterocíclicos también incluyen radicales heteroarilo.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión grupo aromático incluye, típicamente, un sistema de anillos aromáticos de 5 a 14 miembros, tal como un anillo de 5 o 6 miembros que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cuando no hay heteroátomos presentes, el radical se denomina radical arilo, cuando está presente al menos un heteroátomo, se denomina radical heteroarilo. El radical aromático puede ser monocíclico o policíclico, tal como fenilo o naftilo. Cuando un radical o resto aromático lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión anillo heteroarilo de cinco miembros abarca típicamente un sistema de anillos de cinco miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático y que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N.

30 Los ejemplos incluyen radicales furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolidinilo y pirazolilo. Los radicales preferidos son pirazolilo, triazolilo, tiazolilo y furilo opcionalmente sustituidos.

Cuando un radical heteroarilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

35 Como se usa en el presente documento, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4, sustituyentes, mediante los cuales los átomos de hidrógeno enlazados a los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos no sustituidos se reemplazan por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando dos o más sustituyentes están presentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

40 Como se usa en el presente documento, la expresión átomo halógeno abarca los átomos cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de cloro o de bromo, más preferentemente cloro o flúor. El término halo, cuando se usa como un prefijo tiene el mismo significado.

45 Como se usa en el presente documento, la expresión sal farmacéuticamente aceptable abarca sales con un ácido o una base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico o p-toluensulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo de sodio o de potasio) y de metales alcalinotérreos (por ejemplo de calcio o de magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo aminas de alquilo, aminas de arilalquilo y aminas heterocíclicas.

50 Otras sales preferidas de acuerdo con la invención son compuestos de amonio cuaternario, en los que un equivalente de un anión (X-) se asocia con la carga positiva del átomo de N. X puede ser un anión de diversos ácidos minerales, tales como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un anión de un ácido orgánico tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metansulfonato y p-toluensulfonato. X- es preferentemente un anión seleccionado de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoroacetato. Más preferentemente X- es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metansulfonato.

55 De acuerdo con una realización incluso más preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), R¹ y R⁴ representan un anillo de pirazol opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, el grupo R² representa un átomo de hidrógeno y el grupo R³ representa un átomo de bromo, un grupo ciano o un grupo trifluorometilo.

60

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un anillo pirazol, tiazol o triazol opcionalmente sustituido, R² representa un átomo de hidrógeno, R³ representa un átomo de bromo y R⁴ representa independientemente un grupo -N(R⁵)(R⁶), en que R⁵ representa un átomo de hidrógeno y R⁶ representa un grupo alquilo opcionalmente sustituido con átomos de flúor, amino, dialquilamino y alcoxi.

De acuerdo con otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹ representa un anillo pirazol opcionalmente sustituido, R² representa un átomo de hidrógeno, R³ representa un átomo de bromo y R⁴ representa independientemente un anillo isopropilo, ciclopropilo y ciclobutilo opcionalmente sustituido con átomos de flúor.

Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:

5-bromo-2,6-di-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-ciclopentil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-6-(piperidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-morfolino-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-ciclopropil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 6-(acetidin-1-il)-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-ciclobutil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-6-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 1-[6-amino-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetidin-3-ol
 1-[6-amino-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol
 5-bromo-6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-isopropil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-propil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-cloro-2,6-di-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 4-amino-2,6-di-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo
 4-amino-6-N-ciclopentilamino-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo
 N⁴-terc-butil-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 6-(acetidin-1-il)-5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-ciclopentil-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-ciclopropil-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-ciclobutil-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N-ciclopropil-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 6-(acetidin-1-il)-5-bromo-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2,6-di-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2,6-di-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2,6-di-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(1H-imidazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-ciclopentil-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-isopropil-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-2,6-bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-Bromo-2,6-di(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina
 5-Bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina
 5-Bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

5-bromo-N⁴-[1-(dimetilamino)propan-2-il]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(1-metoxipropan-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-etoxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

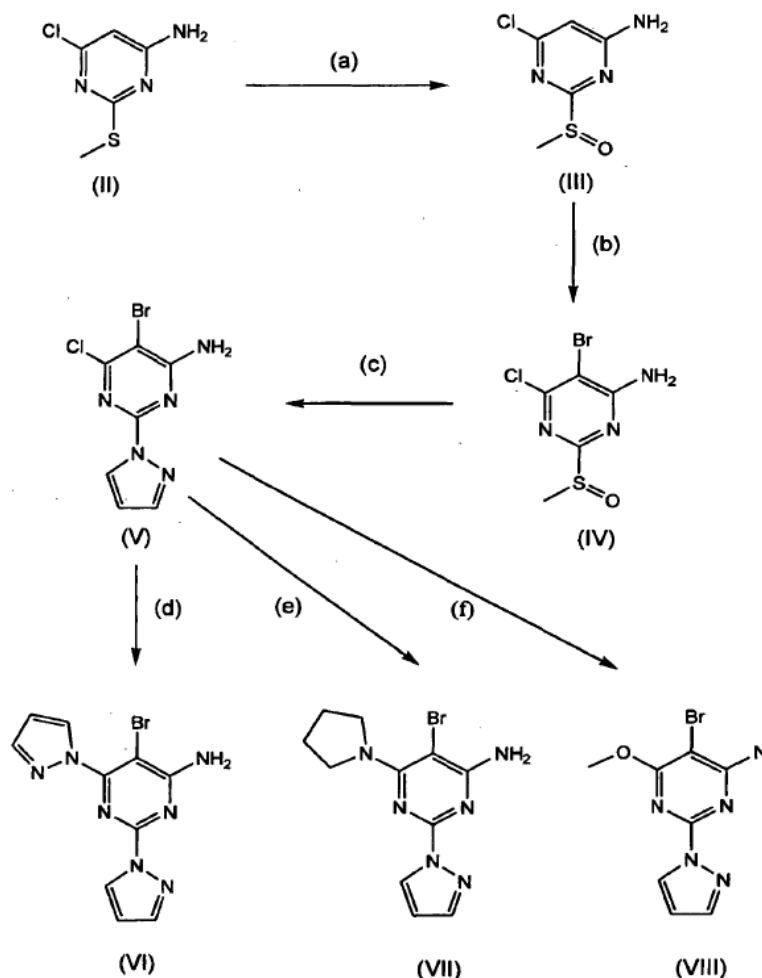
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por uno de los procesos que se describen más adelante. Las rutas sintéticas se describen usando ejemplos específicos.

Los derivados donde el sustituyente R³ es un átomo de bromo o de cloro pueden prepararse por la secuencia de reacciones representada en el Esquema 1.

El grupo metiltio del derivado de fórmula (II) disponible en el mercado (Aldrich) se ha oxidado usando 1,2 equivalentes de ácido meta-cloroperbenzoico a temperatura ambiente en diclorometano (DCM) como disolvente, dando el sulfóxido de fórmula (III), que precipita directamente de la reacción.

La posición 5 del derivado pirimidina de fórmula (III) se ha bromado usando N-bromosuccinimida en dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente, proporcionando el derivado de fórmula (IV). La reacción análoga usando N-clorosuccinimida conduce a derivados clorados en la posición 5 del anillo de pirimidina, que también son el objeto de la presente invención.

Esquema 1



Reactivos y condiciones: (a) ácido m-cloroperbenzoico (1,2 equiv.), DCM, TA; (b) N-bromosuccinimida (1,2 equiv.), DMF, TA; (c) pirazol (1,3 equiv.), carbonato de cesio, DMF, TA; (d) 3-metilpirazol (3 equiv.), carbonato de cesio, DMF, 85 °C; (e) Pirrolidina (3 equiv.), THF, 60 °C; (f) Metóxido sódico, metanol, TA.

Los sulfóxidos halogenados de fórmula (IV) reaccionan con diferentes derivados de heterociclos de cinco miembros (por ejemplo pirazoles o triazoles) disponibles en el mercado a temperatura ambiente usando dimetilformamida

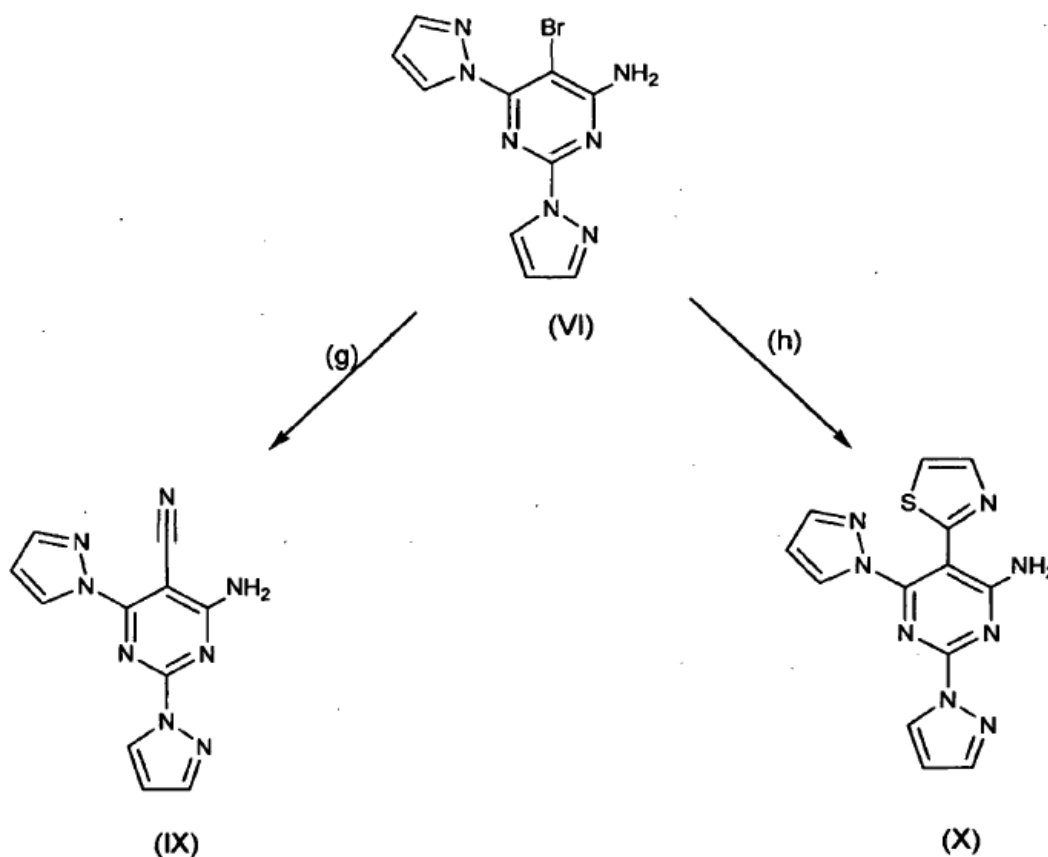
(DMF) como disolvente, en presencia de una base, tal como carbonato de cesio. Por ejemplo, si el compuesto de fórmula (IV) reacciona con pirazol en estas condiciones produce el derivado de fórmula (V).

El átomo de cloro en la posición 6 del derivado de pirimidina de fórmula (V) también puede sustituirse por derivados de heterociclos de cinco miembros (por ejemplo pirazoles o triazoles) usando DMF como disolvente y en presencia de una base tal como carbonato de cesio a 85 °C. Por ejemplo, la reacción del derivado (V) con pirazol en estas condiciones produce el compuesto de fórmula (VI), que es un ejemplo del tipo de compuestos reivindicados por la presente invención.

Además, los derivados de pirimidina de fórmula (V) también pueden reaccionar con aminas, alcoholes y tioles primarios o secundarios disponibles en el mercado, a temperatura ambiente para producir el compuesto de fórmula (I) reivindicado por la presente invención. Por ejemplo, la reacción del derivado (V) con pirrolidina o metóxido sódico en estas condiciones conduce a la formación del compuesto de fórmula (VII) o (VIII), que son ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I) reivindicados en la presente invención.

Para sintetizar derivados de pirimidina en los que el sustituyente R³ de la posición 5 de la pirimidina definida anteriormente corresponde a un grupo ciano o a grupos heteroarilo, pueden usarse los procedimientos descritos en el Esquema 2.

Esquema 2



Reactivos y condiciones: (g) Cianuro de cobre (I) (1,1 equiv.), piridina, microondas (MW), 20 minutos a 250 °C; (h) tiazolil-2-tributylestannano, carbonato de cesio, catalizador de paladio, dioxano, agua, MW, 20 min a 150 °C.

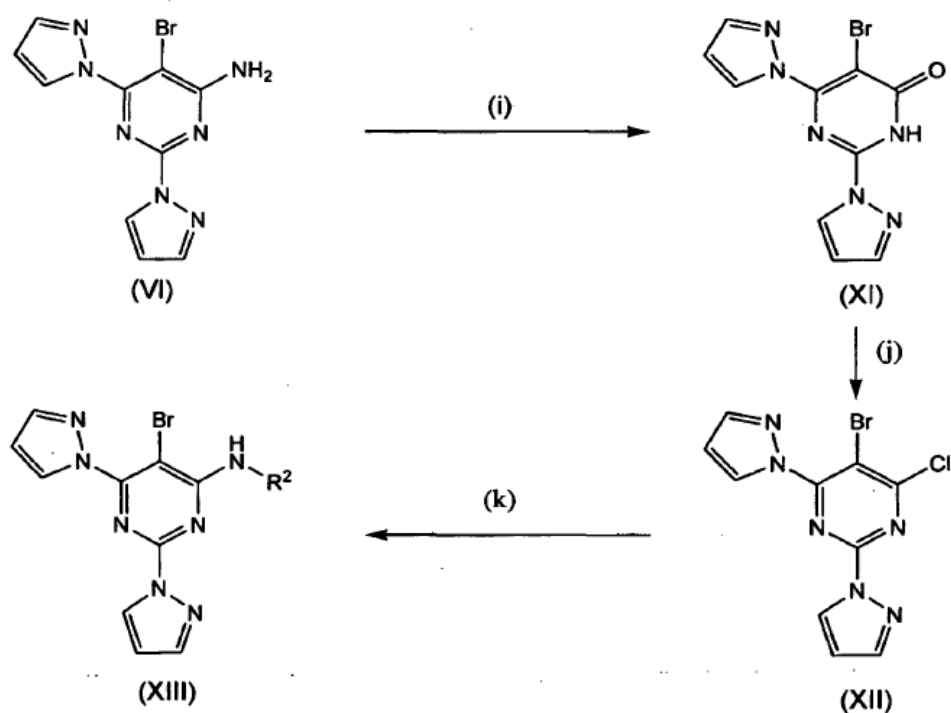
La introducción del grupo ciano se realiza usando el método descrito por A. P. Ijzerman et al. Biorganic & Medical Chemistry 2008. Por ejemplo, la reacción de derivados de bromo de fórmula (VII) con cianuro de cobre (I) en condiciones de microondas durante 20 minutos a 250 °C produjo el compuesto de fórmula (IX) que contiene un grupo ciano en la posición 5 del anillo de pirimidina.

Por otro lado, el derivado bromo de fórmula (VI) reacciona con ácidos heteroaril-borónicos comerciales en una reacción de acoplamiento Suzuki convencional o con derivados de heteroaril-tributylestannano disponibles en el mercado en una reacción Stille convencional para dar los derivados en los que la posición cinco del anillo de

pirimidina está sustituida con un anillo heterocíclico. Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (VII) con el 2-tributylestannil tiazol mediada por catalizador de paladio produce el compuesto de fórmula (X), que es un ejemplo específico de los compuestos reivindicados en la presente invención.

- 5 Los compuestos en que el grupo amino en la posición 4 del anillo de pirimidina se sustituye por un grupo alquilo R^2 como se define anteriormente pueden obtenerse usando la ruta sintética descrita en el esquema 3.

Esquema 3

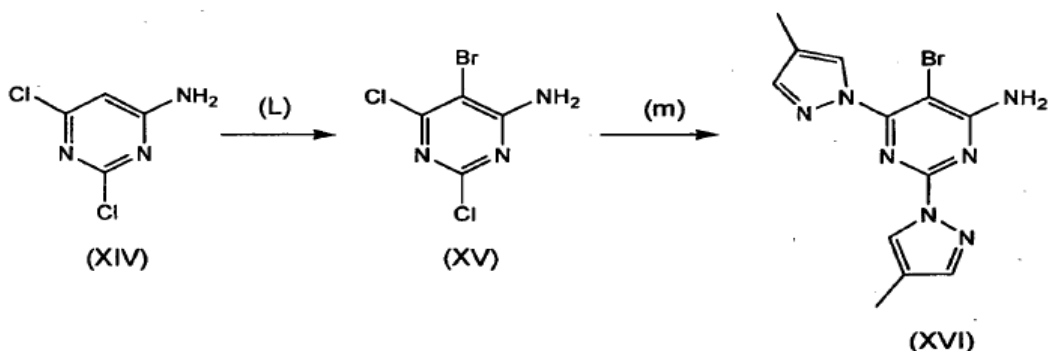


- 10 Reactivos y condiciones: (i) NaNO_2 (10 equiv.), AcOH , TA; (j) Cloruro de tionilo (2 equiv.), DMF/DCM , 40°C , 2 h; (k) $\text{R}^2\text{-NH}_2$ (3 equiv.), THF , TA, 24 h.

- 15 El derivado de fórmula (VI) reacciona con nitrito de sodio en ácido acético a temperatura ambiente hasta la pirimidinona respectiva de fórmula (XI). La reacción de este derivado con cloruro de tionilo en una solución de DMF/DCM (1:2 : v/v) a 40°C conduce a la formación del derivado 4-cloro-pirimidina de fórmula (XII). El compuesto (XII) reacciona a continuación con aminas disponibles en el mercado con muy buenos rendimientos dando las N-pirimidin-4-aminas deseadas de fórmula (XIII), que son el objeto de la presente invención.

- 20 Si los restos R^1 y R^4 , definidos en la fórmula general (I), son el mismo, los derivados pueden sintetizarse también siguiendo el procedimiento descrito en el Esquema 4.

Esquema 4

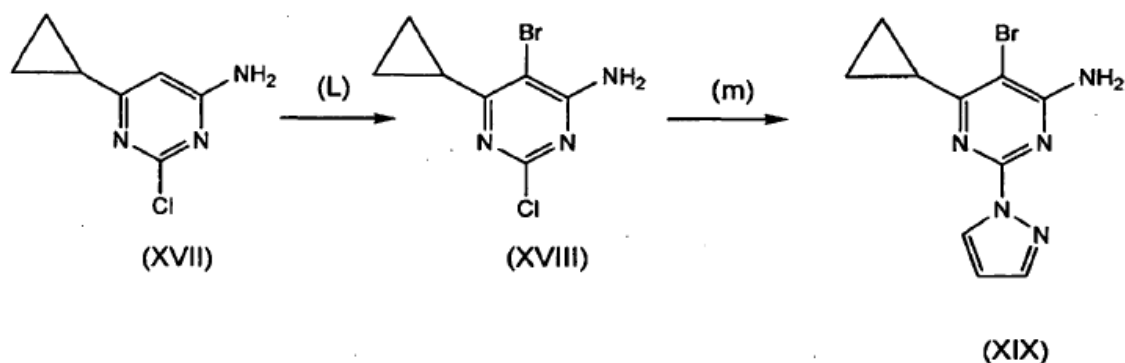


Reactivos y condiciones: (L) N-bromosuccinimida (1,2 equiv.), DMF, TA; (m) 4-metilpirazol (4 equiv.), carbonato de cesio, DMF, 85 °C.

La bromación del compuesto de fórmula (XIV) disponible en el mercado se realiza con N-bromosuccinimida en DMF, dando el compuesto de fórmula (XV). La reacción del compuesto (XIV) con diferentes pirazoles comerciales en presencia de carbonato de cesio en DMF a 85 °C conduce a la formación de los derivados de pirimidina sustituidos con derivados pirazol idénticos en las posiciones 2 y 6, tales como el compuesto de fórmula (XVI), que es un ejemplo específico de los compuestos de fórmula (I) reivindicados por la presente invención.

De forma análoga, si el resto R⁴, como se define en la fórmula general (I), es un grupo alquilo o cicloalquilo, los derivados también pueden sintetizarse siguiendo el procedimiento que se describe en el Esquema 5.

Esquema 5



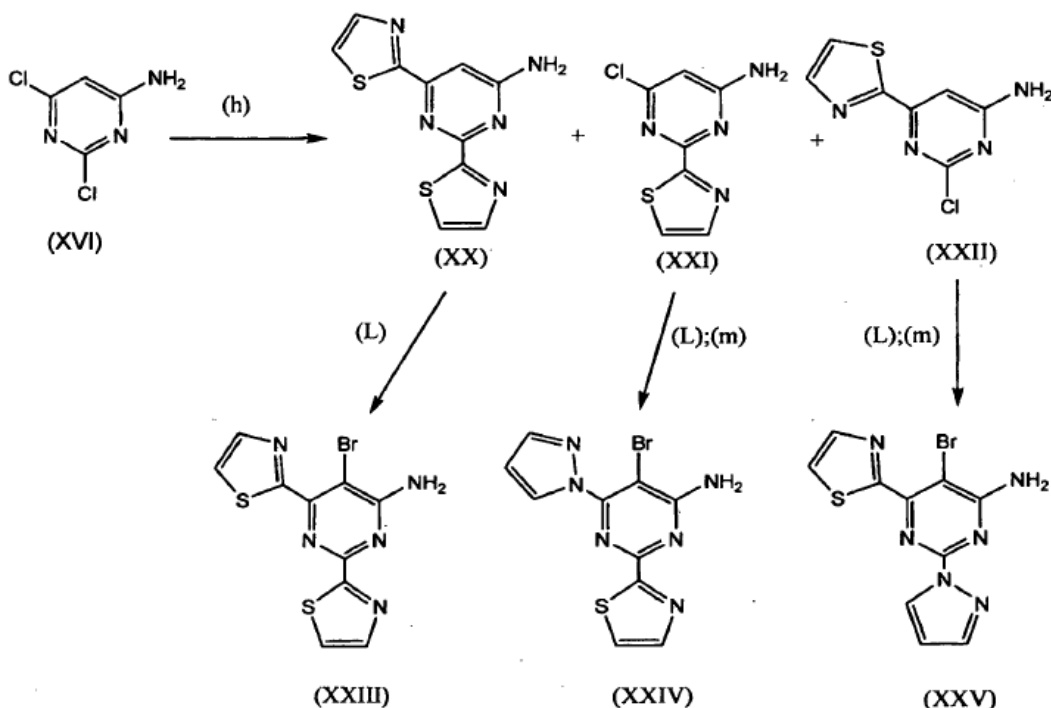
Reactivos y condiciones: (L) N-bromosuccinimida (1,2 equiv.), DMF, TA; (m) pirazol (4 equiv.), carbonato de cesio, DMF, 85 °C.

La bromación del compuesto de fórmula (XVII) disponible en el mercado se realiza con N-bromosuccinimida en DMF dando el compuesto de fórmula (XVIII). La reacción del compuesto (XVIII) con diferentes pirazoles comerciales en presencia de carbonato de cesio en DMF a 85 °C conduce a la formación de los derivados, tales como el compuesto de fórmula (XIX), que es un ejemplo específico de los compuestos de fórmula (I) reivindicados por la presente invención.

Cuando los sustituyentes en las posiciones 2 y 6 del anillo de pirimidina son anillos heterocíclicos que no pueden introducirse por sustitución nucleófila, los derivados correspondientes pueden sintetizarse como se describe en el Esquema 6.

El derivado (XVI) disponible en el mercado reacciona con pinacol ésteres de ácidos heteroaril-borónicos disponibles en el mercado en una reacción de acoplamiento de Suzuki convencional o con derivados de heteroaril-tributylestannano disponibles en el mercado en una reacción de Stille convencional para dar una mezcla de todas las sustituciones posibles que pueden separarse por cromatografía en columna. Por ejemplo, la reacción del compuesto de fórmula (XVI) con el 2-tributylestannil tiazol mediada por catálisis con paladio produce compuestos de fórmula (XX), (XXI) y (XXII). Esos intermediarios pueden bromarse y sustituirse con varios derivados de pirazol, dando compuestos de fórmula (XXIII), (XIV) y (XV), que representan ejemplos específicos de los compuestos de fórmula (I) reivindicados por la presente invención.

Esquema 6



Reactivos y condiciones: (h) tiazolil-2-tributylestannano, fluoruro de cesio, catalizador de paladio, dioxano, 24 h a 80 °C.; (L) N-bromosuccinimida (1,2 equiv.), DMF, TA; (m) pirazol (4 equiv.), carbonato de cesio, DMF, 85 °C.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

Ensayo de unión de radioligando por competición al subtipo de receptor A_{2a} de adenosina

Las membranas humanas a partir de receptores de adenosina recombinantes se obtuvieron de Receptor Biology, Inc. (EEUU).

Los ensayos de competición se llevaron a cabo mediante incubación de las membranas a partir de receptores hA_1 transfectados a células CHO, [3H]-DPCPX como radioligando, tampón (HEPES 20 mM (pH = 7,4), $MgCl_2$ 10 mM, NaCl 100 mM, adenosín desaminasa 2 unidades/ml) y ligando sin marcar en un volumen total de 0,2 ml durante 60 minutos a 25 °C. Se usó R-PIA para determinar la unión no específica. Se filtró sobre filtros Schleicher&Schuell GF/52 (pre-empapados con polietilenimina al 0,5 %) en un recolector de células Brandel. Se eliminó el radioligando sin unir con HEPES 20 mM (3 x 250 μ l) (pH=7,4), NaCl 100 mM y $MgCl_2$ 10 mM.

Los ensayos de competición se llevaron a cabo mediante incubación de las membranas a partir de receptores hA_{2a} transfectados a células HeLa, [3H]-ZM241385 como radioligando, tampón (Tris-HCl 50 mM (pH = 7,4), $MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM, adenosín desaminasa 2 unidades/ml) y ligando sin marcar en un volumen total de 0,2 ml durante 30 minutos a 25 °C. Se usó NECA para determinar la unión no específica. Se filtró sobre filtros Schleicher&Schuell GF/52 (pre-empapados con polietilenimina al 0,5 %) en un recolector de células Brandel. Se eliminó el radioligando sin unir con 3 x 250 μ l Tris-HCl 50 mM enfriado en hielo (pH=7,4), $MgCl_2$ 10 mM y EDTA 1 mM.

Las curvas de competición de unión concentración-respuesta se llevaron a cabo ensayando 6 concentraciones diferentes (intervalo entre 10 nM a 100 μ M). La constante de inhibición (K_i) de cada compuesto se calculó mediante la ecuación de Cheng-Prusoff:

$$K_i = CI_{50} / (1 + [L] / K_D)$$

en la que CI_{50} es la concentración de compuesto que desplaza la unión del radioligando en un 50 %, [L] es la concentración libre de radioligando y K_D es la constante de disociación de cada radioligando. Los valores de CI_{50} se obtuvieron ajustando los datos con una regresión no lineal, con el software Prism 2.1 (GraphPad, San Diego, CA).

Medida de la producción de Adenosín Monofosfato Cíclico.

Estos ensayos se realizaron en receptores de adenosina transfectados usando un kit de inmunoensayo enzimático de AMPc (Amersham Biosciences). Las células CHO- A_{2A} se sembraron (10000 células/pocillo) en placas de cultivo

de 96 pocillos y se incubaron a 37 °C en una atmósfera con de CO₂ al 5 % en Medio Eagle Modificado de Dulbecco con Mezcla de Nutrientes F-12 (DMEM F-12), que contenía un Suero Fetal de Ternera al 10 % (FCS) y L-Glutamina al 1 %. Las células se lavaron 3x con 200 µl de medio de ensayo (DMEM-F12 y HEPES 25 mM pH=7,4) y se pre-incubaron con medio de ensayo que contenía rolipram 30 µM y compuestos de ensayo a 37 °C durante 15 min. Se incubó NECA 1 µM durante 15 min a 37 °C (tiempo total de incubación 30 min). La reacción se detuvo con tampón de lisis suministrado en el kit y se llevó a cabo el inmunoensayo enzimático para la detección de AMPc intracelular a 450 nm en un detector Ultra Evolution (Tecan). Los datos se ajustaron por regresión no lineal usando GraphPad Prism v2.01 (GraphPad Software).

- 10 La Tabla 1 muestra las constantes de inhibición frente al receptor A_{2a} de adenosina obtenidas en el Ensayo de unión y en el ensayo de producción del segundo mensajero AMPc para algunos ejemplos:

Tabla 1

COMPUESTO	K _i de Unión de A _{2a} (nM)	K _i de AMPc de A _{2a} (nM)
Ejemplo 1	12	25
Ejemplo 3	11	
Ejemplo 4	6	
Ejemplo 5	14	
Ejemplo 8	18	60
Ejemplo 9	33	
Ejemplo 10	21	
Ejemplo de Referencia 13	35	50
Ejemplo de Referencia 20	14	
Ejemplo de Referencia 24	16	
Ejemplo de Referencia 29	10	
Ejemplo 36	8	
Ejemplo 38	7	
Ejemplo 44	14	
Ejemplo 46	17	
Ejemplo 48	7	
Ejemplo 93	1	12

- 15 Se puede ver a partir de la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son antagonistas potentes del receptor A_{2a} de adenosina.

- 20 Los derivados de la invención son útiles en el tratamiento o en la prevención de enfermedades que se sabe que son susceptibles de mejorar mediante el tratamiento con un antagonista de un receptor de adenosina, en particular aquellas susceptibles de mejorar mediante el tratamiento con un antagonista del receptor A_{2a} de adenosina. Dichas enfermedades son, por ejemplo isquemia, arritmias supraventriculares, fibrilación auricular, fallo renal agudo, asma, lesión por reperfusión miocárdica, enfermedades debidas a la retención de fluidos, reacciones alérgicas que incluyen pero no se limitan a rinitis, urticaria, escleroderma, artritis, otras enfermedades autoinmunes, enfermedad
- 25 inflamatoria del intestino, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distonías tales como el síndrome de las piernas inquietas, discinesias tales como aquellas causadas por el uso prolongado de dopamina o fármacos neurolépticos o trastornos del sueño, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, hipotensión intradialítica, demencia y trastornos de ansiedad.

- 30 En consecuencia, los derivados de la invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo, son adecuados para usarse en el tratamiento de trastornos del cuerpo humano.

- 35 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, al menos un derivado de pirimidina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo asociado a un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un vehículo o un diluyente. El principio activo puede comprender del 0,001 % al 99 % en peso, preferentemente del 0,01 % al 90 % en peso de la composición dependiendo de la

naturaleza de la formulación y de si la dilución adicional ha de hacerse previamente a la aplicación. Preferentemente las composiciones se fabrican en una forma adecuada para la administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

- 5 Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo o las sales de dicho compuesto para formar las composiciones de esta invención son bien conocidos en sí y los excipientes concretos usados dependen entre otros del método de administración previsto para administrar las composiciones.

10 Las composiciones de esta invención se adaptan preferentemente para administración inyectable y por vía oral. En este caso, las composiciones para la administración oral pueden tomar forma de comprimidos, comprimidos de efecto prolongado, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, soluciones para inhalación, inhalación de polvo seco o preparaciones líquidas, tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todas el compuesto de la invención; dichas preparaciones pueden fabricarse por métodos bien conocidos en la técnica.

15 Los diluyentes que pueden usarse en la preparación de las composiciones incluyen aquellos diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el principio activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o las cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de principio activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

20 La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en la forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo junto con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o un agente aromatizante.

25 Las composiciones para la inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden estar o pueden no estar criodesecadas y que pueden disolverse en medios acuosos libres de pirógenos u otro fluido adecuado para inyección parenteral.

30 Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 2-2000 mg de principio activo por día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferentemente de 1 a 4 tratamientos, por día.

35 La síntesis de los compuestos de la invención se ilustra por los siguientes Ejemplos (1 a 99) que incluyen la preparación de los intermedios, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

General. Los reactivos, los materiales de partida y los disolventes se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron según se recibieron. Concentración se refiere a la evaporación al vacío usando un evaporador rotatorio Büchi. Los productos de reacción se purificaron, cuando fue necesario, por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40-63 µm) con el sistema de disolventes indicado. Los datos espectroscópicos se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 200, un espectrómetro Varian Gemini 300, un espectrómetro Varian Inova 400 y un espectrómetro Bruker DPX-250. Los puntos de fusión se grabaron en un aparato Büchi 535. Se realizaron HPLC-EM en un instrumento Gilson equipado con una bomba de pistón Gilson 321, un desgasificador al vacío Gilson 864, un manipulador de líquidos Gilson 215, un módulo de inyección Gilson 189, un ValveMate Gilson 7000, un divisor 1/1000, una bomba auxiliar Gilson 307, un detector de matriz de diodos Gilson 170 y un detector Thermoquest Finnigan aQa. Se llevaron a cabo purificaciones semi-preparativas usando una columna en fase reversa Symmetry C18 (100 Å, 5 µm, 19 x 100 mm, adquirida de WATERS) y agua/formiato de amonio (0,1 %, pH = 3) y acetonitrilo/formiato de amonio (0,1 %, pH = 3) como fase móvil.

50 Intermedio 1: 6-cloro-2-(metilsulfinil)pirimidin-4-amina: A una solución agitada de 10,0 g (57,2 mmol) de 6-cloro-2-(metiltilio)pirimidin-4-amina en 300 ml de diclorometano se añadió, durante 30 minutos, una solución de 15,3 g (68,6 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (77 %) (Aldrich) disueltos en 200 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado de color blanco formado se filtró, se lavó varias veces con DCM y a después, tras secarse, dio 10,4 g (94,9 %) del intermedio 1.

55 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,28 (s, 3H), 6,64 (s, 1H), 8,11 (s, 2H).

Intermedio 2: 5-bromo-6-cloro-2-(metilsulfinil)pirimidin-4-amina: Se añadieron lentamente 11,2 g (62,6 mmol) de N-bromosuccinimida a una suspensión enfriada de 10 g (52,2 mmol) de 6-cloro-2-(metilsulfinil)pirimidin-4-amina en 130 ml de DMF. Después de 50 minutos agitando a temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con DMF fría, varias veces con agua fría y se secó al vacío. Se obtuvieron 11,4 g (81 %) de un sólido de color blanco.

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,78 (s, 3H), 8,17 (d, 2H).

Intermedio 3: 5-bromo-2,6-dicloropirimidin-4-amina: Se disolvieron 2 g (12,2 mmol) de 4-amino-2,6-dicloropirimidina en 10 ml de DMF. A esta solución se le añadieron 2,6 g (14,6 mmol) de N-bromosuccinimida. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se vertió en 200 ml de agua fría. El precipitado formado se filtró y se lavó con agua. El producto de 2,7 g (91,9 %) se obtuvo en forma de un polvo de color blanco.

65

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,16 (d, 2H).

Intermedio 4: 2,5,6-tricloropirimidin-4-amina: Se disolvió 1 g (6,1 mmol) de 4-amino-2,6-dicloropirimidina en 5 ml de DMF. A esta solución se le añadieron 0,98 g (7,32 mmol) de N-clorosuccinimida. La solución se vertió en 100 ml de agua fría. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir 1,4 g (80 %) de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,24 (d, 2H).

Intermedio 5: 5-bromo-6-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina: Se suspendió 1 g (3,7 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(metilsulfinil)pirimidin-4-amina (intermedio 2) en 10 ml de DMF. A esta suspensión se le añadieron 0,33 g (4,8 mmol) de pirazol y 0,8 g de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se volvió inmediatamente de color amarillo claro y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 2 horas. Después de la conversión casi completa en el derivado monosustituido correspondiente como se indicó por TLC, la solución se vertió en 100 ml de agua fría. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar 0,66 g (65 %) del producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,56 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,15 (d, 2H).

Los siguientes intermedios se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el intermedio 5, partiendo de los derivados de pirazol correspondientes.

Intermedio 6: 5-bromo-6-cloro-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,08 (s, 3H), 7,63 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (d, 2H).

Intermedio 7: 5-bromo-6-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,94 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,13 (d, 2H).

Intermedio 8: 5-bromo-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-(3H)-ona

Se disolvieron 1,84 g (6 mmol) de 5-bromo-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (ejemplo 1) en 20 ml de ácido acético. A esta solución se le añadió una solución de 4,16 g (18,6 mmol) de NaNO₂ en 8 ml de agua en cuatro lotes durante un período de cinco horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo en bruto se lavó con agua para producir 1,22 g (65,8 %) del intermedio 8 puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,50 (m, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,53 (d, 1H).

Intermedio 9: 5-bromo-4-cloro-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidina

A una solución de 1 g (3,26 mmol) de 5-bromo-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4(3H)-ona (intermedio 8) en 10 ml de DMF y 40 ml de DCM se le añadió gota a gota una solución de 0,71 ml (9,8 mmol) de cloruro de tionilo en 10 ml de DCM. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante dos horas, momento en el que no se observó material de partida por TLC. La solución se extrajo dos veces con 10 ml de solución saturada de NaHCO₃ y Salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se concentró para dar 0,65 g (61,5 %) del derivado 4-cloro-pirimidina.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,68 (dd, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,80 (d, 1H).

Intermedio 10: 2,6-dicloro-5-yodo-pirimidin-4-amina: Se disolvió 1 g (6,1 mmol) de 4-amino-2,6-dicloropirimidina en 5 ml de DMF. A esta solución se le añadieron 0,76 g (7,32 mmol) de N-yodosuccinimida. La solución se agitó 18 h a temperatura ambiente y a después se vertió en 100 ml de agua fría. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir 1,2 g (76 %) de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,11 (d, 2H).

Intermedio 11: 2,5,6-tricloropirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,14 (d, 2H).

Intermedio 12: 5-bromo-6-cloro-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,59 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 6,4 (s, 1H), 8,18 (d, 2H).

Intermedio 13: 5-bromo-6-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,81 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,15 (d, 2H).

Ejemplos

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 5 (R¹ = PIRAZOL)

Ejemplo 1: 5-bromo-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

A una solución de 0,15 g (0,55 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (Intermedio 5) en 3 ml de DMF se le añadieron 0,11 g (1,64 mmol) de 1H-pirazol y 0,18 g (0,55 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla se agitó a 85 °C durante 24 horas. El disolvente de DMF se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se lavó con agua y se secó para dar 0,13 g (77 %) del Ejemplo 1.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 6,57 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

5 El compuesto del título también puede sintetizarse a partir del intermedio 3 usando el procedimiento descrito para el ejemplo 68 y pirazol en lugar de 4-metil-pirazol.

Los ejemplos de 2 a 33 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el ejemplo 1 partiendo del intermedio 5 y los derivados de pirazol o aminas correspondientes:

10 Ejemplo 2: 5-bromo-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,12 (s, 3H), 6,57 (dd, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,43 (d, 2H), 8,52 (d, 1H).

15 Ejemplo 3: 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,85 (m, 4H), 3,73 (t, 4H), 6,47 (dd, 1H), 6,85 (s, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,45 (d, 1H).

20 Ejemplo 4: 5-bromo- N^4 -ciclopentil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,55 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,75 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,46 (d, 1H).

25 Ejemplo 5: 5-bromo-6-(piperidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,61 (m, 6H), 3,44 (m, 4H), 6,49 (dd, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,45 (d, 1H).

Ejemplo 6: 5-bromo-6-morfolino-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,48 (t, 4H), 3,71 (t, 4H), 6,50 (dd, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

Ejemplo 7: 5-bromo-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

35 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = (s, 3H), 2,43 (t, 4H), 3,49 (t, 4H), 6,50 (dd, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,46 (d, 1H).

Ejemplo 8: 5-bromo- N^4 -ciclopropil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

40 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,61 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,76 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,50 (d, 1H).

Ejemplo 9: 6-(acetidin-1-il)-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

45 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,23 (q, 2H), 4,29 (t, 4H), 6,46 (dd, 1H), 6,87 (s, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 10: 5-bromo- N^4 -ciclobutil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

50 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,64 (m, 2H), 2,13 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,76 (s, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,46 (d, 1H).

Ejemplo 11: 5-bromo-6-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

55 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,21 (d, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 12: 5-bromo-6-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

60 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,21 (d, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 13: 5-bromo- N^4 , N^4 -dimetil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,09 (s, 6H), 6,49 (dd, 1H), 7,00 (s, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,47 (d, 1H).

65 Ejemplo de Referencia 14: 5-bromo- N^4 , N^4 -dietil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,19 (t, 6H), 3,55 (c, 4H), 6,49 (dd, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 15: ((R)-1-(6-amino-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol

- 5 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,76 (m, 1H), 1,96 (m, 4H), 3,64 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,81 (t, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,45 (d, 1H).

Ejemplo 16: 1-(6-amino-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)acetidin-3-ol

- 10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,00 (m, 2H), 4,48 (m, 3H), 5,66 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,43 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 17: ((S)-1-(6-amino-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-2-il)metanol

- 15 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,87 (m, 5H), 3,62 (m, 2H), 3,91 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,46 (d, 1H).

Ejemplo 18: 1-(6-amino-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-ol

- 20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,83 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,96 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,85 (s, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,44 (d, 1H).

Ejemplo 19: 5-bromo-6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

- 25 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,04 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,90 (m, 3H), 4,08 (m, 1H), 5,40 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,96 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,47 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 20: 5-bromo-6-((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

- 30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,77 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,30 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 21: 5-bromo-6-((S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

- 35 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,68 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,17 (m, 6H), 2,63 (m, 1H), 3,55 (t, 1H), 3,80 (m, 3H), 6,45 (dd, 1H), 6,86 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,43 (d, 1H).

Ejemplo 22: 5-bromo-6-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

- 40 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,34 (d, 6H), 1,72 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,85 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,39 (d, 1H).

Ejemplo 23: 5-bromo-6-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

- 45 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 4,67 (t, 4H), 6,50 (dd, 1H), 7,15 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 24: 5-bromo- N^4 -metil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

- 50 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,91 (d, 3H), 6,47 (dd, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,49 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 25: 5-bromo- N^4 -etil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

- 55 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,15 (t, 3H), 3,45 (m, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,75 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,46 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 26: 5-bromo- N^4 -(prop-2-inil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

- 60 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3,04 (t, 1H), 4,18 (d, 2H), 6,50 (dd, 1H), 6,87 (s, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,72 (d, 1H), 8,52 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 27: 5-bromo- N^4 -(2-morfolinoetil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

- 65 RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,44 (t, 4H), 2,52 (t, 2H), 3,52 (t, 2H), 3,56 (t, 4H), 6,48 (dd, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,76 (s, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,45 (d, 1H).

Ejemplo 28: 5-bromo- N^4 -isopropil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,21 (d, 6H), 4,35 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,45 (d, 1H).

5 Ejemplo de Referencia 29: 5-bromo- N^4 -(ciclopropilmetil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,30 (m, 2H), 0,41 (m, 2H), 1,13 (m, 1H), 3,29 (t, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,81 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,45 (d, 1H).

10 Ejemplo 30: 5-bromo- N^4 -propil-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,88 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,73 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 8,44 (d, 1H).

15 Ejemplo 31: 5-bromo- N^4 -propil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,88 (t, 3H), 1,58 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,73 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 8,44 (d, 1H).

20 Ejemplo 32: (R)- N^4 -sec-butil-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,87 (t, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,45 (d, 1H).

25 Ejemplo 33: (S)- N^4 -sec-butil-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 0,87 (t, 3H), 1,18 (d, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 6,14 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,45 (d, 1H).

30 DERIVADOS DEL INTERMEDIO 1 (R^1 = PIRAZOL, R^4 = -S- R^7)

Ejemplo 34: 5-bromo-6-(feniltio)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

35 A una solución de 0,1 g (0,36 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (Intermedio 5) en 4 ml de THF se le añadieron 74 μl (0,73 mmol) de tiofenol y 0,178 g (0,55 mmol) de Cs_2CO_3 . La mezcla se dejó reaccionar en condiciones de microondas durante 15 min a 100 °C. Más tarde, la mezcla de reacción se puso en 10 ml de agua fría. El precipitado de color blanco formado se filtró, se lavó varias veces con agua fría y se secó. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 6,40 (dd, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,62 (m, 2H), 7,68 (m, 2H).

40 Ejemplo 35: 5-bromo-6-(metiltio)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

Se añadieron 0,05 g (0,73 mmol) de metantioato sódico a una solución de 0,1 g (0,36 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (Intermedio 5) en 4 ml de THF. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, se puso en 10 ml de agua fría. El precipitado formado se filtró, se lavó varias veces con agua fría y se secó. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 2,56 (s, 3H), 6,54 (dd, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,57 (d, 1H).

Los Ejemplos 36 a 38 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 35 a partir del Intermedio 5 usando las sales de sodio de los tiolatos correspondientes:

50 Ejemplo 36: 5-bromo-6-(etiltio)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,34 (t, 3H), 3,19 (q, 2H), 6,55 (dd, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,52 (d, 1H).

55 Ejemplo 37: 5-bromo-6-(propiltio)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,01 (t, 3H), 1,71 (m, 2H), 3,18 (t, 2H), 6,56 (dd, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

60 Ejemplo 38: 5-bromo-6-(isopropiltio)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,40 (d, 6H), 4,04 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,51 (d, 1H).

DERIVADO DEL INTERMEDIO 1 (R^1 = PIRAZOL, R^4 = -O- R^7)

65 Ejemplo 39: 5-bromo-6-fenoxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

A una solución de 0,1 g (0,36 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (Intermedio 5) en 4 ml de THF se le añadieron 0,07 g (0,73 mmol) de fenol y 0,1 g (0,73 mmol) de K₂CO₃. La mezcla se dejó reaccionar en condiciones de microondas durante 30 min a 100 °C. Más tarde, la mezcla de reacción se puso en 10 ml de agua fría. El precipitado de color blanco formado se filtró, se lavó varias veces con agua fría y se secó.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,45 (dd, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,46 (m, 3H), 7,70 (d, 1H), 8,06 (d, 1H).

Los Ejemplos 40 a 42 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 39 a partir del Intermedio 5, usando los aril- o heteroarilfenoles correspondientes:

Ejemplo de Referencia 40: 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(piridin-2-iloxi)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,39 (dd, 1H), 6,55 (m, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,03 (s, 2H), 8,47 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 41: 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(piridin-3-iloxi)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,46 (dd, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,56 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 42: 6-(5-cloropiridin-3-iloxi)-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,48 (dd, 1H), 6,37 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,58 (m, 2H).

Ejemplo 43: 5-bromo-6-metoxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

Se añadieron 3 ml (1,5 mmol) de una solución (0,5 M) de metanolato sódico en metanol a una solución de 0,1 g (0,36 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (Intermedio 5) en 4 ml de THF. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, el disolvente se retiró a presión reducida, el residuo se lavó varias veces con agua fría, se filtró y se secó.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,99 (s, 3H), 6,54 (dd, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,53 (d, 1H).

El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 43 a partir del Intermedio 5, usando una solución de 2,2,2-trifluoroetanolato sódico en 2,2,2-trifluoroetanol:

Ejemplo 44: 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 5,17 (m, 2H), 6,56 (dd, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,64 (d, 1H).

Ejemplo 45: 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

Una solución de 0,10 g (0,37 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (Intermedio 5) y 0,05 g (0,77 mmol) de azida sódica en dioxano (10 ml) se agitó a 80 °C durante 6 h. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en metanol, se añadió Pd sobre carbón (10 mg) y se hidrogenó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó de nuevo y el residuo se cristalizó en etanol.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,46 (d, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

Ejemplo 46: 5-cloro-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

Se dejó reaccionar 1 g (5,04 mmol) de 2,5,6-tricloropirimidin-4-amina (Intermedio 4) con 2,1 g (30,2 mmol) de 1-H-pirazol y 2 g (6,05 mmol) de Cs₂CO₃ en 5 ml de DMF a 85 °C durante 24 horas. La DMF se retiró al vacío. El residuo en bruto se lavó varias veces con agua y después se secó.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,57 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,63 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 47: 5-yodo-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

El compuesto se sintetizó empleando el procedimiento descrito para el Ejemplo 32, usando el intermedio 10 como material de partida.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,56 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,75 (d, 1H).

Ejemplo 48: 4-amino-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo

Una mezcla de 0,2 g (0,65 mmol) de 5-bromo-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina y 0,06 g (0,72 mmol) de cianuro de cobre (I) en 3 ml de piridina se irradió con microondas a 250 °C durante 20 minutos. Después de la conversión casi completa en el carbonitrilo correspondiente según se indicó por TLC, se añadió acetato de etilo y se filtró a

través de celite. La solución se extrajo dos veces con 10 ml de solución saturada de NaHCO_3 y Salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO_4 y se concentró para dar 0,065 g (39,6 %) del producto deseado.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,58 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,61 (d, 1H).

Ejemplo 49: 4-amino-6-N-ciclopentilamino-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo

El compuesto se sintetizó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 34 y 5-bromo- N^4 -ciclopentil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina (Ejemplo 4) como material partida.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,55 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 4,41 (m, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 8,48 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 50: 5-bromo-N-metil-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

A una solución de 0,1 g (0,31 mmol) de 5-bromo-4-cloro-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidina (Intermedio 9) en 3 ml de THF se le añadieron 0,124 g (1,84 mmol) de clorhidrato de metilamina y 0,45 g (1,38 mmol) de Ce_2CO_3 . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un tubo de reacción durante 48 horas. El THF se retiró al vacío y el producto en bruto se lavó con agua y se secó.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,89 (d, 3H), 6,58 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,65 (d, 1H).

Los ejemplos del 51 al 57 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 50 a partir de la amina correspondiente y 5-bromo-4-cloro-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidina (Intermedio 9) como material partida.

Ejemplo de Referencia 51: 5-bromo-N-etil-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,22 (t, 3H), 3,60 (m, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,65 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 52: N-bencil-5-bromo-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 4,75 (d, 2H), 6,53 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,55 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 53: 5-bromo-N-(prop-2-inil)-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,14 (t, 1H), 4,32 (m, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,30 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,71 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 54: 5-bromo-N-(2-morfolinoetil)-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,45 (t, 4H), 2,58 (t, 2H), 3,57 (t, 2H), 3,59 (t, 4H), 6,58 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,65 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 55: 5-bromo-N-[2-(piperidin-1-il)etil]-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,37 (m, 2H), 1,48 (m, 4H), 2,44 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,65 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 56: 5-bromo-N-ciclobutil-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,86 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,48 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,53 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 57: N-(2-aminoetil)-5-bromo-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,22 (t, 3H), 3,60 (m, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,65 (d, 1H).

Ejemplo 58: N^4 -terc-butil-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 1,46 (s, 9H), 5,43 (s, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,76 (s, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).

DERIVADO DEL INTERMEDIO 6 (R^1 = 4-METIL-PIRAZOL)

Los ejemplos del 59 al 65 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el ejemplo 1 partiendo del intermedio 6 y los derivados de pirazol o aminas correspondientes:

Ejemplo 59: 5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,09 (s, 3H), 6,60 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 60: 6-(acetidin-1-il)-5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,06 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 4,28 (t, 4H), 6,81 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

Ejemplo 61: 5-bromo-N⁴-ciclopentil-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,55 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 4,40 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

Ejemplo 62: 5-bromo-N⁴-ciclopropil-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,62 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,91 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 8,22 (s, 1H).

Ejemplo 63: 5-bromo-N⁴-ciclobutil-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 4,59 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,23 (s, 1H).

Ejemplo 64: 5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20 (d, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 3,62 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

Ejemplo 65: 5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,21 (d, 3H), 1,57 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).

DERIVADO DEL INTERMEDIO 7 (R¹ = 4-CLORO-1H-PIRAZOL)

Los ejemplos 66 y 67 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el ejemplo 1 partiendo del intermedio 7 y los derivados de pirazol o aminas correspondientes:

Ejemplo 66: 5-bromo-N-ciclopropil-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,60 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ejemplo 67: 6-(acetidin-1-il)-5-bromo-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,12 (q, 2H), 4,28 (t, 4H), 6,77 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

DERIVADOS QUE CONTIENEN EL MISMO SUSTITUYENTE EN LAS POSICIONES 2 Y 6 DEL ANILLO DE PIRIMIDINA:

Ejemplo 68: 5-bromo-2,6-di(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

Se añadieron 0,2 ml (2,47 mmol) de 4-metil-1H-pirazol y 0,4 g (1,24 mmol) de carbonato de cesio a una solución de 0,15 g (0,62 mmol) de 5-bromo-2,6-dicloropirimidin-4-amina (Intermedio 3) en 3 ml de DMF. La mezcla se calentó a 85 °C durante 24 h. La DMF se concentró al vacío. El residuo se lavó con agua y se secó para dar 0,16 g (78,7 %) de un sólido blanco.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,07 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (d, 2H).

Los siguientes derivados se sintetizaron por el método usado para el Ejemplo 68 usando el derivado del pirazol correspondiente:

Ejemplo 69: 5-bromo-2,6-di-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,71 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,16 (d, 2H).

5 Ejemplo 70: 5-bromo-2,6-di-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,08 (t, 3H), 2,11 (t, 3H), 6,54 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,40 (d, 2H).

10 Ejemplo de Referencia 71: 5-bromo-2,6-di-(3-trifluorometil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,49 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,35 (d, 2H).

15 Ejemplo de Referencia 72: 5-bromo-2,6-di-[5-(etoxicarbonil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,25 (m, 6H), 4,24 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 6,49 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 7,38 (d, 2H).

20 El siguiente ejemplo se sintetizó usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1 a partir del Intermedio 5, usando los derivados de pirazol o aminas correspondientes:

Ejemplo 73: 5-bromo-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

25 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,11 (s, 6H), 6,04 (s, 1H), 6,58 (dd, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,53 (d, 1H).

Ejemplo 74: 5-bromo-6-(1H-imidazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

30 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,57 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,51 (d, 1H).

Ejemplo 75: 5-bromo-6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

35 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,57 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,52 (d, 1H).

Ejemplo 76: 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-4-amina

40 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,58 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,54 (d, 1H).

Ejemplo 77: 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-amina

45 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,58 (dd, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,66 (s, 1H).

Ejemplo 78: 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,32 (d, 6H), 5,36 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,52 (d, 1H).

50 Ejemplo 79: 5-bromo-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,61 (dd, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,62 (d, 1H).

55 Ejemplo 80: 5-bromo-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,06 (s, 3H), 7,36 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 81: 5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

60 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,08 (s, 6H), 6,01 (s, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,61 (d, 1H).

Ejemplo 82: 5-bromo-N⁴-ciclopentil-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

65

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,55 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 4,40 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,73 (s, 2H).

Ejemplo 83: 5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,86 (m, 4H), 2,06 (s, 6H), 3,73 (t, 4H), 6,02 (s, 1H), 6,83 (s, 2H).

Ejemplo 84: 5-bromo-N⁴-isopropil-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (d, 6H), 2,08 (s, 6H), 4,23 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,72 (s, 2H).

El siguiente derivado se sintetizó por el método usado para el Ejemplo 68 usando el 3,5-Dimetil-1H-pirazol como material partida:

Ejemplo 85: 5-bromo-2,6-bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,06 (s, 6H), 2,11 (s, 6H), 6,02 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 8,39 (s, 1H).

DERIVADOS QUE CONTIENEN UN ANILLO HETEROCÍCLICO EN LAS POSICIONES 5 (R³) DEL ANILLO DE PIRIMIDINA:

Ejemplo de Referencia 86: 5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

Una mezcla de 0,1 g (0,33 mmol) de 5-bromo-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (Ejemplo 1), 0,10 g (0,49 mmol) de pinacol éster de ácido 1-metilpirazol-4-borónico, 0,23 g (0,72 mmol) de carbonato de cesio y 5 mg (6,5 μmol) de complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) diclorometano en 3 ml de dioxano y 0,5 ml de agua se irradió con microondas a 140 °C durante 30 min. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadió acetato de etilo y se filtró por celite. La solución se extrajo dos veces con 10 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y Salmuera. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se concentró. El resto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y cloruro de metileno y metanol como eluyente para dar 45,5 mg (45,3 %) del producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,05 (s, 3H), 6,56 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,59 (d, 1H).

El siguiente derivado se sintetizó por el método usado para el Ejemplo 86 usando el pinacol éster de ácido borónico correspondiente:

Ejemplo de Referencia 87: 2,6-di(1H-pirazo-1-il)-5-(1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,56 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (d, 1H), 13,55 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 88: 2,6-di(1H-pirazol-1-il)-5-(tiofen-2-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,57 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 89: 5-ciclopropil-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,41 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,61 (m, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 90: 2,6-di(1H-pirazol-1-il)-5-(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

La reacción se realizó de acuerdo con el método descrito por Morgan en Chem. Eur. J. 2010, 16, 4279-4283.

Una mezcla de 8,9 mg (13,1 μmol) de catalizador Pd-PEPPSI-IPr, 0,1 g (0,33 mmol) de 5-bromo-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (Ejemplo 1), 0,1 g (0,65 mmol) de fluoruro de cesio y tamices moleculares de 4 Å machacados activados (33 mg) en un vial de vidrio se purgó con argón y se añadió 1 ml de dioxano. Después, se añadieron 0,15 g (0,39 mmol) de 2-tributylestanniltiazol y la reacción se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se filtró a través de celite/CsF. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y cloruro de metileno y metanol como eluyente para dar 47,9 mg (47,2 %) del producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,57 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

El siguiente derivado se sintetizó por el método usado para el Ejemplo 90 usando 2-tributylestanniloxazol:

Ejemplo de Referencia 91: 5-(oxazol-2-il)-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,57 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).

Ejemplo de Referencia 92: 5-(Trifluorometil)-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

La reacción se llevó a cabo de acuerdo con el método descrito por Buchwald en Science 2010, 328,1679-1681.

Una solución de 11,3 mg (20 μmol), Pd(dba)₂ y 15,8 mg (29,4 μmol) de 2-(diciclohexilfosfino)3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo en 3 ml de dioxano se añadió a una mezcla de 0,1 g (0,33 mmol) de 5-bromo-2,6-di(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina (Ejemplo 1), 0,04 g (0,65 mmol) de fluoruro de potasio. Después, se añadieron 0,093 g (0,65 mmol) de trimetil(trifluorometil)silano y la reacción se agitó a 140 °C durante 20 h. La mezcla se filtró con celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice y cloruro de metileno y metanol como eluyente para dar 41,6 mg (43,1 %) del producto deseado.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,55 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,58 (d, 1H).

DERIVADOS QUE CONTIENEN UN ANILLO HETEROCÍCLICO UNIDO POR UN ENLACE CARBONO-CARBONO A LAS POSICIONES 2 O 6 DEL ANILLO DE PIRIMIDINA:

Los intermedios de 14 a 16 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el ejemplo 90 partiendo de 2,6-dicloropirimidin-4-amina y 2-(tributilestannil)tiazol en una reacción Stille convencional. Los tres intermedios formados se separaron por cromatografía en columna con gel de sílice y ciclohexano y acetato de etilo como eluyente.

Intermedio 14: 2-Cloro-6-(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,80 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 8,09 (d, 1H).

Intermedio 15: 6-Cloro-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,78 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H).

Intermedio 16: 2,6-Di(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,84 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,11 (d, 1H).

Los siguientes intermedios se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el Intermedio 3 a partir de los derivados de tiazolilpirimidin-4-amina correspondientes y N-bromosuccinimida como producto de partida:

Intermedio 17: 5-Bromo-2-cloro-6-(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,41 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,16 (s, 2H).

Intermedio 18: 5-Bromo-6-cloro-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,35 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,17 (s, 2H).

Ejemplo 93: 5-Bromo-2,6-di(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

El compuesto se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Intermedio 3 usando el Intermedio 16 como material partida:

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,35 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,18 (s, 2H).

Los ejemplos de 94 a 95 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el ejemplo 1 partiendo del intermedio 17 y 18 correspondiente y pirazol:

Ejemplo 94: 5-Bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,57 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 95: 5-Bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,60 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 96: 5-bromo-N⁴-[1-(dimetilamino)propan-2-il]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

5 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,18 (d, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,20 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,77 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 97: 5-bromo-N⁴-(1-metoxipropan-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,15 (d, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,40 (d, 2H), 4,43 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,46 (dd, 1H), 6,77 (s, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,42 (d, 1H).

Ejemplo 98: 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-4-amina

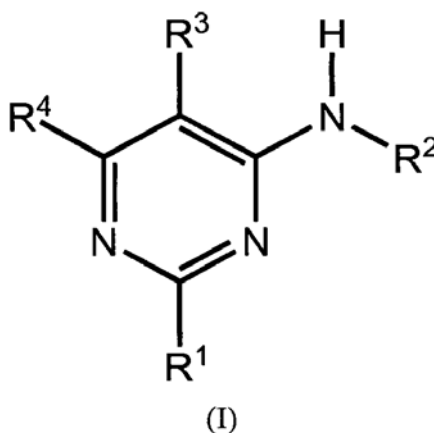
15 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,57 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 99: 5-bromo-6-etoxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,29 (d, 6H), 5,29 (m, 2H), 6,54 (dd, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,54 (d, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en el que

- R^1 representa un anillo de heteroarilo de cinco miembros seleccionado de anillos de pirazol, tiazol o triazol opcionalmente sustituidos con uno o dos átomos de halógeno o con uno o dos grupos metilo o trifluorometilo
- R^2 representa un átomo de hidrógeno
- R^3 representa un átomo de bromo, un átomo de cloro o un grupo ciano
- R^4 representa independientemente:

a) un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o con uno o más grupos alquilo C_1-C_8 , cicloalquilo, alcoxi C_1-C_8 , alquiltio C_1-C_8 , amino, mono- o di-alquilamino C_1-C_8 ,

b) un grupo $-N(R^5)(R^6)$ en que R^5 y R^6 representan independientemente:

- un átomo de hidrógeno
- un grupo alquilo o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o con uno o más grupos cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , amino, mono o di-alquilamino C_1-C_8
- o R^5 y R^6 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros en el que puede insertarse un heteroátomo adicional, que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o con uno o más grupos alquilo C_1-C_8 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_8 , amino, mono- o di-alquilamino C_1-C_8 ,

o

c) un grupo $-OR^7$ o $-SR^7$, en el que R^7 representa independientemente:

- un grupo alquilo o cicloalquilo C_1-C_8 , lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o con uno o más grupos alquilo C_1-C_8 , alcoxi C_1-C_8 , amino, mono- o di-alquilamino C_1-C_8
- un anillo Fenilo opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^4 representa un anillo de pirazol unido a la posición 2 del anillo de pirimidina a través de los átomos de nitrógeno del anillo de pirazol, en el que este anillo de pirazol está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno o con uno o dos grupos metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^4 representa un anillo de 2-tiazolilo, en el que este anillo de tiazol está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno o con uno o dos grupos metilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en que R^4 representa un grupo $-N(R^5)(R^6)$ como se define en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que R^5 representa un átomo de hidrógeno y R^6 representa un grupo alquilo o cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con átomos de halógeno, amino, alquilamino C_1-C_8 .

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R³ representa un átomo de bromo o de cloro.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R¹ representa un anillo de pirazol o de tiazol, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos átomos de halógeno o con uno o dos grupos metilo o trifluorometilo, y R⁴ representa un anillo de pirazol o de tiazol, ambos opcionalmente sustituidos con uno o dos átomos de halógeno o con uno o dos grupos metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R¹ representa un anillo de pirazol opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, grupos metilo o trifluorometilo, y R⁴ representa un anillo de pirazol opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno o grupos metilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R¹ representa un anillo de pirazol o de tiazol opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, grupos metilo o trifluorometilo y R⁴ representa un grupo -N(R⁵)(R⁶).

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R¹ representa un anillo de pirazol o de tiazol opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno, grupos metilo o trifluorometilo y R⁴ representa un grupo SR⁷ u OR⁷, en el que R⁷ representa un grupo alquilo C₁-C₈ lineal o ramificado, opcionalmente sustituido con átomos de flúor.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es uno de:

5-bromo-2,6-di-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-ciclopentil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-6-(piperidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-morfolino-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-ciclopropil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 6-(acetidin-1-il)-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-ciclobutil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-6-(2-metilpirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 1-[6-amino-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]acetidin-3-ol
 1-[6-amino-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-il]pirrolidin-3-ol
 5-bromo-6-((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-[(S)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(3,3-difluoroacetidin-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-isopropil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-propil-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-cloro-2,6-di-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 4-amino-2,6-di-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo
 4-amino-6-N-ciclopentilamino-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-carbonitrilo
 N⁴-terc-butil-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 6-(acetidin-1-il)-5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-ciclopentil-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-ciclopropil-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-ciclobutil-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-(2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-6-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N-ciclopropil-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 6-(acetidin-1-il)-5-bromo-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2,6-di-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2,6-di-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2,6-di-(3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(1H-imidazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-isopropoxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina

- 5-bromo-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-6-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-ciclopentil-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-6-(pirrolidin-1-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-isopropil-2-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-2,6-bis(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina
 5-Bromo-2,6-di(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina
 5-Bromo-2-(1H-pirazol-1-il)-6-(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina
 5-Bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(tiazol-2-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-N⁴-[1-(dimetilamino)propan-2-il]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(1-metoxipropan-2-il)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4,6-diamina
 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)pirimidin-4-amina
 5-bromo-6-etoxi-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidin-4-amina.
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una afección patológica o una enfermedad susceptible de mejorar mediante el antagonismo del receptor A_{2a} de adenosina.
13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento de una afección patológica o una enfermedad en el que la afección patológica o la enfermedad es isquemia, arritmias supraventriculares, fibrilación ventricular, fallo renal agudo, lesión por reperfusión miocárdica, enfermedades debidas a la retención de fluidos, reacciones alérgicas que incluyen pero sin limitación a rinitis, urticaria, escleroderma, artritis, otras enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, distonías tales como el síndrome de las piernas inquietas, discinesias tales como aquellas causadas por el uso prolongado de dopamina o fármacos neurolépticos o trastornos del sueño, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, hipotensión intradialítica, demencia, trastornos de ansiedad y glaucoma.
14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de una afección patológica o una enfermedad en el que las afecciones patológicas o las enfermedades son arritmias, fibrilación ventricular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, Enfermedad de Alzheimer, distonías tales como el síndrome de las piernas inquietas, discinesias tales como aquellas causadas por el uso prolongado de dopamina o fármacos neurolépticos o trastornos del sueño, demencia, trastornos de ansiedad y diabetes mellitus.
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 mezclado con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable.
16. Un producto de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y otro compuesto para tratar enfermedades tales como isquemia, arritmias supraventriculares, fibrilación ventricular, fallo renal agudo, lesión por reperfusión miocárdica, enfermedades debidas a la retención de fluidos, reacciones alérgicas que incluyen pero sin limitación a rinitis, urticaria, escleroderma, artritis, otras enfermedades autoinmunes, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, Enfermedad de Alzheimer, distonías tales como el síndrome de las piernas inquietas, discinesias tales como aquellas causadas por el uso prolongado de dopamina o fármacos neurolépticos o trastornos del sueño, fallo cardíaco congestivo, hipertensión, hipotensión intradialítica, demencia, trastornos del sueño y diabetes mellitus, para su uso simultáneo, por separado o secuencial.
17. Un producto de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 con levodopa, agonistas de la dopamina, inhibidores de MAO-B, inhibidores de la Acetilcolina esterasa o cualquier fármaco usado para tratar las enfermedades de Parkinson, de Huntington y de Alzheimer.
18. Un producto de combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 con insulina, metformina, agonistas de GLP, sulfonil-ureas, inhibidores de DPP-IV o cualquier fármaco usado para tratar la Diabetes.