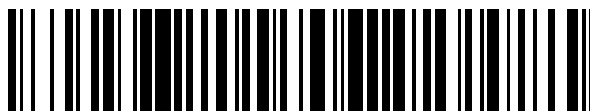


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 554 855**

51 Int. Cl.:

C07D 239/47 (2006.01)

C07D 251/18 (2006.01)

C07D 251/66 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 7/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2010 E 10747859 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2473486**

54 Título: **Pirimidinas como antagonistas de hepcidina**

30 Prioridad:

02.09.2009 EP 09169286

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

23.12.2015

73 Titular/es:

**VIFOR (INTERNATIONAL) AG (100.0%)
Rechenstrasse 37
9001 St. Gallen, CH**

72 Inventor/es:

**DÜRRENBERGER, FRANZ;
BURCKHARDT, SUSANNA;
GEISSER, PETER OTTO;
BUHR, WILM;
FUNK, FELIX;
BAINBRIDGE, JULIA MARIE;
CORDEN, VINCENT ANTHONY;
COURTNEY, STEPHEN MARTIN;
DAVENPORT, TARA;
JAEGER, STEFAN;
RIDGILL, MARK PETER;
SLACK, MARK;
YARNOLD, CHRISTOPHER JOHN y
YAU, WEI TSUNG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 554 855 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

Pirimidinas como antagonistas de hepcidina

5 **Introducción**

La invención se refiere al nuevo uso de antagonistas de hepcidina de la Fórmula general (I') así como a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos para el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro, en particular de anemias en relación con enfermedades inflamatorias crónicas (anemia de enfermedad crónica, *anemia of chronic disease* (ACD) y anemia de inflamación (AI)) o de manifestaciones por déficit de hierro y anemias por déficit de hierro.

Antecedentes:

15 El hierro es un oligoelemento esencial para casi todos los seres vivos y, en este sentido, es particularmente relevante para el crecimiento y la hematopoyesis. A este respecto, el equilibrio del metabolismo del hierro se regula fundamentalmente a nivel de la recuperación del hierro de hemoglobina de eritrocitos que envejecen y la absorción duodenal de hierro asociado a los alimentos. El hierro liberado se absorbe a través del intestino en particular a través de sistemas específicos de transporte (DMT-1, ferroportina, transferrina, receptores de transferrina), se transporta al torrente sanguíneo y se conduce a los correspondientes tejidos y órganos a través del mismo.

El elemento hierro es de gran importancia en el cuerpo humano, entre otras cosas para el transporte de oxígeno, la absorción de oxígeno, funciones celulares, tales como el transporte de electrones mitocondrial y, finalmente, para todo el metabolismo energético.

25 Como promedio, el cuerpo de un ser humano contiene de 4 a 5 g de hierro, estando presente el mismo en enzimas, en hemoglobina y mioglobina así como hierro de depósito o reserva en forma de ferritina y hemosiderina. Más o menos la mitad de este hierro, aproximadamente 2 g, está presente como hierro hemo unido en la hemoglobina de los glóbulos rojos. Ya que estos eritrocitos solo presentan una vida limitada (75-150 días), constantemente tienen que formarse nuevos y eliminarse los viejos (por segundo se forman de nuevo más de 2 millones de eritrocitos). Esta elevada capacidad de neogénesis se consigue mediante macrófagos al absorber los mismos por fagocitosis los eritrocitos que envejecen, lisando los mismos y pudiendo hacer recircular así el hierro contenido para el metabolismo del hierro. De este modo se facilita en su mayor parte la cantidad de hierro necesaria diariamente para la eritropoyesis de aproximadamente 25 mg.

35 La necesidad diaria de hierro de un ser humano adulto se encuentra entre 0,5 y 1,5 mg por día, en niños pequeños al igual que en mujeres en el embarazo, la necesidad de hierro se encuentra en 2 a 5 mg por día. Las pérdidas diarias de hierro, por ejemplo, por descamación de células cutáneas y epiteliales, son comparativamente reducidas, aparecen mayores pérdidas de hierro, por ejemplo, en el sangrado menstrual en mujeres. En general, las pérdidas de sangre pueden reducir considerablemente el metabolismo del hierro, ya que por 2 ml de sangre se pierde aproximadamente 1 mg de hierro. La pérdida diaria normal de hierro de aproximadamente 1 mg se reemplaza habitualmente en un ser humano sano adulto a través de la ingestión diaria de alimentos. El metabolismo del hierro se regula mediante reabsorción, ascendiendo la cuota de reabsorción del hierro existente en el alimento a entre el 6 y el 12 %, en el caso de déficit de hierro, la cuota de reabsorción asciende hasta el 25 %. La cuota de reabsorción se regula por el organismo dependiendo de la necesidad de hierro y el tamaño de las reservas de hierro. A este respecto, el organismo humano utiliza iones hierro tanto bivalentes como trivalentes. Habitualmente, los compuestos de hierro (III) se disuelven en el estómago con un valor de pH suficientemente ácido y con ello queda disponible para la reabsorción. La reabsorción del hierro tiene lugar en el intestino delgado superior a través de células de la mucosa. A este respecto, el hierro no hemo trivalente para la reabsorción, por ejemplo, mediante ferrirreductasa (citocromo b duodenal de membrana) en la membrana de la célula intestinal en primer lugar se reduce hasta dar Fe²⁺ para poderse transportar después a través de la proteína transportadora DMT1 (*divalent metal transporter 1*) a las células del intestino. Por el contrario, el hierro hemo llega sin modificar a través de la membrana celular a los enterocitos. En los enterocitos, el hierro se almacena como hierro de depósito en ferritina o se cede a la sangre a través de la proteína transportadora ferroportina unido a la transferrina. En este proceso, la hepcidina desempeña un papel clave, ya que representa el factor de regulación esencial de la absorción del hierro. El hierro bivalente transportado a través de la ferroportina a la sangre se convierte mediante oxidasas (ceruloplasmina, hefaestina) en hierro trivalente que, entonces, se transporta mediante transferrina a los lugares pertinentes en el organismo (véase, por ejemplo: "Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism". M. W. Hentze, Cell 117, 2004, 285-297.)

60 A este respecto, la regulación del nivel de hierro se controla o regula mediante hepcidina.

La hepcidina es una hormona peptídica que se produce en el hígado. La forma activa predominante posee 25 aminoácidos (véase, por ejemplo: "Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation". T. Ganz Blood 102, 2003, 783-8), a pesar de que se han encontrado también dos formas acortadas en el extremo amino, hepcidina-22 y hepcidina-20. La hepcidina actúa sobre la absorción de hierro a través del

intestino, a través de la placenta, así como en la liberación del hierro del sistema reticuloendotelial. En el cuerpo, la hepcidina se sintetiza en el hígado a partir de la denominada pro-hepcidina, codificándose la pro-hepcidina por el denominado gen HAMP. Si el organismo está abastecido suficientemente con hierro y oxígeno, entonces se forma en mayor medida la hepcidina. La hepcidina se une en las células de la mucosa del intestino delgado y en los macrófagos a ferroportina, a través de la cual se transporta habitualmente hierro desde el interior de la célula a la sangre.

En el caso de la proteína transportadora ferroportina se trata de una proteína de transporte de membrana compuesta de 571 aminoácidos que se forma y está localizada en el hígado, bazo, riñones, corazón, intestino y placenta. En particular, a este respecto, la ferroportina está localizada en la membrana basolateral de células epiteliales intestinales. La ferroportina unida de este modo causa en este caso la exportación de hierro a la sangre. A este respecto, la ferroportina transporta hierro muy probablemente como Fe^{2+} . Si la hepcidina se une a ferroportina, la ferroportina se transporta al interior de la célula y se degrada, por lo que entonces la cesión de hierro de las células está bloqueada casi por completo. Si la ferroportina está inactivada a través de hepcidina y, por tanto, no puede transportar el hierro almacenado en las células de la mucosa al exterior, el hierro se pierde con la descamación de células natural a través de las deposiciones. Por ello se reduce la absorción de hierro en el intestino por hepcidina. Si por el contrario el contenido de hierro en el suero está reducido, entonces en los hepatocitos del hígado se reduce la producción de hepcidina, de tal manera que se libera menos hepcidina y, por tanto, se inactiva menos ferroportina, por lo que se puede transportar una mayor cantidad de hierro al suero.

Además, la ferroportina está muy localizada en el sistema reticuloendotelial (RES), al cual pertenecen también los macrófagos. Aquí, la hepcidina desempeña un papel importante en el metabolismo alterado del hierro en el contexto de inflamaciones crónicas, ya que en tales inflamaciones está aumentada en particular la interleucina-6, lo que conduce a un aumento del nivel de hepcidina. Por ello se une en mayor medida hepcidina a la ferroportina de los macrófagos, por lo que en este caso se produce un bloqueo de la liberación del hierro que, finalmente, conduce entonces a una anemia debida a inflamación (ACD o AI).

Ya que el organismo de los mamíferos no puede excretar de forma activa hierro, el metabolismo del hierro se controla en esencia a través de la liberación celular de hierro de macrófagos, hepatocitos y enterocitos mediante la hepcidina.

Por tanto, la hepcidina desempeña un papel importante en la anemia funcional. En este caso, a pesar de una reserva cargada de hierro no se cumple suficientemente con la demanda de hierro de la médula ósea para la eritropoyesis. Se supone que el motivo de esto es una concentración aumentada de hepcidina que en particular mediante bloqueo de la ferroportina limita el transporte de hierro de los macrófagos y, por tanto, reduce en gran medida la liberación de hierro reciclado fagocíticamente.

Por tanto, en el caso de una alteración del mecanismo de regulación de la hepcidina se muestra un efecto directo sobre el metabolismo del hierro en el organismo. Si, por ejemplo, se evita la expresión de la hepcidina, por ejemplo, por un defecto genético, esto conduce directamente a una sobrecarga de hierro, lo que se conoce como la enfermedad por almacenamiento de hierro hemocromatosis.

Por el contrario, una sobreexpresión de hepcidina, por ejemplo, a causa de procesos inflamatorios, por ejemplo, en inflamaciones crónicas, resulta directamente en niveles reducidos de hierro en suero. Los mismos pueden conducir en casos de enfermedad a un contenido reducido de hemoglobina, una producción reducida de eritrocitos y, por tanto, a una anemia.

La duración del empleo de agentes quimioterapéuticos en tratamientos de carcinoma se puede reducir claramente por una anemia existente, ya que el estado de la formación reducida de glóbulos rojos, causado por los agentes quimioterapéuticos empleados, se intensifica aún más por una anemia existente.

Otros síntomas de anemia incluyen fatiga, palidez así como capacidades reducidas de atención. Los síntomas clínicos de una anemia incluyen contenidos reducidos de hierro en suero (hipoferremia), contenidos reducidos de hemoglobina, niveles reducidos de hematocrito así como una cantidad reducida de glóbulos rojos, reticulocitos reducidos, valores aumentados de receptores de transferrina solubles.

De forma clásica, las manifestaciones de déficit de hierro o anemias de hierro se tratan mediante aporte de hierro. A este respecto se realiza la sustitución con hierro por vía oral o mediante administración intravenosa de hierro. Además, para fomentar la formación de glóbulos rojos se pueden emplear también eritropoyetina y otras sustancias estimuladoras de la eritropoyesis durante el tratamiento de anemias.

Las anemias que son causadas por enfermedades crónicas, por ejemplo, enfermedades inflamatorias crónicas, se pueden tratar solo de forma insuficiente con tales métodos clásicos de tratamiento. En el caso de anemias que se basan en procesos inflamatorios crónicos desempeñan un papel especial en particular las citocinas, tales como, en particular, citocinas inflamatorias. Una sobreexpresión de hepcidina aparece en particular en tales enfermedades inflamatorias crónicas y conduce, como es sabido, a una disponibilidad reducida de hierro para la formación de los

glóbulos rojos.

A partir de esto resulta la necesidad de un método eficaz de tratamiento de anemias mediadas o transmitidas por hepcidina, en particular de aquellas que no se pueden tratar con sustituciones clásicas de hierro, tales como
5 aquellas anemias que son causadas por enfermedades inflamatorias crónicas (ACD y AI).

La anemia, entre otras cosas, se debe a tales enfermedades inflamatorias crónicas mencionadas así como a déficit alimentario o dietas pobres en hierro o hábitos alimentarios desequilibrados pobres en hierro. Además aparecen anemias por una reducida o mala absorción de hierro, por ejemplo, a causa de gastrectomías o enfermedades, tales
10 como la enfermedad de Crohn. También puede aparecer un déficit de hierro como consecuencia de una mayor pérdida de sangre, por ejemplo, por una lesión, un intenso sangrado menstrual o donación de sangre. También es conocida una mayor necesidad de hierro en la fase de crecimiento de adolescentes y niños así como en embarazadas. Ya que un déficit de hierro conduce no solo a una formación reducida de glóbulos rojos, sino por tanto también a un peor abastecimiento del organismo con oxígeno, lo que puede conducir a los síntomas que se han
15 mencionado anteriormente, tales como fatiga, palidez y falta de concentración también precisamente en caso de adolescentes a efectos negativos a largo plazo en el desarrollo cognitivo, también para este campo es de particular interés una terapia particularmente eficaz junto a las terapias de sustitución clásicas conocidas.

Los compuestos que se unen a hepcidina o a ferroportina y por tanto inhiben la unión de hepcidina a ferroportina y, por tanto, a su vez evitan la inactivación de la ferroportina por la hepcidina, o compuestos que, a pesar de que está unida hepcidina a ferroportina, evitan la internalización del complejo hepcidina-ferroportina y, de este modo, evitan la inactivación de la ferroportina por la hepcidina, se pueden denominar en general antagonistas de la hepcidina.

Gracias al uso de tales antagonistas de hepcidina además existe también en general la posibilidad, por ejemplo, mediante inhibición de la expresión de hepcidina o mediante bloqueo de la interacción hepcidina-ferroportina, de influir directamente en el mecanismo de regulación de la hepcidina y, por tanto, a través de esta vía evitar un bloqueo de la ruta de transporte de hierro de macrófagos tisulares, células hepáticas y células de la mucosa al suero a través de la proteína transportadora ferroportina. De este modo, con tales antagonistas de hepcidina o inhibidores de la expresión de hepcidina están disponibles sustancias que son adecuadas para la preparación de composiciones farmacéuticas o medicamentos en el tratamiento de anemias, en particular anemias en enfermedades inflamatorias crónicas. Estas sustancias se pueden emplear para el tratamiento de tales alteraciones y las enfermedades resultantes a partir de las mismas, ya que las mismas tienen una influencia directa en el aumento de la liberación de hierro hemo reciclado por macrófagos y causan un aumento de la absorción de hierro del hierro liberado de los alimentos en el tracto intestinal. De este modo, tales sustancias, inhibidores de la expresión de hepcidina o antagonistas de hepcidina se pueden usar para el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro, tales como enfermedades por déficit de hierro, anemias y enfermedades relacionadas con anemia. En particular, esto comprende también aquellas anemias que están causadas por enfermedades inflamatorias agudas o crónicas, tales como, por ejemplo, enfermedades osteoarticulares, tales como poliartritis reumatoide o enfermedades que están asociadas a síndromes inflamatorios. Por tanto, tales sustancias pueden ser de especial utilidad en particular en las indicaciones cáncer, en particular cáncer colorrectal, mieloma múltiple, cáncer ovárico y endometrial y cáncer de próstata, CKD 3-5 (enfermedad renal crónica estadio 3-5, *chronic kidney disease stage 3-5*), CHF (insuficiencia cardíaca crónica, *chronic heart failure*), RA (artritis reumatoide, *rheumatoid arthritis*), SLE (lupus eritematoso sistémico, *systemic lupus erythomatosus*) e IBD (enfermedades inflamatorias del intestino, *inflammatory bowel diseases*).
45

ESTADO DE LA TÉCNICA:

Por el estado de la técnica son básicamente conocidos antagonistas de hepcidina o compuestos que actúan de forma inhibitoria o con refuerzo en las vías de regulación bioquímicas en el metabolismo del hierro.
50

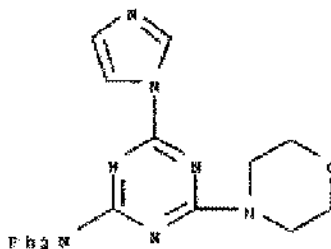
De este modo, por ejemplo, el documento WO 2008/036933 describe ARNbc bicatenario que actúa de forma inhibitoria sobre la expresión de genes HAMP humanos en células y, por tanto, en la ruta de señalización del metabolismo del hierro reprime ya en una etapa muy temprana la formación de hepcidina, que se codifica por el gen HAMP. Por ello se forma menos hepcidina, de tal manera que no está disponible la hepcidina para la inhibición de la ferroportina, de tal forma que el transporte de hierro desde la célula a la sangre por ferroportina se puede realizar sin obstáculos.
55

Otros compuestos que se dirigen directamente a la reducción de la expresión de hepcidina son conocidos por el documento 2005/020487, en el que están descritos compuestos que actúan de forma estabilizante sobre HIF- α y conducen, por tanto, a una reducción de la expresión de hepcidina.
60

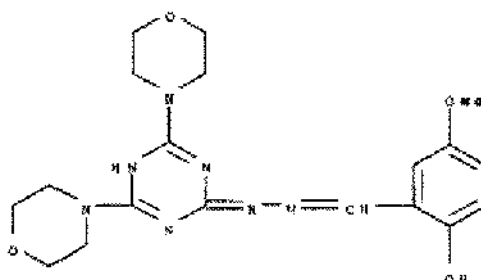
El documento US 2007/004618 tiene por objeto ARNip que influye de forma inhibitoria directamente sobre la expresión de ARNm de hepcidina.

Por tanto, en el caso de todos estos compuestos o procedimientos se trata de aquellos que actúan en la ruta del metabolismo del hierro antes de la formación de la hepcidina y que ya regulan negativamente su formación general.
65

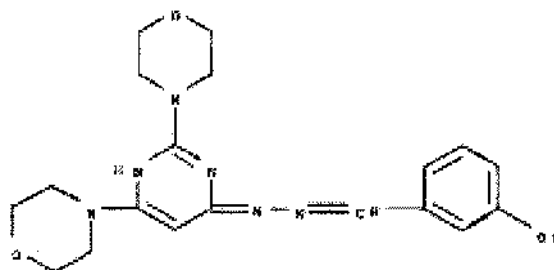
- Sin embargo, además también son conocidas aquellas sustancias y compuestos, y están descritos en el estado de la técnica, que se unen a la hepcidina ya formada en el cuerpo y, por tanto, inhiben su efecto de unión a la proteína transportadora de membrana ferroportina, de tal manera que ya no es posible una inactivación de la ferroportina por la hepcidina. Por tanto, en el caso de tales compuestos se trata de denominados antagonistas de hepcidina, siendo conocidos de este grupo en particular aquellos a base de anticuerpos de hepcidina. Además también son conocidos documentos en el estado de la técnica que describen distintos mecanismos para actuar sobre la expresión de hepcidina, por ejemplo, mediante moléculas de ARN o ADN antisentido, ribozimas, así como anticuerpos anti-hepcidina. Los mismos están descritos, por ejemplo, en el documento EP 1 392 345.
- 5
- 10 Por el documento WO09/058797 además son conocidos anticuerpos anti-hepcidina y su uso para la unión específica a la hepcidina-25 humana y, por tanto, su uso para el tratamiento terapéutico de reducidos contenidos en hierro, en particular de anemias.
- 15 Otros compuestos que actúan como antagonistas de hepcidina y que están configurados del grupo de los anticuerpos de hepcidina son conocidos por los documentos EP 1 578 254, WO08/097461, US2006/019339, WO09/044284 o WO09/027752.
- 20 Además son conocidos también anticuerpos que se unen a ferroportina-1 y, por tanto, activan la ferroportina para respaldar a través de esto el transporte de hierro desde la célula al suero. Tales anticuerpos de ferroportina-1 son conocidos, por ejemplo, por el documento US2007/218055.
- 25 En el caso de todos estos compuestos descritos que actúan como antagonistas de hepcidina o que pueden desplegar un efecto inhibitor en la expresión de hepcidina se trata de compuestos de mayor peso molecular, en particular de aquellos que están disponibles principalmente frente a procedimientos de ingeniería genética.
- 30 Además son conocidos también compuestos de bajo peso molecular que desempeñan un papel en el metabolismo del hierro y que pueden actuar de forma tanto inhibitora como con respaldo.
- 35 De este modo, el documento WO08/109840 describe determinados compuestos tricíclicos que se pueden emplear en particular para el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro tales como, por ejemplo, alteraciones de la ferroportina, pudiendo actuar estos compuestos mediante regulación de DMT-1 en forma de inhibición o activación. A este respecto, los compuestos de este documento WO08/109840 se describen en particular como inhibidores de DMT-1, pudiéndose emplear preferentemente en afecciones con una acumulación de hierro aumentada o enfermedades de acumulación de hierro, tales como hemocromatosis.
- 40 También por el documento WO08/121861 son conocidos compuestos de bajo peso molecular que actúan de forma reguladora sobre el mecanismo de DMT-1. En este caso se tratan en particular determinados compuestos de pirazol y pirrol, describiéndose también aquí en particular el tratamiento de alteraciones de sobrecarga de hierro, por ejemplo, a base de alteraciones de la ferroportina.
- 45 Además, son objeto del documento US2008/234384 determinados compuestos de diarilo y diheteroarilo para el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro tales como, por ejemplo, alteraciones de la ferroportina que se pueden emplear asimismo mediante acción como inhibidores de DMT-1 en particular para el tratamiento de alteraciones a causa de una acumulación de hierro aumentada. Sin embargo, en este documento se mencionan de forma muy general también posibles mecanismos reguladores de DMT-1 que se pueden usar para el empleo en el caso de manifestaciones por déficit de hierro.
- 50 Lo mismo se aplica para el documento WO08/151288, en el que se describen determinados compuestos aromáticos y heteroaromáticos con efectos sobre la regulación de DMT-1 y, por tanto, para el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro.
- 55 Por tanto, los compuestos de bajo peso molecular descritos en el estado de la técnica que actúan sobre el metabolismo del hierro se refieren a mecanismos reguladores de DMT-1 y en particular se desvelan para el uso como agentes para el tratamiento de alteraciones de acumulación de hierro o síndromes de sobrecarga de hierro, tales como hemocromatosis.
- "Hepcidin - Central-regulator of iron-metabolism" (Atanasiu Valeriu et al "European Journal of Haematology, 78 (1), 2007) da una visión general acerca de la hepcidina y su función.
- 60 Por DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACT SERVICES, COLUMBUS, OHIO, US; 29 junio de 2009 (29-06-2009), XP002563315, SIN n.º de acceso a base de datos A3028/0127703, A2466/0104694 (ON); & "Chemical Block Stock Library" 29 de junio de 2009 (29-06-2009), Chemical Block Ltd, Moscú, Rusia es conocido un compuesto de fórmula



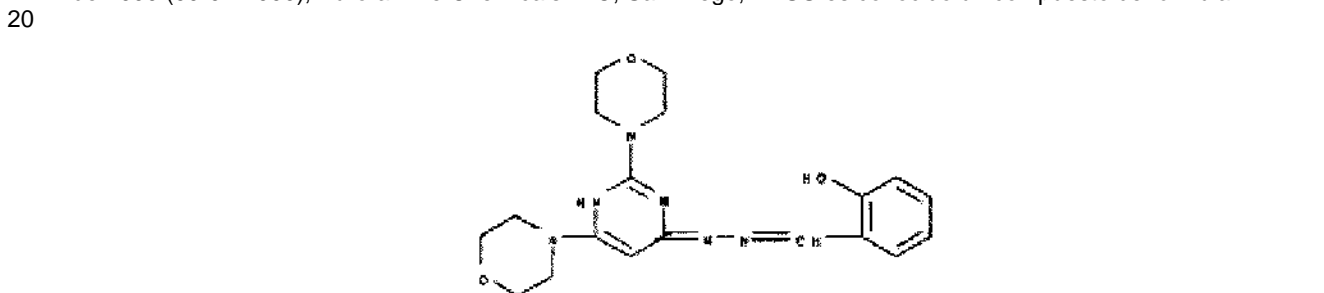
- 5 Por DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 23 de enero de 2009 (23-01-2009), XP002563316, SIN n.º de acceso a base de datos BAS00175970, BAS00125675, BAS00125664 (ON); s "ASINEX Express Gold Collection" 23 de enero de 2009 (23-01-2009), ASINEX Ltd, Moscú, Rusia es conocido un compuesto de fórmula



- 10 Por DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 20 de agosto de 2009 (20-08-2009), XP002563317, SIN n.º de acceso a base de datos kas-174891 (ON); & "Aurora Screening Library" 20 de agosto de 2009 (20-08-2009), Aurora Fine Chemicals LLC , San Diego, EEUU es conocido un compuesto de fórmula



- 15 Por DATABASE CHEMCAT CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 de febrero de 2009 (09-02-2009), XP002564573 n.º de acceso a base de datos KCD-024022 (on); & "Aurora Screening Library" 9 de febrero de 2009 (09-02-2009), Aurora Fine Chemicals LLC, San Diego, EEUU es conocido un compuesto de fórmula



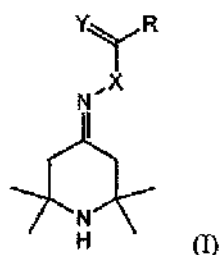
- 25 MATSUNO ET AL: "Synthesis and aromatase-inhibitory activity of imidazolyl-1,3,5-triazine derivatives" (CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKYO, JP, VOL. 45, n.º 1, 1 de febrero de 1997 (01-02-1997), páginas 291-296, XP002100044 ISSN: 0009-2363) describen investigaciones con respecto a la actividad inhibidora de aromatasa de derivados de imidazolil-1,3,5-triazina.

MUSONDA C. C. ET AL: "Synthesis and evaluation of 2-pyridyl pyrimidines with *in vitro* antiplasmodial and antileishmanial activity" (BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, Vol. 19, n.º 2, 15 de enero de 2009 (15-01-2009), páginas 401-405, XP025816953 ISSN: 0960-894X) describen 2-piridilpirimidinas con actividad *in vitro* frente a plasmodios y parásitos del género *Leishmania*.

5 El documento EP 0 629 622 A1 desvela derivados de S-triazina y su uso para el tratamiento de afecciones dependientes de estrógenos.

10 El documento WO 2009/064388 A2 desvela compuestos de pirimidina-piridina y su uso como inhibidores de la metioninaaminopeptidasa humana.

El documento WO 2006/1 1 6301 A1 desvela compuestos de Fórmula general (I)

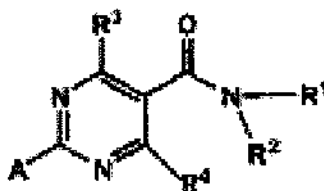


15 y su uso como sustancias neuroprotectoras para el tratamiento de neuropatías ópticas.

El documento US 2006/199804 A1 desvela compuestos con efecto como inhibidores mTOR.

20 El documento WO 2006/029850 A1 desvela derivados de hidrazona y su uso como inhibidores de beta-secretasa.

La solicitud internacional publicada posteriormente WO 2009/117269 A1 desvela 4-hidroxi pirimidin-5-carboxamidas sustituidas de Fórmula general (II)



25 y su uso como inhibidores de HIF prolihidroxilasa para el tratamiento de anemias. Hasta ahora no se han descrito compuestos químicos con base estructural de las pirimidinas y triazinas de acuerdo con las reivindicaciones en relación con el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro. Además, hasta ahora no se han descrito estructuras químicas de bajo peso molecular que desplieguen su efecto como antagonistas de hepcidina y, por tanto, sean adecuadas para el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro.

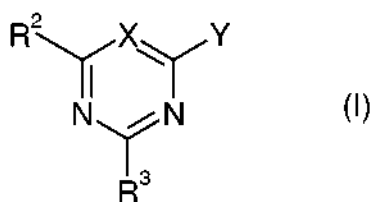
PLANTEAMIENTO DE OBJETIVOS:

35 El objetivo de la presente invención consistía en facilitar en particular compuestos que se pudiesen emplear para el uso de alteraciones por déficit de hierro o anemias, en particular ACD y AI, y que actuasen en el metabolismo del hierro en particular como antagonistas de hepcidina y, por lo tanto, desplegasen en el metabolismo del hierro en la interacción hepcidina-ferroportina un efecto antagónico y además regulador. Además, en particular era objetivo de la presente invención poner a disposición a este respecto compuestos que estuviesen seleccionados del grupo de los compuestos de bajo peso molecular y que se pudiesen preparar en general mediante rutas de síntesis más sencillas que los compuestos antagónicos o inhibidores de hepcidina obtenibles mediante procedimientos de ingeniería genética, tales como ARN, ADN o anticuerpos.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION:

45 Los inventores han encontrado que determinados compuestos del grupo de las pirimidinas y triazinas presentan un efecto como antagonistas de hepcidina.

Son objeto de la invención los compuestos de acuerdo con lo reivindicado que se incluyen en la Fórmula estructural (I)



5 en la que

X está seleccionado del grupo que consiste en N o C-R¹, en la que

10 R¹ se selecciona del grupo que está compuesto por:

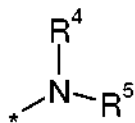
- hidrógeno,
- hidroxilo,
- halógeno,
- 15 - carboxilo,
- resto ácido sulfónico (-SO₃H),
- aminocarbonilo dado el caso sustituido,
- aminosulfonilo dado el caso sustituido,
- amino dado el caso sustituido,
- 20 - alquilo dado el caso sustituido,
- acilo dado el caso sustituido,
- alcoxicarbonilo dado el caso sustituido,
- aciloxi dado el caso sustituido,
- alcoxi dado el caso sustituido,
- 25 - alquenilo dado el caso sustituido,
- alquinilo dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- heterociclilo dado el caso sustituido;

30 R² y R³ son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo compuesto por:

- hidrógeno,
- hidroxilo,
- halógeno,
- 35 - carboxilo,
- resto ácido sulfónico (-SO₃H),
- aminocarbonilo dado el caso sustituido,
- aminosulfonilo dado el caso sustituido,
- amino dado el caso sustituido,
- 40 - alquilo dado el caso sustituido,
- acilo dado el caso sustituido,
- alcoxicarbonilo dado el caso sustituido,
- aciloxi dado el caso sustituido,
- alcoxi dado el caso sustituido,
- 45 - alquenilo dado el caso sustituido,
- alquinilo dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- heterociclilo dado el caso sustituido;

50 Y se selecciona del grupo compuesto por:

- hidrógeno,
- hidroxilo,
- halógeno, preferentemente cloro,
- 55 - ariloxi dado el caso sustituido, preferentemente fenoxi y



(* indica aquí y en lo sucesivo el punto de unión del resto)
en la que

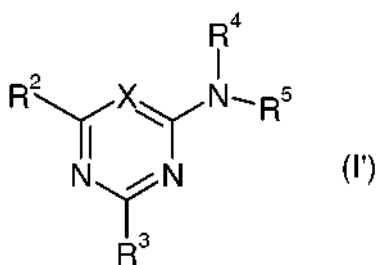
5 R^4 y R^5 son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

- hidrógeno,
- amino dado el caso sustituido,
- aminocarbonilo dado el caso sustituido,
- 10 - alquil-, aril o heterociclilsulfonilo dado el caso sustituido,
- alquilo dado el caso sustituido,
- alquenilo dado el caso sustituido,
- alquinilo dado el caso sustituido,
- acilo dado el caso sustituido,
- 15 - arilo dado el caso sustituido,
- heterociclilo dado el caso sustituido o
- en la que R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos configuran un anillo de 3 a 8 miembros saturado o insaturado dado el caso sustituido, que puede contener, dado el caso, otros heteroátomos;

20 o sales farmacéuticamente compatibles del mismo para el uso en el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro.

Son objeto de la invención además y en particular los compuestos de acuerdo con lo reivindicado de la Fórmula estructural general (I')

25



en la que

30 X está seleccionado del grupo que consiste en N o C- R^1 , en la que

R^1 se selecciona del grupo que está compuesto por:

- hidrógeno,
- 35 - hidroxilo,
- halógeno,
- carboxilo,
- resto ácido sulfónico ($-SO_3H$),
- aminocarbonilo dado el caso sustituido,
- 40 - aminosulfonilo dado el caso sustituido,
- amino dado el caso sustituido,
- alquilo dado el caso sustituido,
- acilo dado el caso sustituido,
- alcoxycarbonilo dado el caso sustituido,
- 45 - aciloxi dado el caso sustituido,
- alcoxi dado el caso sustituido,
- alquenilo dado el caso sustituido,
- alquinilo dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- 50 - heterociclilo dado el caso sustituido;

R^2 y R^3 son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

- hidrógeno,
- hidroxilo,
- halógeno,
- carboxilo,
- 5 - resto ácido sulfónico (-SO₃H),
- aminocarbonilo dado el caso sustituido,
- aminosulfonilo dado el caso sustituido,
- amino dado el caso sustituido,
- alquilo dado el caso sustituido,
- 10 - acilo dado el caso sustituido,
- alcoxicarbonilo dado el caso sustituido,
- aciloxi dado el caso sustituido,
- alcoxi dado el caso sustituido,
- alquenilo dado el caso sustituido,
- 15 - alquinilo dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- heterociclilo dado el caso sustituido;

R⁴ y R⁵ son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

- 20 - hidrógeno,
- amino dado el caso sustituido,
- alquil-, aril- o heterocicilsulfonilo dado el caso sustituido,
- alquilo dado el caso sustituido,
- 25 - alquenilo dado el caso sustituido,
- alquinilo dado el caso sustituido,
- acilo dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- heterociclilo dado el caso sustituido o
- 30 - en la que R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos configuran un anillo de 3 a 8 miembros saturado o insaturado dado el caso sustituido, que puede contener, dado el caso, otros heteroátomos;

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos para el uso en el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro.

- 35 En el marco de toda la invención, los grupos de sustituyentes que se han mencionado anteriormente se definen del siguiente modo:

Alquilo dado el caso sustituido incluye preferentemente:

- 40 alquilo de cadena lineal o ramificado con preferentemente 1 a 8, más preferentemente 1 a 6, de forma particularmente preferente 1 a 4 átomos de carbono. En una forma de realización de la invención, alquilo dado el caso sustituido de cadena lineal o ramificado puede incluir también aquellos grupos alquilo en los que preferentemente 1 a 3 átomos o átomos de carbono están sustituidos por correspondientes grupos
- 45 heteroanálogos que contienen nitrógeno, oxígeno o azufre. Esto significa en particular que, por ejemplo, uno o varios grupos metileno en los restos alquilo mencionados pueden estar sustituidos por NH, O o S.

Alquilo dado el caso sustituido incluye además cicloalquilo con preferentemente 3 a 8, más preferentemente 5 o 6, de forma particularmente preferente 6 átomos de carbono.

- 50 Los sustituyentes del alquilo dado el caso sustituido que se han definido anteriormente incluyen preferentemente 1 a 3 sustituyentes iguales o distintos que se seleccionan, por ejemplo, del grupo que está compuesto por: cicloalquilo dado el caso sustituido, tal como se define más adelante, hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi, tal como se define más adelante, ariloxi dado el caso sustituido, tal como se define más adelante, heterociciloxi dado el caso sustituido, tal como se define más adelante, carboxi, acilo dado el caso sustituido, tal como se define más adelante, arilo dado el caso sustituido, tal como se define más adelante, heterociclilo dado el caso sustituido, tal como se define más adelante, amino dado el caso sustituido, tal como se define más adelante, mercapto, alquil-, aril- o heterocicilsulfonilo (R-SO₂-) dado el caso sustituido, tal como se define más adelante.
- 55

- 60 Los ejemplos de restos alquilo con 1 a 8 átomos de carbono incluyen: un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo i-propilo, un grupo n-butilo, un grupo i-butilo, un grupo sec-butilo, un grupo t-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo i-pentilo, un grupo sec-pentilo, un grupo t-pentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo n-hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 3-etilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo n-heptilo, un grupo 1-metilhexilo, un grupo 2-metilhexilo, un grupo 3-metilhexilo, un grupo 4-metilhexilo, un grupo 5-metilhexilo, un grupo 1-etilpentilo, un grupo 2-etilpentilo, un
- 65

grupo 3-etilpentilo, un grupo 4-etilpentilo, un grupo 1,1-dimetilpentilo, un grupo 2,2-dimetilpentilo, un grupo 3,3-dimetilpentilo, un grupo 4,4-dimetilpentilo, un grupo 1-propilbutilo, un grupo n-octilo, un grupo 1-metilheptilo, un grupo 2-metilheptilo, un grupo 3-metilheptilo, un grupo 4-metilheptilo, un grupo 5-metilheptilo, un grupo 6-metilheptilo, un grupo 1-etilhexilo, un grupo 2-etilhexilo, un grupo 3-etilhexilo, un grupo 4-etilhexilo, un grupo 5-etilhexilo, un grupo 1,1-dimetilhexilo, un grupo 2,2-dimetilhexilo, un grupo 3,3-dimetilhexilo, un grupo 4,4-dimetilhexilo, un grupo 5,5-dimetilhexilo, un grupo 1-propilpentilo, un grupo 2-propilpentilo, etc. Se prefieren aquellos con 1 a 6 átomos de carbono, en particular metilo, etilo, n-propilo e i-propilo. Lo más preferente son alquilo C₁-C₄ tal como, en particular, metilo, etilo e i-propilo.

10 Son ejemplos de grupos alquilo que se producen por sustitución con uno o varios grupos heteroanálogos, tales como -O-, -S- o -NH- preferentemente aquellos en los que uno o varios grupos metileno están sustituidos por -O- con formación de uno o varios grupos éter, tales como metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo, etc. En particular de acuerdo con la invención la definición de alquilo comprende también grupos poliéter, tales como grupos poli(etilenoxi).

15 Los restos cicloalquilo con 3 a 8 átomos de carbono incluyen preferentemente: un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo cicloheptilo y un grupo ciclooctilo. Se prefieren un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo. Se prefieren en particular un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

20 Halógeno en el marco de la presente invención incluye flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor o cloro.

Ejemplos de un resto alquilo lineal o ramificado sustituido con halógeno con 1 a 8 átomos de carbono incluyen:

25 un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo bromometilo, un grupo dibromometilo, un grupo tribromometilo, un grupo 1-fluoroetilo, un grupo 1-cloroetilo, un grupo 1-bromoetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 1,2-difluoroetilo, un grupo 1,2-dicloroetilo, un grupo 1,2-dibromoetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo heptafluoroetilo, un grupo 1-fluoropropilo, un grupo 1-cloropropilo, un grupo 1-bromopropilo, un grupo 2-fluoropropilo, un grupo 2-cloropropilo, un grupo 2-bromopropilo, un grupo 3-fluoropropilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 3-bromopropilo, un grupo 1,2-difluoropropilo, un grupo 1,2-dicloropropilo, un grupo 1,2-dibromopropilo, un grupo 2,3-difluoropropilo, un grupo 2,3-dicloropropilo, un grupo 2,3-dibromopropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, un grupo 2-fluorobutilo, un grupo 2-clorobutilo, un grupo 2-bromobutilo, un grupo 4-fluorobutilo, un grupo 4-clorobutilo, un grupo 4-bromobutilo, un grupo 4,4,4-trifluorobutilo, un grupo 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutilo, un grupo perfluorobutilo, un grupo 2-fluoropentilo, un grupo 2-cloropentilo, un grupo 2-bromopentilo, un grupo 5-fluoropentilo, un grupo 5-cloropentilo, un grupo 5-bromopentilo, un grupo perfluoropentilo, un grupo 2-fluorohexilo, un grupo 2-clorohexilo, un grupo 2-bromohexilo, un grupo 6-fluorohexilo, un grupo 6-clorohexilo, un grupo 6-bromohexilo, un grupo perfluorohexilo, un grupo 2-fluoroheptilo, un grupo 2-cloroheptilo, un grupo 2-bromoheptilo, un grupo 7-fluoroheptilo, un grupo 7-cloroheptilo, un grupo 7-bromoheptilo, un grupo perfluoroheptilo, etc. En particular se han de mencionar fluoroalquilo, difluoroalquilo y trifluoroalquilo, se prefiere trifluorometilo.

45 Ejemplos de un resto cicloalquilo sustituido con halógeno con 3 a 8 átomos de carbono incluyen: un grupo 2-fluorociclopentilo, un grupo 2-clorociclopentilo, un grupo 2-bromociclopentilo, un grupo 3-fluorociclopentilo, un grupo 3-clorociclopentilo, un grupo 3-bromociclopentilo, un grupo 2-fluorociclohexilo, un grupo 2-clorociclohexilo, un grupo 2-bromociclohexilo, un grupo 3-fluorociclohexilo, un grupo 3-clorociclohexilo, un grupo 3-bromociclohexilo, un grupo 4-fluorociclohexilo, un grupo 4-clorociclohexilo, un grupo 4-bromociclohexilo, un grupo difluorociclopentilo, un grupo diclorociclopentilo, un grupo dibromociclopentilo, un grupo difluorociclohexilo, un grupo diclorociclohexilo, un grupo dibromociclohexilo, un grupo trifluorociclohexilo, un grupo triclorociclohexilo, un grupo tribromociclohexilo etc. En particular se ha de mencionar clorocicloalquilo, diclorocicloalquilo y triclorocicloalquilo así como fluorocicloalquilo, difluorocicloalquilo y trifluorocicloalquilo. Ejemplos de un resto alquilo sustituido con hidroxilo incluyen los restos alquilo que se han mencionado anteriormente que presentan de 1 a 3 restos hidroxilo tales como, por ejemplo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, etc.

55 Ejemplos de un resto alquilo sustituido con alcoxi incluyen los restos alquilo que se han mencionado anteriormente que presentan de 1 a 3 restos alcoxi, tal como se define más adelante, tales como, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietileno, etc.

60 Ejemplos de un resto alquilo sustituido con ariloxi incluyen los restos alquilo que se han mencionado anteriormente que presentan de 1 a 3 restos ariloxi, tal como se define más adelante, tales como, por ejemplo, fenoximetilo, 2-fenoxietilo y 2- o 3- fenoxipropilo, etc. Se prefiere en particular 2-fenoxietilo.

65 Ejemplos de un resto alquilo sustituido con heterociclioxi incluye los restos alquilo que se han mencionado anteriormente que presentan de 1 a 3 restos heterociclioxi, tal como se define más adelante, tales como, por ejemplo, piridin-2-iloximetilo, -etilo o -propilo, piridin-3-iloximetilo, -etilo o -propilo, tiofen-2-iloximetilo, -etilo o -propilo, tiofen-3-iloximetilo, -etilo o -propilo, furan-2-iloximetilo, -etilo o -propilo, furan-3-iloximetilo, -etilo o -propilo.

Ejemplos de un resto alquilo sustituido con acilo incluyen los restos alquilo que se han mencionado anteriormente que presentan de 1 a 3 restos acilo, tal como se define más adelante.

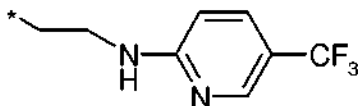
5 Ejemplos de un grupo alquilo sustituido con cicloalquilo incluyen los restos alquilo que se han mencionado anteriormente que presentan de 1 a 3, preferentemente un grupo cicloalquilo (dado el caso sustituido) tales como, por ejemplo: ciclohexilmetilo, 2-ciclohexiletilo, 2- o 3-ciclohexilpropilo, etc.

10 Ejemplos de un grupo alquilo sustituido con arilo incluyen los restos alquilo que se han mencionado anteriormente que presentan de 1 a 3, preferentemente un grupo arilo (dado el caso sustituido), tal como se define más adelante, tales como, por ejemplo, fenilmetilo, 2-feniletilo, 2- o 3-fenilpropilo, etc., prefiriéndose fenilmetilo. Se prefieren en particular además grupos alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que están sustituidos con arilo sustituido, tal como se define más adelante, en particular con arilo sustituido con halógeno, tal como de forma particularmente preferente 2-fluorfenilmetilo.

15 Ejemplos de un grupo alquilo sustituido con heterociclilo incluyen los restos alquilo que se han mencionado anteriormente que presentan de 1 a 3, preferentemente un grupo heterociclilo (dado el caso sustituido), tal como se define más adelante tales como, por ejemplo, 2-piridin-2-il-etilo, 2-piridin-3-il-etilo, piridin-2-il-metilo, piridin-3-il-metilo, 2-furan-2-il-etilo, 2-furan-3-il-etilo, furan-2-il-metilo, furan-3-il-metilo, 2-tiofen-2-il-etilo, 2-tiofen-3-il-etilo, tiofen-2-il-metilo, tiofen-3-il-metilo, 2-morfoliniletilo, morfolinilmetilo.

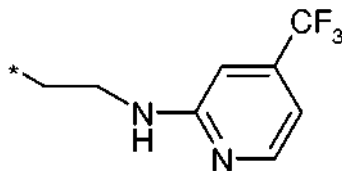
20 Ejemplos de un resto alquilo sustituido con amina incluyen los restos alquilo que se han mencionado anteriormente que presentan de 1 a 3, preferentemente un grupo amina (dado el caso sustituido), tal como se define más adelante tales como, por ejemplo metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, 2-etilaminometilo, 3-etilaminometilo, 2-etilaminoetilo, 3-etilaminoetilo, etc.

25 Se prefieren particular grupos alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que están sustituidos con amina sustituido, tal como se define más adelante, en particular con grupos amina que están sustituidos con aril- o heterociclilo dado el caso sustituido, tales como de forma particularmente preferente 6-trifluorometil-piridin-2-il-aminometilo, 5-trifluorometil-piridin-2-il-aminometilo, 4-trifluorometil-piridin-2-il-aminometilo, 3-trifluorometil-piridin-2-il-aminometilo, 6-trifluorometil-piridin-3-il-aminometilo, 5-trifluorometil-piridin-3-il-aminometilo, 4-trifluorometil-piridin-3-il-aminometilo, 2-trifluorometil-piridin-3-il-aminometilo, 2-[6-trifluorometil-piridin-2-il-amino]etilo, 2-[5-trifluorometil-piridin-2-il-amino]etilo, 2-[4-trifluorometil-piridin-2-il-amino]etilo, 2-[3-trifluorometil-piridin-2-il-amino]etilo, 2-[6-trifluorometil-piridin-3-il-amino]etilo, 2-[5-trifluorometil-piridin-3-il-amino]etilo, 2-[4-trifluorometil-piridin-3-il-amino]etilo, 2-[2-trifluorometil-piridin-3-il-amino]etilo. Se prefiere en particular 2-[5-trifluorometil-piridin-2-il-amino]etilo;



y

40 2-[4-trifluorometil-piridin-2-il-amino]etilo:



45 Alcoxi dado el caso sustituido incluye un grupo O-alquilo dado el caso sustituido, en el que en relación con la definición del grupo alquilo se puede hacer referencia a la anterior definición. Son grupos alcoxi preferentes grupos alcoxi lineales o ramificados con hasta 6 átomos de carbono, tales como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo *i*-propiloxi, un grupo *n*-butiloxi, un grupo *i*-butiloxi, un grupo *sec*-butiloxi, un grupo *t*-butiloxi, un grupo *n*-pentiloxi, un grupo *i*-pentiloxi, un grupo *sec*-pentiloxi, un grupo *t*-pentiloxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo *n*-hexiloxi, un grupo *i*-hexiloxi, un grupo *t*-hexiloxi, un grupo *sec*-hexiloxi, un grupo 2-metilpentiloxi, un grupo 3-metilpentiloxi, un grupo 1-etilbutiloxi, un grupo 2-etilbutiloxi, un grupo 1,1-dimetilbutiloxi, un grupo 2,2-dimetilbutiloxi, un grupo 3,3-dimetilbutiloxi, un grupo 1-etil-1-metilpropiloxi, así como grupos cicloalquilo, tales como un grupo ciclopentiloxi o un grupo ciclohexiloxi. Se prefiere un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo *n*-propiloxi, un grupo *i*-propiloxi, un grupo *n*-butiloxi, un grupo *i*-butiloxi, un grupo *sec*-butiloxi, un grupo *t*-butiloxi. Se prefiere en particular el grupo metoxi.

55

Ariloxi dado el caso sustituido incluye un grupo O-arilo dado el caso sustituido, en el que en relación con la definición del grupo arilo se puede hacer referencia a la siguiente definición de arilo dado el caso sustituido. Los grupo ariloxi preferentes comprenden grupos arilo de 5 y 6 miembros, entre los cuales se prefiere fenoxi que puede estar dado el caso sustituido.

5 Heterocicliloxi dado el caso sustituido incluye un grupo O-heterociclilo dado el caso sustituido, en el que en relación con la definición del grupo heterociclilo se puede hacer referencia a la siguiente definición de heterociclilo. Los grupos heterocicliloxi preferentes comprenden grupos heterocicliloxi saturados o insaturados, tales como de 5 y 6 miembros, aromáticos, entre los que se prefieren piridin-2-iloxi, piridin-3-iloxi, tiofen-2-iloxi, tiofen-3-iloxi, furan-2-iloxi, furan-3-iloxi.

Alquenilo dado el caso sustituido incluye en todo el marco de la invención preferentemente:

15 Alquenilo de cadena lineal o de cadena ramificada con 2 a 8 átomos de carbono y cicloalquenilo con 3 a 8 átomos de carbono que pueden estar sustituidos, dado el caso, por preferentemente 1 a 3 sustituyentes iguales o distintos, tales como hidroxilo, halógeno o alcoxi. Los ejemplos incluyen: vinilo, 1-metilvinilo, alilo, 1-butenilo, isopropenilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo. Se prefieren vinilo o alilo.

Alquinilo dado el caso sustituido incluye en todo el marco de la invención preferentemente:

20 Alquinilo de cadena lineal o cadena ramificada con 2 a 8 átomos de carbono y cicloalquinilo con 5 a 8 átomos de carbono que pueden estar sustituidos, dado el caso, por preferentemente de 1 a 3 sustituyentes iguales o distintos. En relación con la definición del alquinilo dado el caso sustituido se hace referencia a la anterior definición del alquilo dado el caso sustituido con más de un átomo de carbono, comprendiendo los alquinos dado el caso sustituidos al menos un triple enlace $C\equiv C$. Los ejemplos incluyen: etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo así como variantes sustituidas, dado el caso, tal como se ha definido anteriormente. Se prefiere etinilo así como etinilo dado el caso sustituido.

Arilo dado el caso sustituido incluye en todo el marco de la invención preferentemente:

30 Restos hidrocarburo aromáticos con 6 a 14 átomos de carbono (no habiéndose contado los átomos de carbono de los posibles sustituyentes) que pueden ser mono- o bicíclicos y que pueden estar sustituidos por preferentemente 1 a 3 sustituyentes iguales o distintos seleccionados de hidroxilo, halógeno, tal como se ha definido anteriormente, ciano, amino dado el caso sustituido, tal como se define más adelante, mercapto, alquilo dado el caso sustituido, tal como se ha definido anteriormente, acilo dado el caso sustituido, tal como se define más adelante y alcoxi dado el caso sustituido, tal como se ha definido anteriormente, ariloxi dado el caso sustituido, tal como se ha definido anteriormente, arilo dado el caso sustituido, tal como se define en el presente documento, heterociclilo dado el caso sustituido, tal como se define más adelante. Los restos hidrocarburo aromáticos con 6 a 14 átomos de carbono incluyen por ejemplo: fenilo, naftilo, fenantrenilo y antraceno que pueden estar sustituidos, dado el caso, una o varias veces con restos iguales o distintos. Se prefiere fenilo dado el caso sustituido, tal como fenilo sustituido con halógeno.

45 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con alquilo incluyen preferentemente: arilo, tal como se ha descrito anteriormente que está sustituido con alquilo de cadena lineal o ramificado con 1 a 8, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, tal como se ha descrito anteriormente. El toluilo es un alquilarilo preferente.

50 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con hidroxilo incluyen preferentemente: arilo, tal como se ha descrito anteriormente que está sustituido con 1 a 3 restos hidroxilo tal como, por ejemplo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2,4-di-hidroxifenilo, 2,5-di-hidroxifenilo, 2,6-di-hidroxifenilo, 3,5-di-hidroxifenilo, 3,6-di-hidroxifenilo, 2,4,6-tri-hidroxifenilo, etc. Se prefiere 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo y 2,4-di-hidroxifenilo.

55 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con halógeno incluyen preferentemente: arilo, tal como se ha descrito anteriormente que está sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno tal como, por ejemplo, 2-cloro- o fluorofenilo, 3-cloro- o fluorofenilo, 4-cloro- o fluorofenilo, 2,4-di-(cloro- y/o fluoro)fenilo, 2,5-di-(cloro- y/o fluoro)fenilo, 2,6-di-(cloro- y/o fluoro)fenilo, 3,5-di-(cloro- y/o fluoro)fenilo, 3,6-di-(cloro- y/o fluoro)fenilo, 2,4,6-tri-(cloro- y/o fluoro)fenilo etc. Se prefiere 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo y 2,4-di-fluorofenilo.

60 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con alcoxi incluyen preferentemente: arilo, tal como se ha descrito anteriormente, que está sustituido con 1 a 3 restos alcoxi, tal como se ha descrito anteriormente, tal como preferentemente 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-etoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2,4-di-metoxifenilo etc.

65 Los ejemplos de un grupo arilo sustituido con hidroxilo y alcoxi incluyen: arilo, tal como se ha descrito anteriormente que está sustituido con 1 a 2 restos alcoxi, tal como se ha descrito anteriormente y con 1 a 2 restos metoxi, tal como se ha descrito anteriormente. Se prefiere 2-hidroxilo-5-metoxifenilo.

Heterociclilo dado el caso sustituido incluye en todo el marco de la invención preferentemente:

5 Restos cíclicos de 5 a 8 miembros heterocíclicos saturados o insaturados alifáticos que presentan de 1 a 3, preferentemente 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O o S y que pueden estar sustituidos, dado el caso, preferentemente por 1 a 3 sustituyentes, pudiéndose hacer referencia en relación con los posibles sustituyentes a la definición de los posibles sustituyentes de alquilo. Se prefieren restos heterocíclicos dado el caso sustituidos saturados o insaturados de 5 o 6 miembros, tales como tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotiofen-2-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, morfolin-1-ilo, morfolin-2-ilo, morfolin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, tetra-
10 hidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, etc., que pueden estar condensados, dado el caso, con anillos aromáticos, etc.

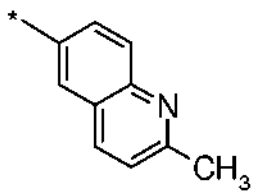
Además, heterociclilo dado el caso sustituido en todo el marco de la invención incluye restos hidrocarburo heteroaromáticos con 4 a 9 átomos de carbono de anillo que adicionalmente presentan preferentemente de 1 a 3 heteroátomos iguales o distintos de la serie S, O, N en el anillo y que, por tanto, forman preferentemente restos heteroaromáticos de 5 a 12 miembros que preferentemente pueden ser monocíclicos, pero también bicíclicos. Los restos heterocíclicos aromáticos preferentes incluyen: piridinilo, tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, *N*-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizínilo, indolilo, benzo[*b*]tienilo, benzo[*b*]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo. Se prefieren heterociclos aromáticos de 5- o 6 miembros tales como, por ejemplo, piridinilo, en particular piridin-2-ilo, *N*-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, furilo y tienilo.

Los restos heterociclilo de acuerdo con la invención pueden estar sustituidos por preferentemente 1 a 3 sustituyentes iguales o distintos seleccionados, por ejemplo, de hidroxilo, halógeno, tal como se ha definido anteriormente, ciano, amino, tal como se define más adelante, mercapto, alquilo, tal como se ha definido anteriormente, acilo, tal como se define más adelante y alcoxi, tal como se ha definido anteriormente, arilo, tal como se ha definido anteriormente, heterocicloxilo, tal como se ha definido anteriormente, arilo, tal como se ha definido anteriormente, heterociclilo, tal como se ha definido en el presente documento.

30 Heterociclilo incluye preferentemente: tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo o tetrahidropiranilo, piridinilo, *N*-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo o isoxazolilo, indolizínilo, indolilo, benzo[*b*]tienilo, benzo[*b*]furilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinoxazolinilo, heterociclos de 5 a 6 miembros tales como, por ejemplo, morfolinilo así como heterociclos aromáticos tales como, por ejemplo, piridilo, *N*-óxido de piridilo, pirimidilo, piridazinilo, furanilo, tienilo así como quinolilo e isoquinolilo se prefieren. Se prefieren morfolinilo, piridilo, pirimidilo y furanilo. El heterociclilo particularmente preferente incluye: morfolinilo, piridilo, tal como piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirimidinilo, tal como pirimidin-2-ilo y pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, tienilo, tal como tien-2-ilo y tien-3-ilo así como furanilo, tal como furan-2-ilo y furan-3-ilo.

40 Los ejemplos de un grupo heterociclilo sustituido con alquilo incluyen preferentemente: heterociclilo, tal como se ha descrito anteriormente, que está sustituido con alquilo dado el caso sustituido de cadena lineal o ramificado con 1 a 8, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono, tal como se ha descrito anteriormente. Son alquilheterociclilo preferente metilpiridinilo, trifluorometilpiridinilo, tal como en particular 3- o 4-trifluorometilpiridin-2-ilo, metilfurilo, metilpirimidilo, metilpirrolilo y metilquinolilo, tal como en particular 2-metilquinolin-6-ilo:

45



Los ejemplos de un grupo heterociclilo sustituido con hidroxilo incluyen preferentemente: heterociclilo, tal como se ha descrito anteriormente que está sustituido con 1 a 3 restos hidroxilo tal como, por ejemplo, 3-hidroxipiridilo, 4-hidroxipiridilo 3-hidroxifurilo, 2-hidroxipirimidilo 5-hidroxipirimidilo, 3-hidroxipirrolilo, 3,5-di-hidroxipiridilo, 2,5-di-hidroxipirimidilo, etc.

50

Los ejemplos de un grupo heterociclilo sustituido con alcoxi incluyen preferentemente:

55 Heterociclilo, tal como se ha descrito anteriormente que está sustituido con 1 a 3 restos alcoxi, tal como se ha descrito anteriormente, tales como preferentemente 3-alcoxipiridilo, 4-alcoxipiridilo 3-alcoxfurilo, 2-alcoxipirimidilo 5-alcoxipirimidilo, 3-alcoxipirrolilo, 3,5-di-alcoxipiridin-2-ilo, 2,5-di-alcoxipirimidilo, etc.

Acilo dado el caso sustituido aquí y en lo sucesivo incluye: formilo (-CH(=O)), acilo alifático dado el caso sustituido (alcanoílo = alquil-CO-, en el que en relación con el grupo alquilo se puede hacer referencia a la anterior definición de alquilo dado el caso sustituido), acilo aromático dado el caso sustituido (aroílo = aril-CO-, en el que en relación con el grupo arilo se puede hacer referencia a la anterior definición de arilo dado el caso sustituido) o acilo heterocíclico (heterocicloílo = heterocicliil-CO-, en el que en relación con el grupo heterocíclico se puede hacer referencia a la anterior definición de heterocicliilo dado el caso sustituido. Se prefiere acilo heteroaromático = heteroaril-CO-).

A este respecto, acilo alifático dado el caso sustituido (alcanoílo) incluye preferentemente: alcanoílo de C₁ a C₆, tal como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivaloílo, hexanoílo, etc.

Los ejemplos de acilo alifático sustituido incluyen, por ejemplo: alcanoílo C₂ a C₆ dado el caso sustituido con arilo o heterocicliilo, en el que en relación con las definiciones de arilo, heterocicliilo y alcanoílo de C₂ a C₆ se puede hacer referencia a las anteriores definiciones, tales como fenilacetilo, tiofen-2-il-acetilo, tiofen-3-il-acetilo, furan-2-il-acetilo, furan-3-il-acetilo, 2- o 3-fenilpropionilo, 2- o 3-tiofen-2-il-propionilo, 2- o 3-tiofen-3-il-propionilo, 2- o 3-furan-2-il-propionilo, 2- o 3-furan-3-il-propionilo, preferentemente tiofen-2-il-acetilo.

Acilo aromático dado el caso sustituido (aroílo) incluye: aroílo de C₆ a C₁₀, tal como benzoílo, toluoílo, xiloílo, etc.

Acilo heteroaromático dado el caso sustituido (heteroílo) incluye en particular: heteroílo de C₆ a C₁₀, tal como furanoílo, piridinoílo, etc.

Amino dado el caso sustituido incluye en todo el marco de la invención preferentemente: amino, mono- o dialquilamino, mono- o diarilamino, (N-alquil)(N-aril)amino, mono- o diheterocicliilamino, (N-alquil)(N-heterocicliil)amino, (N-aril)(N-heterocicliil)amino, mono- o diacilamino, etc., pudiéndose hacer referencia en relación con alquilo, arilo, heterocicliilo y acilo a las correspondientes definiciones anteriores para alquilo dado el caso sustituido, arilo dado el caso sustituido, heterocicliilo dado el caso sustituido y acilo dado el caso sustituido e incluyendo alquilo sustituido en el presente documento preferentemente alquilo sustituido con arilo o heterocicliilo.

A este respecto, mono- o dialquilamino incluye en particular: mono- o dialquilamino de cadena lineal o ramificado con 1 a 8, preferentemente 1 a 4 átomos de carbono dado el caso sustituido como se ha descrito anteriormente, saturados o insaturados en cada grupo alquilo, en particular metilamino, dimetilamino, etilamino, pudiendo estar sustituidos los grupos alquilo con preferentemente un sustituyente.

A este respecto, mono- o diarilamino incluye en particular: mono- o diarilamino con restos arilo de 3 a 8, preferentemente 5 a 6 miembros dado el caso sustituidos, tal como se ha descrito anteriormente, en particular fenilamino o difenilamino, pudiendo estar sustituidos los grupos arilo, dado el caso, con uno o dos sustituyentes.

(N-alquil)(N-aril)amino describe en particular un amino sustituido que está sustituido respectivamente en el átomo de nitrógeno con un resto alquilo y un resto arilo, tal como en particular (N-metil)(N-fenil)amino.

Mono- o diheterocicliilamino incluye en particular: mono- o diheterocicliilamino con restos heterocicliilo de 3 a 8, preferentemente 5 a 6 miembros dado el caso sustituidos, tal como se ha descrito anteriormente, en particular piridilamino o dipiridilamino.

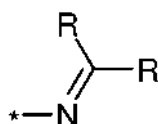
(N-alquil)(N-heterocicliil)amino describe en particular un amino sustituido que está sustituido respectivamente en el átomo de nitrógeno con un resto alquilo y con un resto heterocicliilo.

(N-aril)(N-heterocicliil)amino describe en particular un amino sustituido que está sustituido respectivamente en el átomo de nitrógeno con un resto arilo y con un resto heterocicliilo.

Mono- o diacilamino incluye en particular un amino sustituido que está sustituido con uno o dos restos acilo.

En relación con la definición de alquilo, arilo, heterocicliilo y acilo se puede hacer referencia a las correspondientes definiciones anteriores para alquilo dado el caso sustituido, arilo dado el caso sustituido y heterocicliilo dado el caso sustituido y acilo dado el caso sustituido.

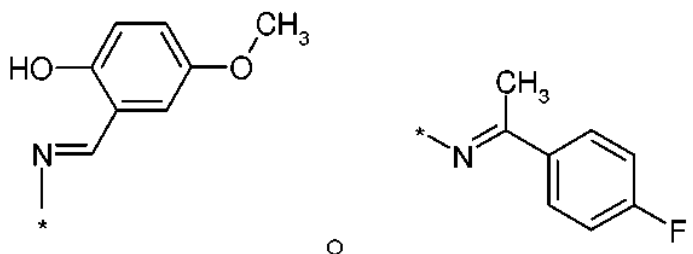
Además, amino dado el caso sustituido incluye un grupo metilenamino preferentemente sustituido:



60

en la que aquí R es respectivamente un grupo orgánico y/o hidrógeno, en particular R⁶ y R⁷, tal como se define más adelante. Aquí R preferentemente es hidrógeno y/o un grupo alquilo, arilo o heterociclilo dado el caso sustituido que respectivamente están definidos, tal como anteriormente. De forma particularmente preferente, aquí R es hidrógeno y un grupo arilo dado el caso sustituido o R es un grupo alquilo dado el caso sustituido y un grupo arilo dado el caso sustituido tal como, por ejemplo:

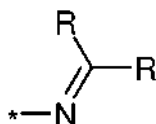
5



En el significado de R⁵, el grupo amino dado el caso sustituido, tal como se ha descrito anteriormente junto con el átomo de nitrógeno al que está unido forma preferentemente un grupo hidrazina dado el caso sustituido (-NH-NH₂), tal como hidrazinilo, un grupo mono- o dialquilhidrazinilo dado el caso sustituido (-NH-NHR o -NH-NR₂), tal como metilhidrazina dado el caso sustituida, metilhidrazina (-NH-N=CR₂), etilhidrazina, propilhidrazina, etc., o aril- y/o heterociclihidrazinilo (dado el caso sustituido) tal como, por ejemplo, fenilhidrazina (dado el caso sustituida) (-NH-NH-fenilo). Son grupos amino dado el caso sustituidos particularmente preferentes: amino, difenilamino, (N-metil)(N-fenil)amino así como grupos amino de fórmula

10

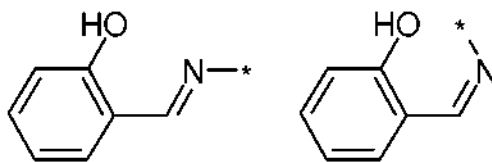
15



tal como se ha definido anteriormente, preferentemente aquellos en los que R aquí representa hidrógeno, un grupo alquilo dado el caso sustituido o un grupo arilo dado el caso sustituido, tal como en particular:

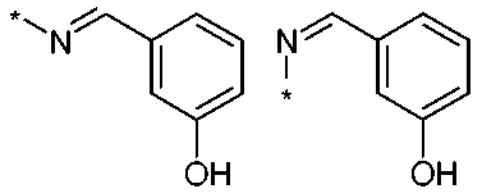
20

2-hidroxi-fenil-met-(E o Z)-iliden]-amino:



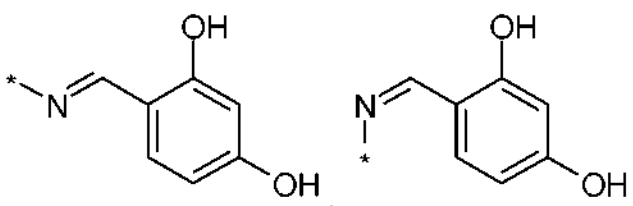
25

(3-hidroxi-fenil)-met-(E o Z)-iliden]-amino:

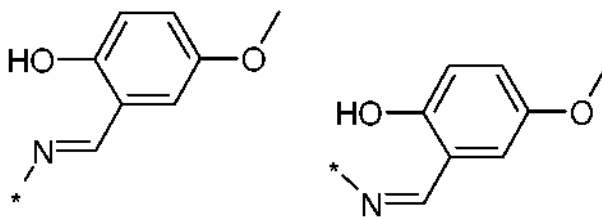


30

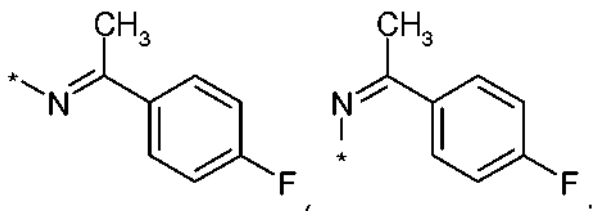
1-(2,4-dihidroxi-fenil)-met-(E o Z)-iliden]-amino



1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(E o Z)-iliden]-amino:



5 1-(4-fluorofenil)-et-(E o Z)-ilidenamino:



10 Aminocarbonilo dado el caso sustituido representa en el marco de toda la invención amino-CO- dado el caso sustituido, en el que en relación con la definición de amino dado el caso sustituido se puede hacer referencia a la anterior definición. Preferentemente, aminocarbonilo dado el caso sustituido representa carbamoilo dado el caso sustituido (H₂NCO-), tal como H₂NCO-, mono- o dialquilaminocarbonilo (H(alquilo)N-CO- o (alquilo)₂N-CO-), mono- o diarilaminocarbonilo (H(aril)N-CO- o (aril)₂N-CO-) o mono- o diheterocicilaminocarbonilo (H(heterocicilil)N-CO- o (heterocicilil)₂N-CO-), en el que en relación con la definición de alquilo, arilo o heterocicililo se puede hacer referencia a las explicaciones anteriores para alquilo, arilo o heterocicililo dado el caso sustituido.

15 Además, aminosulfonilo dado el caso sustituido en el marco de toda la invención representa amino-SO₂- dado el caso sustituido, en el que en relación con la definición de amino dado el caso sustituido se puede hacer referencia a la anterior definición. Se prefieren sulfamoilo dado el caso sustituido (H₂N-SO₂-), tal como sulfamoilo (H₂N-SO₂-) o mono- o dialquilaminosulfonilo (alquilo)₂N-SO₂-, en el que en relación con la definición de alquilo se puede hacer referencia a las explicaciones anteriores para alquilo dado el caso sustituido.

25 Además, alquil-, aril-, o heterocicililsulfonilo dado el caso sustituido (R-SO₂-, en el que R es alquilo dado el caso sustituido, arilo dado el caso sustituido o heterocicililo dado el caso sustituido, respectivamente como se ha definido anteriormente) representa preferentemente metilsulfonilo, etilsulfonilo, fenilsulfonilo, toilsulfonilo o bencilsulfonilo.

Alcoxicarbonilo dado el caso sustituido (RO(O=)C-) incluye en relación con la definición de alcoxi el alcoxi dado el caso sustituido que se ha mencionado anteriormente.

30 Aciloxi dado el caso sustituido (R-C(=O)-O-) incluye en relación con la definición de acilo el acilo dado el caso sustituido que se ha mencionado anteriormente.

FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERENTES:

35 Los compuestos de Fórmula (I) pueden presentar las siguientes definiciones de sustituyentes:

X tiene el significado N o C-R¹, en la que

40 R¹ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- hidrógeno,
- halógeno,
- amino dado el caso sustituido,
- alquilo dado el caso sustituido,
- 45 - alcoxi dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- heterocicililo dado el caso sustituido;

50 R² y R³ son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

- 5
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - amino dado el caso sustituido,
 - alquilo dado el caso sustituido,
 - alcoxi dado el caso sustituido,
 - arilo dado el caso sustituido,
 - heterociclilo dado el caso sustituido;

10 R^4 y R^5 son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

- 15
- hidrógeno,
 - amino dado el caso sustituido,
 - alquilo dado el caso sustituido,
 - arilo dado el caso sustituido,
 - heterociclilo dado el caso sustituido o
 - R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 a 6 miembros dado el caso sustituido saturado o insaturado que puede contener, dado el caso, otros heteroátomos.

20 Además, el compuesto de Fórmula (I) puede presentar las siguientes definiciones de sustituyentes:

20 X tiene el significado N o C- R^1 , en la que

R^1 se selecciona del grupo que está compuesto por:

- 25
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - alquilo dado el caso sustituido,
 - alcoxi dado el caso sustituido,
 - arilo dado el caso sustituido,
 - heterociclilo dado el caso sustituido;
- 30

R^2 y R^3 son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

- 35
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - amino dado el caso sustituido,
 - alquilo dado el caso sustituido,
 - arilo dado el caso sustituido,
 - heterociclilo dado el caso sustituido;
- 40

R^4 y R^5 son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

- 45
- hidrógeno,
 - amino dado el caso sustituido,
 - alquilo dado el caso sustituido,
 - arilo dado el caso sustituido,
 - heterociclilo dado el caso sustituido o
 - R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 a 6 miembros dado el caso sustituido saturado o insaturado que puede contener, dado el caso, de uno a dos heteroátomos adicionales.
- 50

Además, el compuesto de Fórmula (I) puede presentar las siguientes definiciones de sustituyentes:

X tiene el significado N o C- R^1 , en el que

55 R^1 se selecciona del grupo que está compuesto por:

- 60
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - alquilo dado el caso sustituido,
 - alcoxi dado el caso sustituido,

R^2 y R^3 son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

- 65
- hidrógeno,
 - amino dado el caso sustituido,
 - alquilo dado el caso sustituido,

- heterociclilo dado el caso sustituido,

R⁴ y R⁵ son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

- 5
- hidrógeno,
 - amino dado el caso sustituido,
 - alquilo dado el caso sustituido,
 - heterociclilo dado el caso sustituido; o

- 10
- R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 a 6 miembros dado el caso sustituido saturado o insaturado que puede contener, dado el caso, de uno a dos heteroátomos adicionales.

Además en la Fórmula general (I) o (I'), los sustituyentes individuales pueden presentar respectivamente las siguientes definiciones:

- 15
1. Y tiene el significado de -NR⁴R⁵.
2. X tiene el significado de N y R², R³, R⁴ y R⁵ presentan el significado de una de las formas de realización que se han descrito anteriormente.

- 20
3. X tiene el significado de C-R¹ y R¹ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- 25
- hidrógeno,
 - halógeno,
 - alquilo dado el caso sustituido,
 - alcoxi dado el caso sustituido,

y R², R³, R⁴ y R⁵ presentan el significado de una de las formas de realización que se han descrito anteriormente.

- 30
4. R² y R³ son iguales o distintos y se seleccionan del grupo que está compuesto por:

- 35
- hidrógeno,
 - amino dado el caso sustituido,
 - alquilo dado el caso sustituido,
 - heterociclilo dado el caso sustituido,

y X, R¹, R⁴ y R⁵ presentan el significado de una de las formas de realización que se han descrito anteriormente.

- 40
5. R⁴ y R⁵ son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

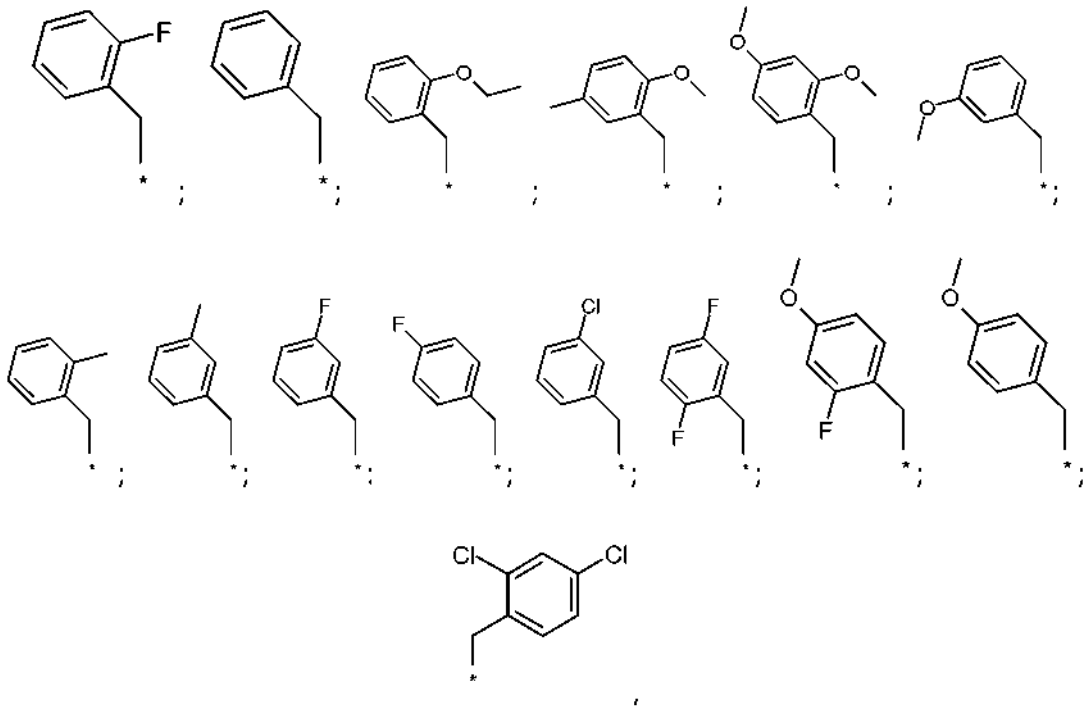
- 45
- hidrógeno,
 - amino dado el caso sustituido,
 - alquilo dado el caso sustituido,
 - heterociclilo dado el caso sustituido; o

R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 a 6 miembros dado el caso sustituido saturado o insaturado que puede contener, dado el caso, de uno a dos heteroátomos adicionales y X, R¹, R² y R³ presentan el significado de una de las formas de realización que se han descrito anteriormente.

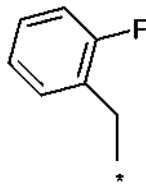
- 50
- En la Fórmula general (I), los sustituyentes individuales pueden presentar respectivamente las siguientes definiciones:

X significa N o C-R¹ en la que R¹ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- 55
- hidrógeno,
 - halógeno, tal como en particular cloro,
 - alquilo dado el caso sustituido, tal como en particular alquilo de cadena lineal o ramificada, tal como se ha definido anteriormente, en particular preferentemente metilo y que puede estar sustituido, dado el caso, por arilo (dado el caso sustituido, tal como sustituido con alquilo, halógeno y/o alcoxi), tal como se ha definido anteriormente, en particular alquilo sustituido con arilo dado el caso sustituido con alquilo, halógeno y/o alcoxi, tal como bencilo, bencilo sustituido con halógeno, alquilo y/o alcoxi, tal como por
- 60



preferentemente 2-fluorofenilmetilo:



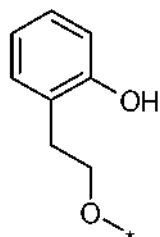
5

(* indica aquí y en lo sucesivo respectivamente la posición de unión del resto, aquí R¹);
0

10 - alcoxi dado el caso sustituido, tal como isopropoxi, metoxi, en particular metoxi,

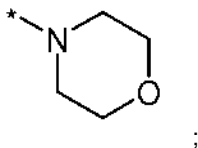
R² se selecciona del grupo que está compuesto por:

- 15
- hidrógeno,
 - hidroxilo,
 - halógeno, tal como cloro,
 - alquilo dado el caso sustituido, tal como en particular alquilo de cadena lineal o ramificada tal y como se ha definido anteriormente, que puede estar dado el caso sustituido, tal como se ha descrito anteriormente, prefiriéndose en particular metilo;
- 20
- alcoxi dado el caso sustituido, tal como en particular alcoxi sustituido con arilo dado el caso sustituido, tal como



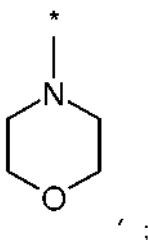
- amino dado el caso sustituido, tal como amino, mono- o dialquilamino, tal como isopropilamino, en particular amino (-NH₂);
- heterociclilo dado el caso sustituido, tal como en particular heterociclilo alifático, tal como se ha descrito anteriormente, prefiriéndose morfolinilo, en particular morfolin-4-ilo:

5

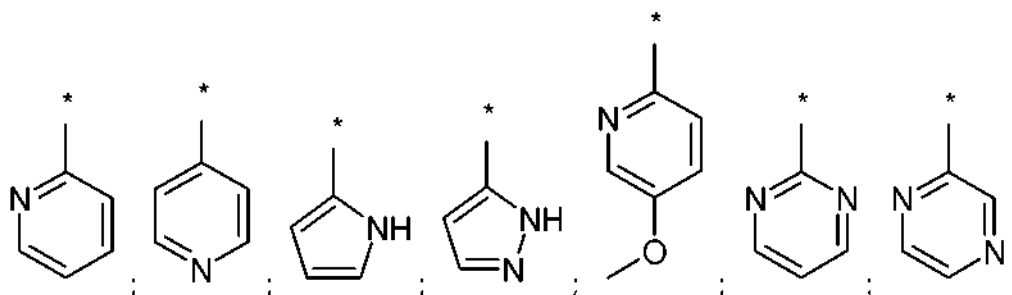


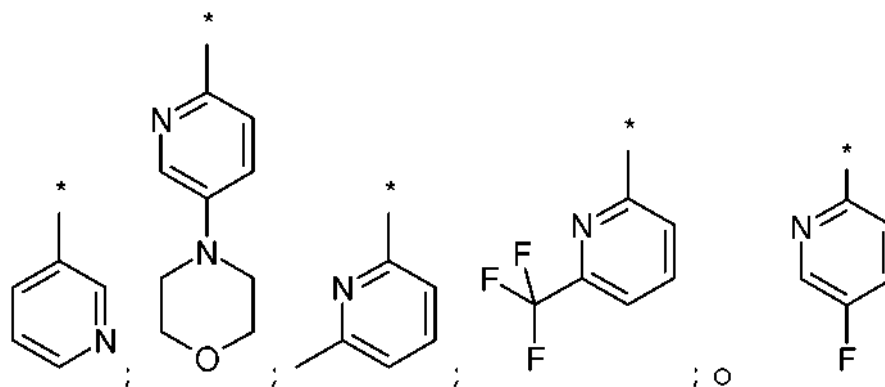
R³ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- 10 - hidrógeno,
- alquilo dado el caso sustituido, tal como en particular alquilo de cadena lineal o ramificado, tal como se ha definido anteriormente que puede estar dado el caso sustituido, tal como se ha descrito anteriormente, tal como aminometilo y metilo, prefiriéndose en particular metilo;
- 15 - amino dado el caso sustituido, tal como en particular diarilamino, pudiendo estar arilo dado el caso sustituido, tal como se ha descrito anteriormente, prefiriéndose difenilamino, o (N-alquil)(N-aril)amino, en el que alquilo y arilo pueden estar dado el caso sustituidos, tal como se ha descrito anteriormente, prefiriéndose (N-metil)(N-fenil)amino; o
- arilo dado el caso sustituido, tal como fenilo,
- 20 - heterociclilo dado el caso sustituido, tal como en particular heterociclilo alifático, tal como se ha descrito anteriormente, prefiriéndose morfolinilo, en particular morfolin-4-ilo:

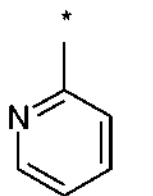


- 25 o heterociclilo insaturado y/o aromático dado el caso sustituido, tal como se ha descrito anteriormente, tal como heterociclilo que contiene en particular nitrógeno dado el caso sustituido, tal como





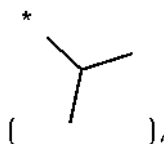
prefiriéndose particularmente piridinilo, tal como en particular 2-piridinilo



5

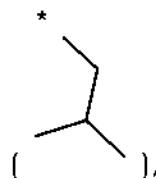
R⁴ y R⁵ son iguales o distintos y significan:

- 10
- hidrógeno (preferentemente uno de R⁴ o R⁵ es hidrógeno, o ambos son hidrógeno),
 - alquilo dado el caso sustituido, tal como en particular alquilo de cadena lineal, ramificado y/o cíclico, tal como se ha definido anteriormente, tal como en particular preferentemente metilo, etilo, *n*-propilo, se prefiere en particular isopropilo



15

n-butilo, isobutilo

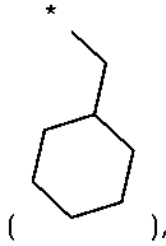


20

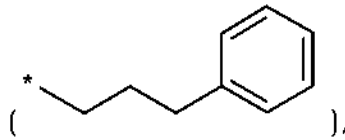
ciclopropilmetilo



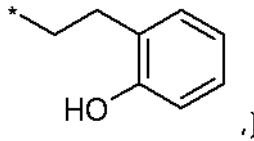
ciclohexilmetilo



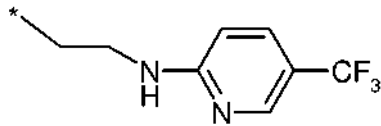
5 y que puede estar sustituido, dado el caso, por amino (dado el caso sustituido), tal como se ha definido anteriormente, prefiriéndose en particular alquilo sustituido con amino sustituido con arilo o heterociclilo (dado el caso sustituido), tal como en particular bencilo, fenetilo, fenilpropilo



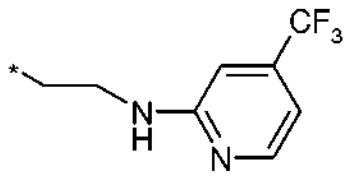
10 hidroxifenetilo (tal como



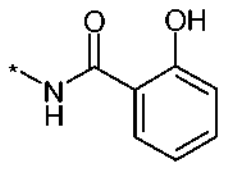
15 2-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-etilo:



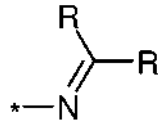
20 y 2-(4-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-etilo:



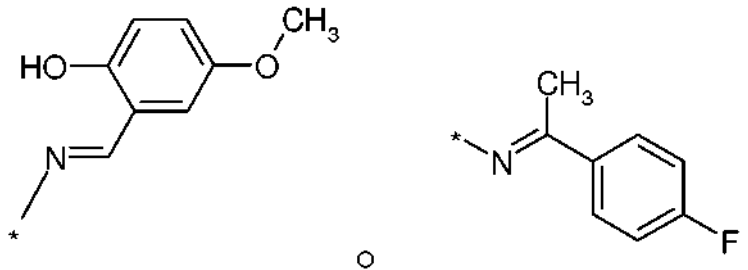
25 - amino dado el caso sustituido, tal como un grupo acilamino dado el caso sustituido, tal como:



se prefiere un grupo metilenamino mono- o bisustituido:

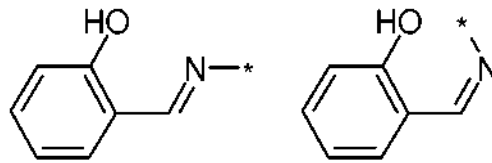


5 en la que aquí R es respectivamente un grupo orgánico y/o hidrógeno, tal como R⁶ y R⁷, tal como se define más adelante. Preferentemente R es hidrógeno y/o un grupo alquilo, arilo o heterociclilo dado el caso sustituido que son como se ha definido respectivamente antes. De forma particularmente preferente, R aquí es hidrógeno y un grupo arilo dado el caso sustituido o R es un grupo alquilo dado el caso sustituido y un grupo arilo dado el caso sustituido, tal como por ejemplo:

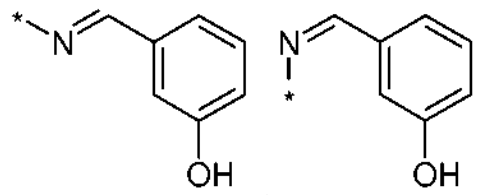


10 Son grupos amino dado el caso sustituidos particularmente preferentes para R⁵:

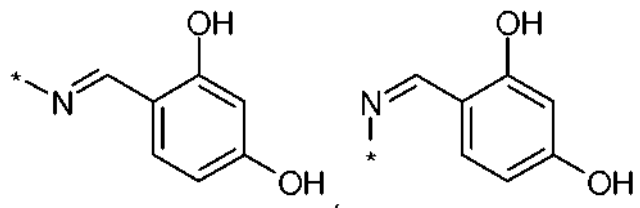
2-hidroxi-fenil-met-(E o Z)-iliden]-amino:



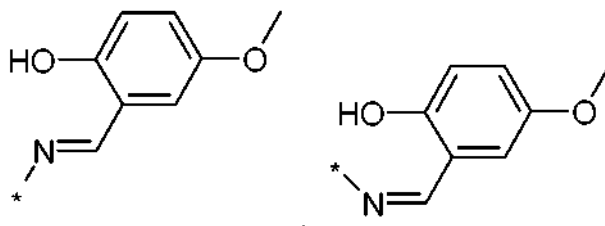
15 (3-hidroxi-fenil)-met-(E o Z)-iliden]-amino:



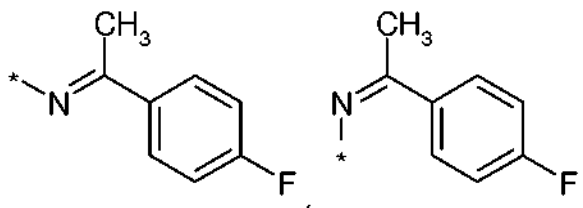
20 1-(2,4-dihidroxi-fenil)-met-(E o Z)-iliden]-amino



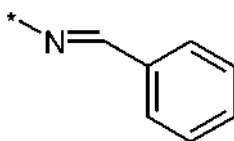
25 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-met-(E o Z)-iliden]-amino:



5 o
1-(4-fluorofenil)-et-(E o Z)-ilidenamino:

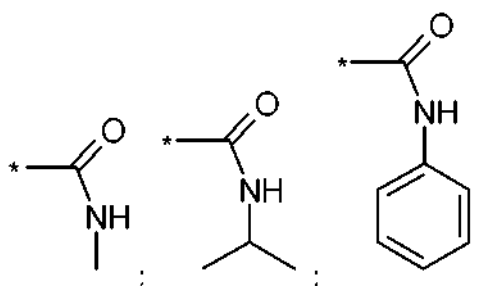


o



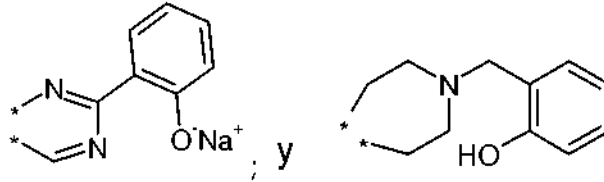
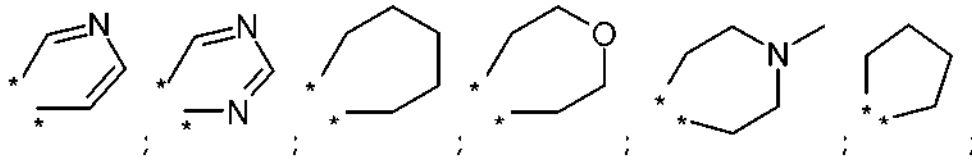
10

- 15
- heterociclilo dado el caso sustituido, tal como en particular heterociclilo aromático, tal como se ha descrito anteriormente, prefiriéndose en particular quinolilo o quinolilo sustituido con alquilo, tal como 5-metilquinolilo;
 - acilo dado el caso sustituido, tal como en particular acilo alifático o aromático, tal como acetilo, benzoilo,
 - alquil- o arilsulfonilo dado el caso sustituido, metilsulfonilo, fenilsulfonilo,
 - aminocarbonilo dado el caso sustituido, tal como mono- o dialquil- y/o arilaminocarbonilo, tal como



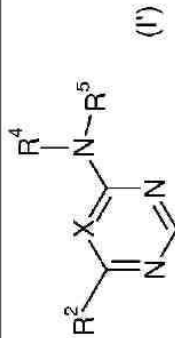
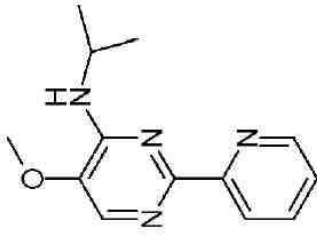
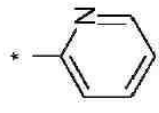

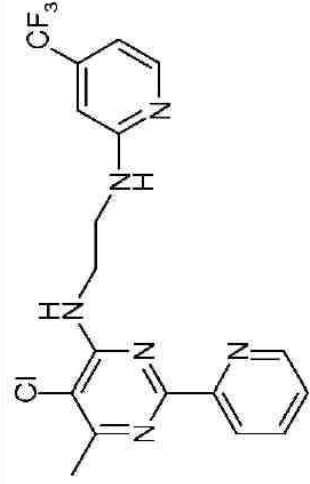
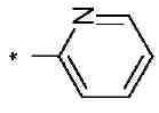
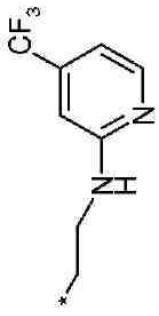
20

- 25
- R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de 5 o 6 miembros dado el caso sustituido saturado e insaturado que puede contener, dado el caso, de uno a dos heteroátomos adicionales, en particular, R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos configuran preferentemente un anillo heterociclilo de 5 o 6 miembros, tal como aromático saturado o insaturado, tal como en particular pirazolilo dado el caso sustituido, imidazolilo, triazolilo; piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tal como 4-metilpiperazinilo, pirrolidinilo. Se prefiere en particular que R⁴ y R⁵ formen juntos restos de las fórmulas:

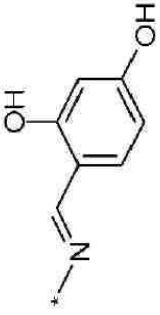
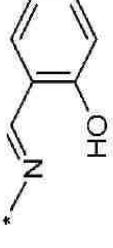
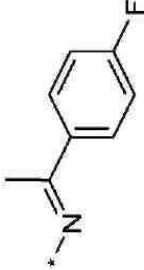
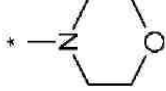
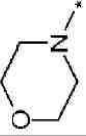
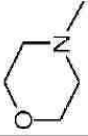
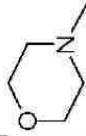
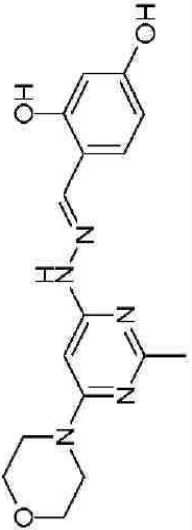
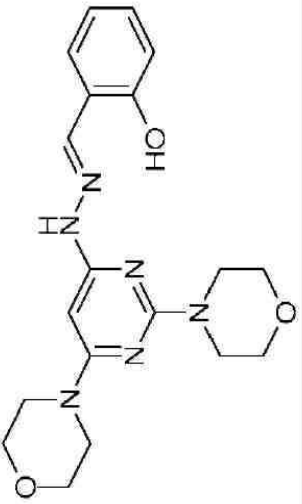
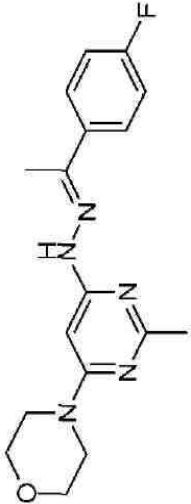


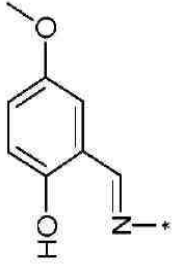


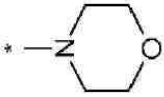
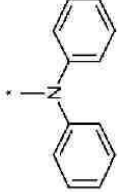
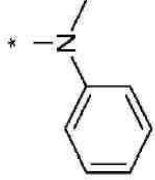
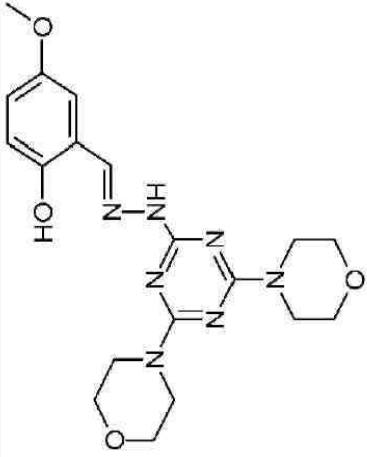
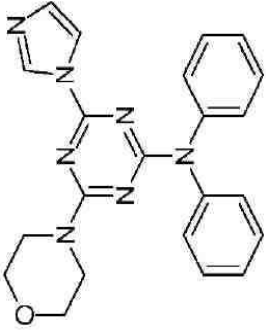
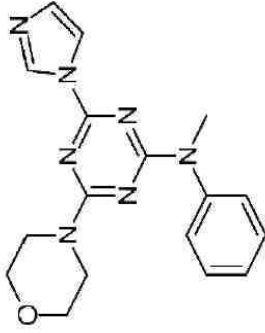
5 En una variante particularmente preferente, R⁴ es hidrógeno y R⁵ es isopropilo.

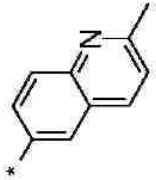


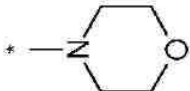
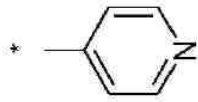
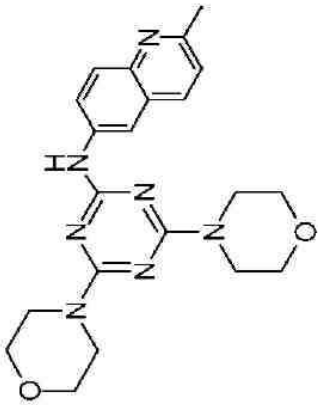
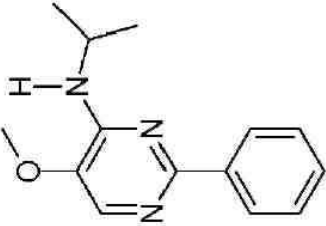
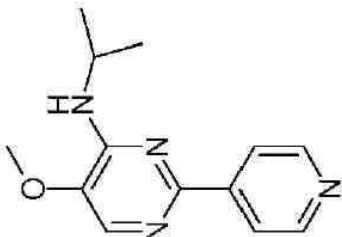
En la siguiente tabla están mostrados posibles compuestos de Fórmula general (I):




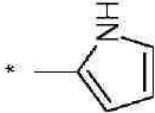
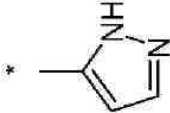
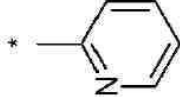
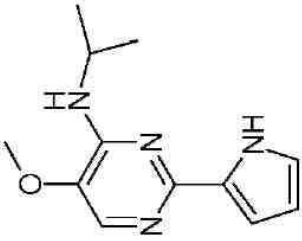
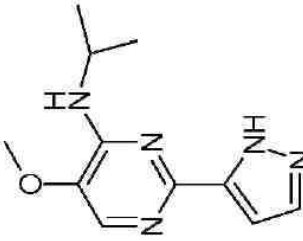
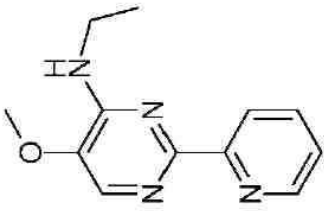
| Ejemplo | Compuesto |  (I') | | | | | |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| | | X | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ |
| n.º 1 |  | C-R ¹ | -OCH ₃ | H |  | H |  |
| n.º 2 |  | C-R ¹ | -Cl | -CH ₃ |  | H |  |



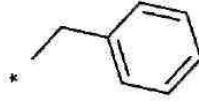
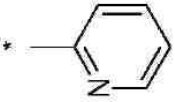
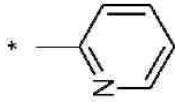
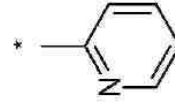
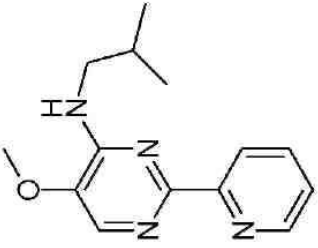
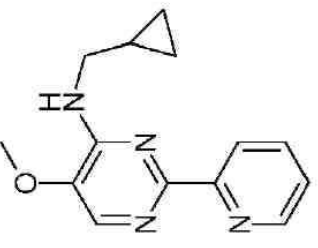
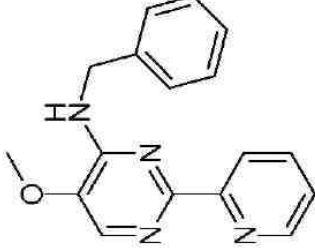
| | | |
|------------------|------------------|-------|
| H | | |
| H | H | H |
| | | |
| -NH ₂ | -CH ₃ | |
| | Cl | H |
| C-R' | C-R' | C-R' |
| | | |
| n.° 3 | n.° 4 | n.° 5 |

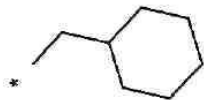
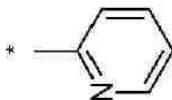
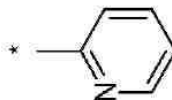
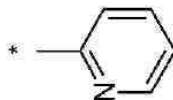
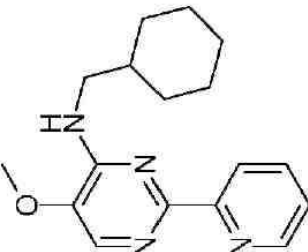
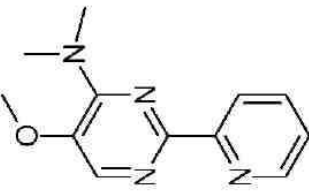
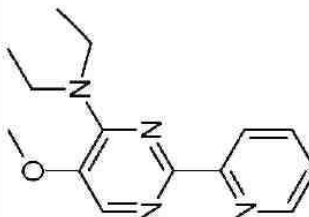
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | H | H |
| -CH ₃ |  | -CH ₃ |
|  |  |  |
| H | H | H |
| C-R ¹ | C-R ¹ | C-R ¹ |
|  |  |  |
| n.° 6 | n.° 7 | n.° 8 |



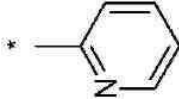
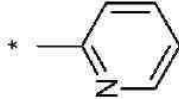
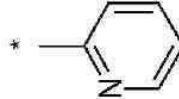
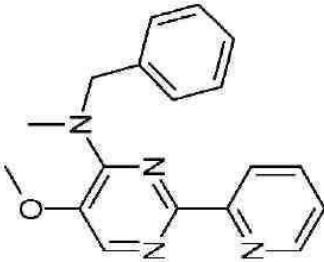
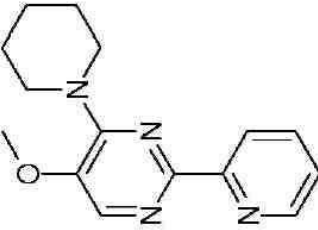
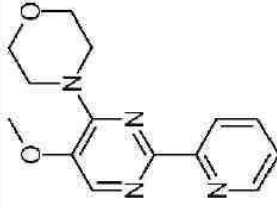
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| <p>II</p> | | |
|  |  |  |
| <p>O</p> | <p>O</p> | <p>O</p> |
| <p>,</p> | <p>,</p> | <p>,</p> |
| <p>Z</p> | <p>Z</p> | <p>Z</p> |
|  |  |  |
| <p>9</p> | <p>10</p> | <p>11</p> |





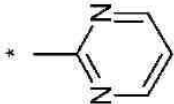
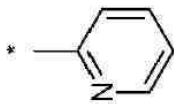
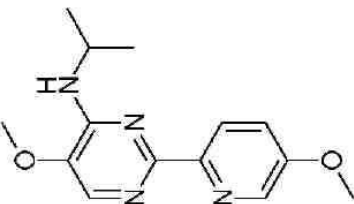
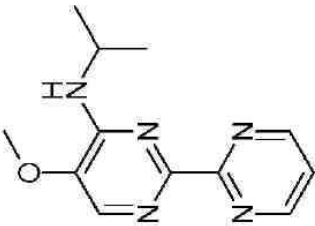
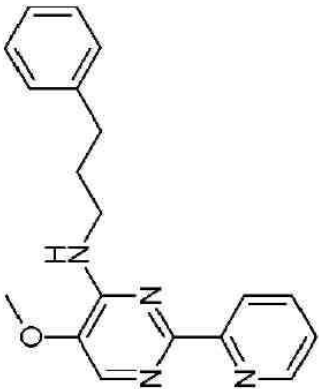
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | H | H |
|  | Fenilo |  |
| O | H | H |
| . | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| N | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 12 | 13 | 14 |


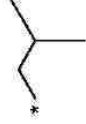
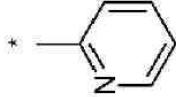
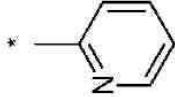
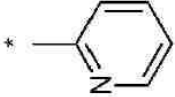
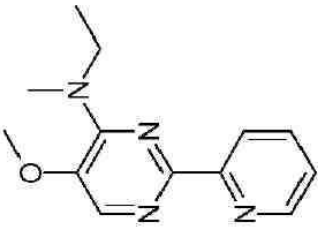
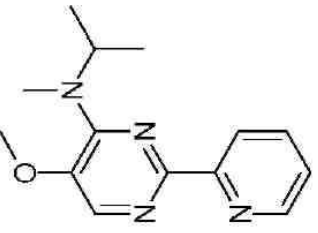
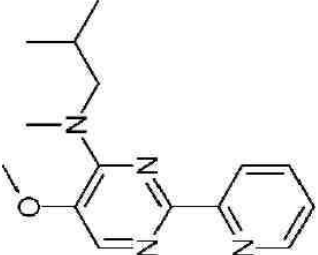
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | H | H |
|  |  |  |
| H | H | H |
| -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 15 | 16 | 17 |



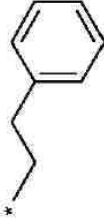
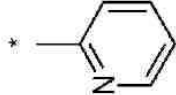
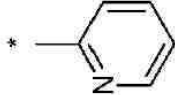
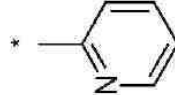
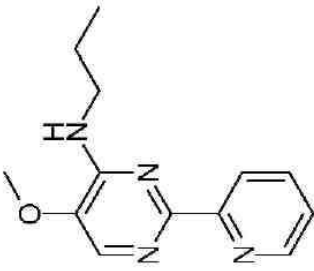
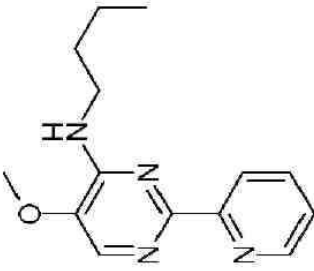
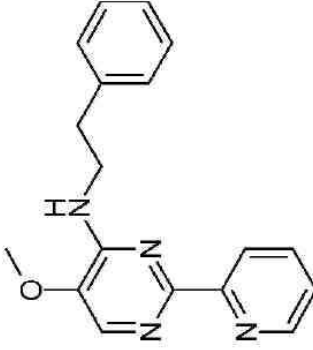
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | H | H |
|  |  |  |
| H | H | H |
| -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| CR ⁺ | CR ⁺ | CR ⁺ |
|  |  |  |
| 18 | 19 | 20 |



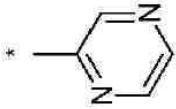
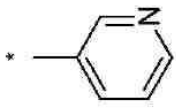
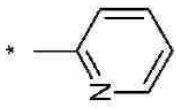
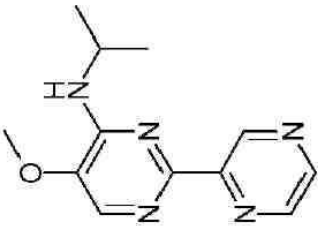
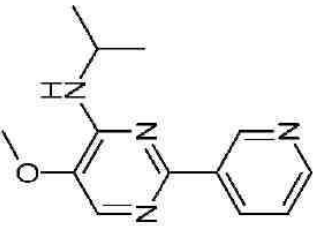
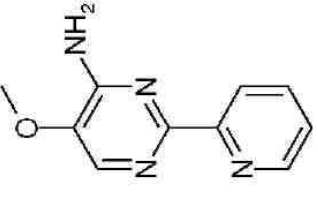
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  | -CH ₃ | Etilo |
| H | -CH ₃ | Etilo |
|  |  |  |
| H | H | H |
| -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| CR' | CR' | CR' |
|  |  |  |
| 21 | 22 | 23 |

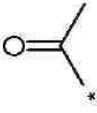
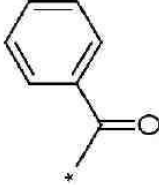
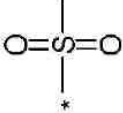
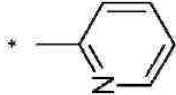
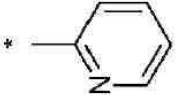
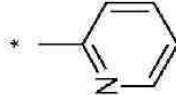
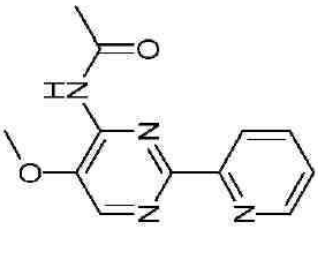
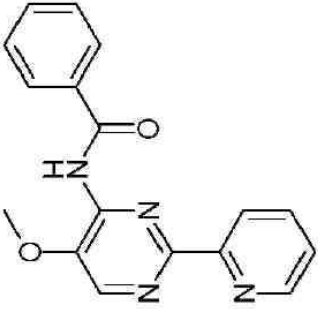
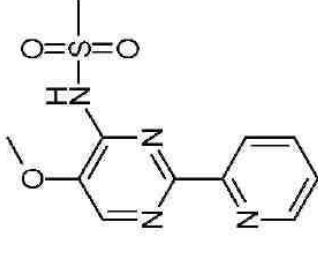
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Bencilo |  |  |
| Etilo | | |
|  |  |  |
| H | H | H |
| -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 24 | 25 | 26 |

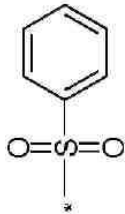
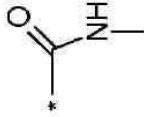
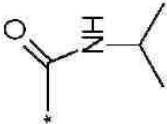
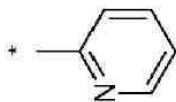
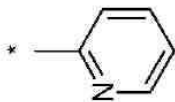
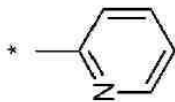
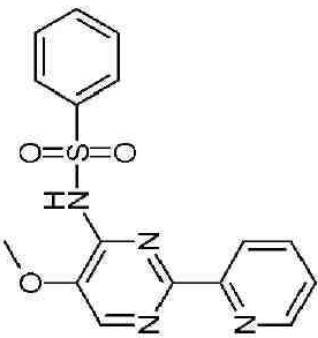
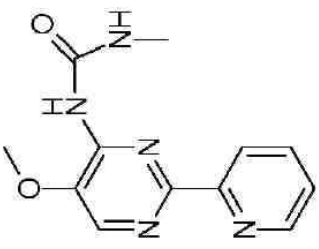
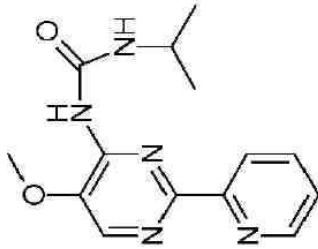
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | H | H |
|  |  |  |
| H | H | H |
| -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 27 | 30 | 31 |

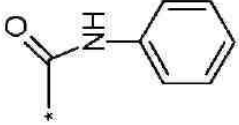

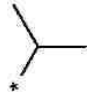
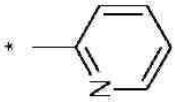
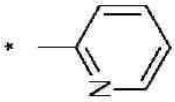
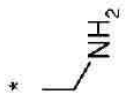
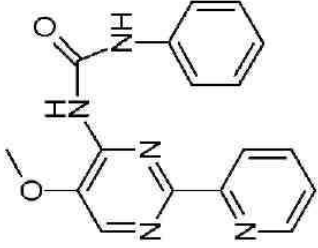
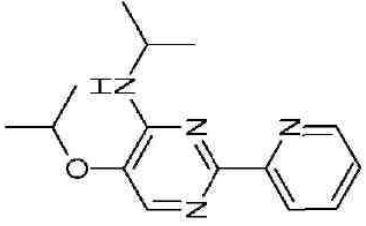
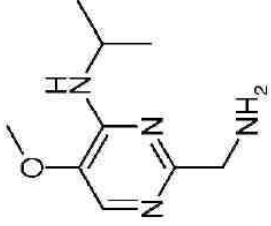
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Etilo</p> |  |  |
| <p>-CH₃</p> | <p>-CH₃</p> | <p>-CH₃</p> |
|  |  |  |
| <p>H</p> | <p>H</p> | <p>H</p> |
| <p>-OCH₃</p> | <p>-OCH₃</p> | <p>-OCH₃</p> |
| <p>CR¹</p> | <p>CR¹</p> | <p>CR¹</p> |
|  |  |  |
| <p>32</p> | <p>33</p> | <p>34</p> |


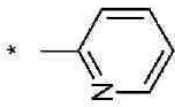
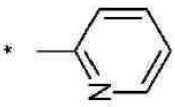
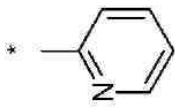
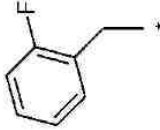
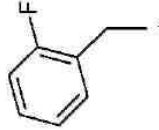
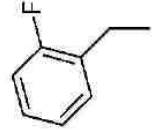
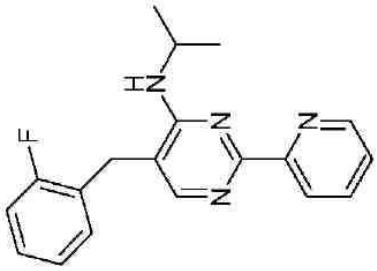
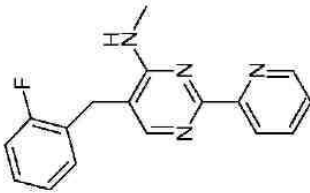
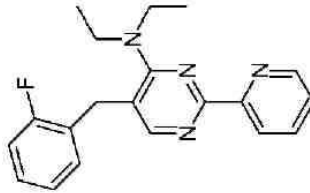
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | H | H |
|  |  |  |
| H | H | H |
| -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 35 | 36 | 37 |

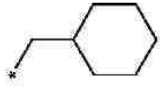
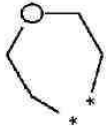

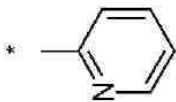
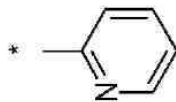
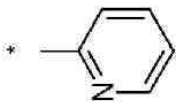
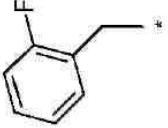
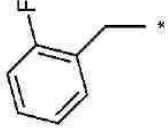
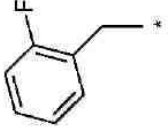
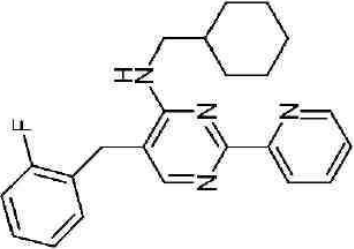
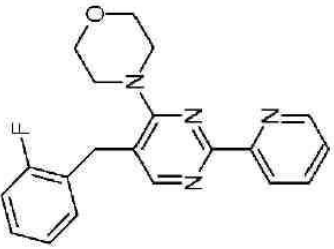
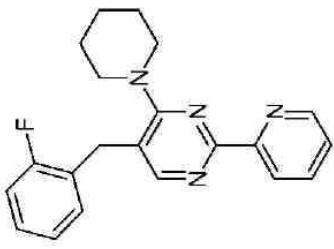
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | H |
| H | H | H |
|  |  |  |
| H | H | H |
| -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 38 | 39 | 41 |

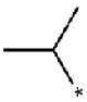
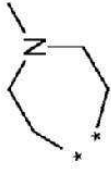
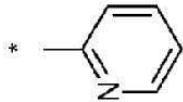
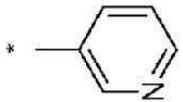
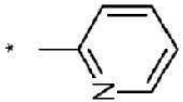
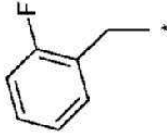
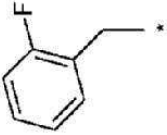
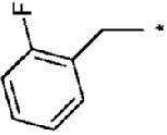
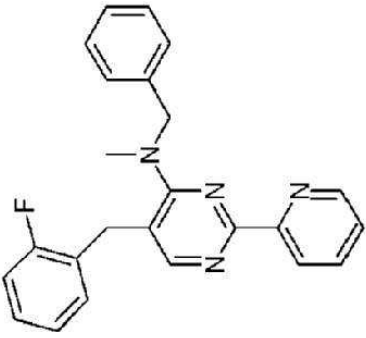
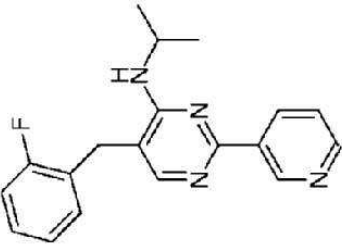
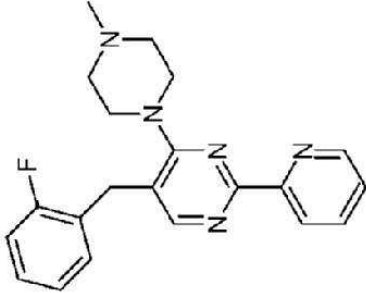
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | H | H |
|  |  |  |
| H | H | H |
| -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 42 | 43 | 44 |


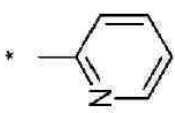
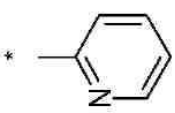
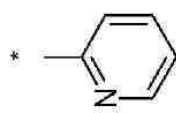
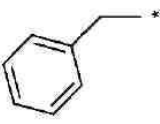
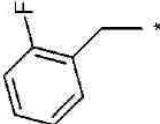
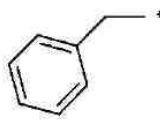
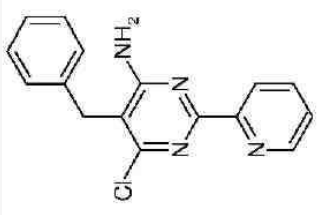
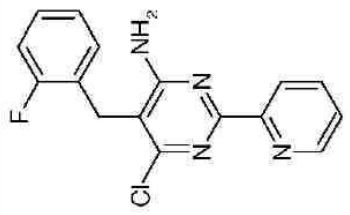
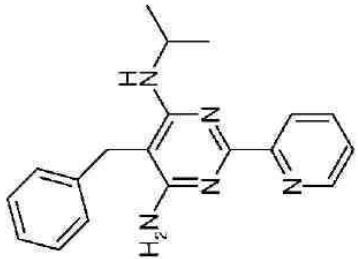
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | H | H |
|  |  |  |
| H | H | H |
| -OCH ₃ | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 45 | 46 | 47 |


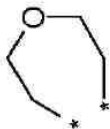
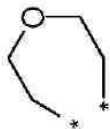
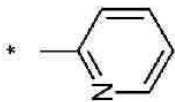
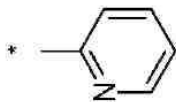
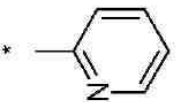
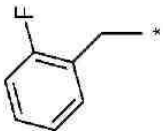
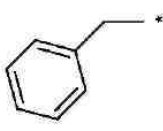
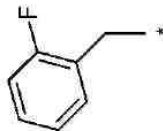
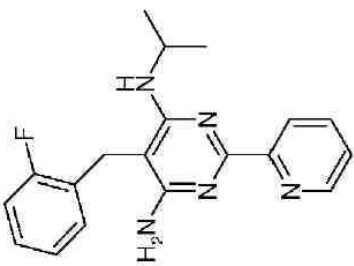
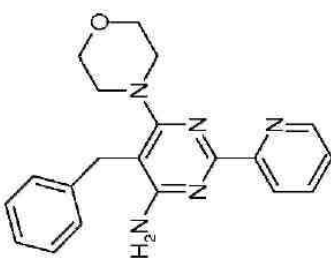
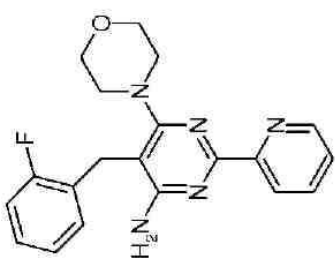
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | H | H |
|  |  |  |
| H | H | H |
| -OCH ₃ | * | -OCH ₃ |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 48 | 49 | 50 |


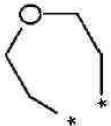
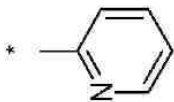
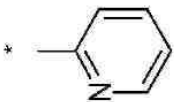
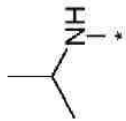
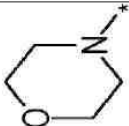
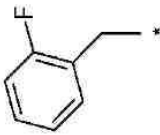
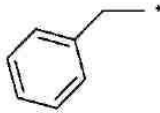
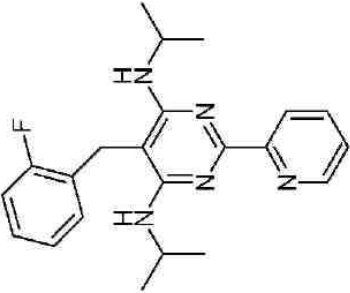
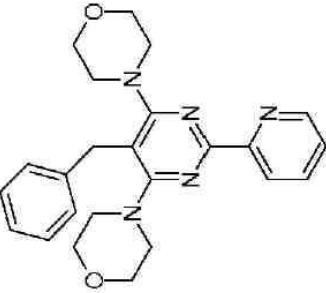
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>-CH₃</p> | <p>Etilo</p> |
| <p>H</p> | <p>H</p> | <p>Etilo</p> |
|  |  |  |
| <p>H</p> | <p>H</p> | <p>H</p> |
|  |  |  |
| <p>CR¹</p> | <p>CR¹</p> | <p>CR¹</p> |
|  |  |  |
| <p>55</p> | <p>56</p> | <p>57</p> |



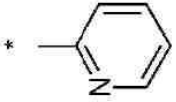
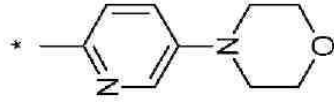
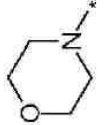
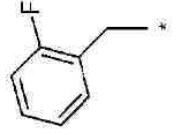
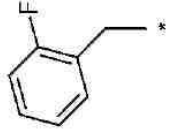
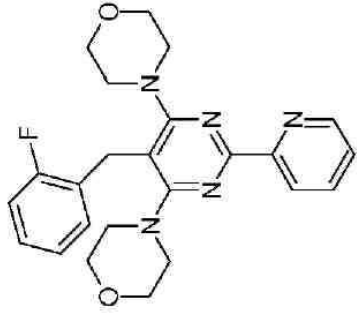
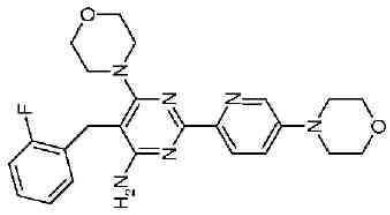
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| <p>H</p> | | |
|  |  |  |
| <p>H</p> | <p>H</p> | <p>H</p> |
|  |  |  |
| <p>CR¹</p> | <p>CR¹</p> | <p>CR¹</p> |
|  |  |  |
| <p>58</p> | <p>59</p> | <p>60</p> |

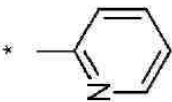
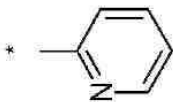
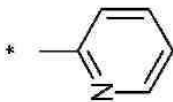
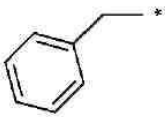
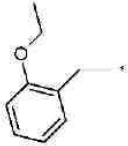
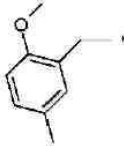
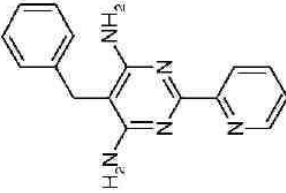
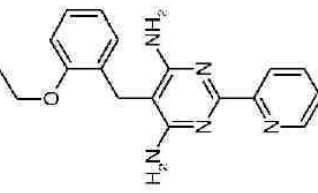
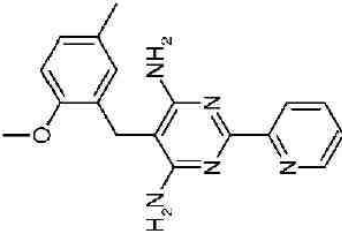
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Bencilo |  |  |
| -CH ₃ | H | |
|  |  |  |
| H | H | H |
|  |  |  |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 61 | 62 | 63 |

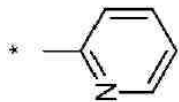
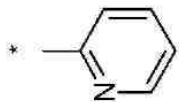
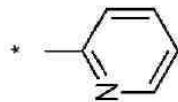
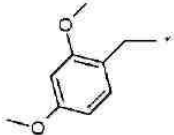
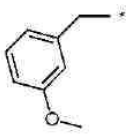
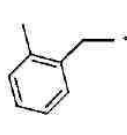
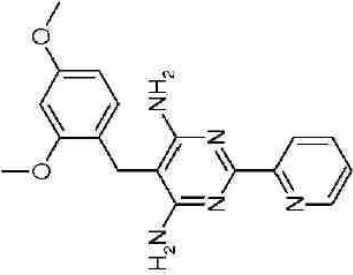
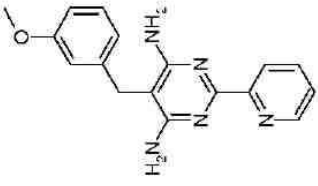
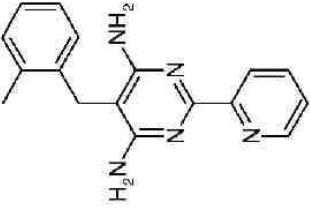
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| H | H |  |
| H | H | H |
|  |  |  |
| Cl | Cl | -NH ₂ |
|  |  |  |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 69 | 70 | 71 |

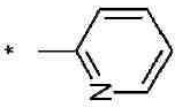
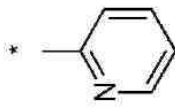
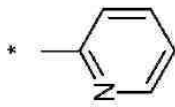
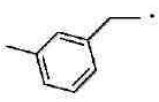
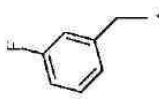
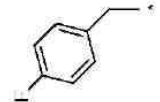
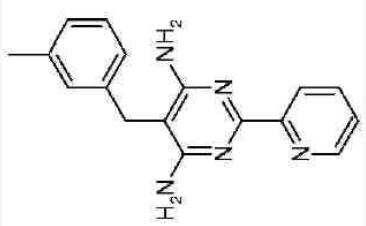
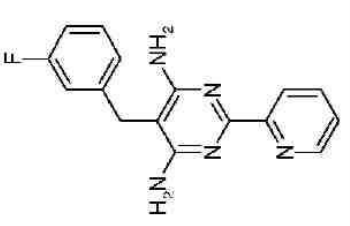
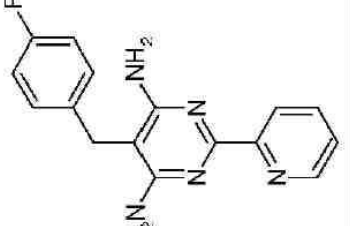
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | | |
|  |  |  |
| -NH ₂ | -NH ₂ | -NH ₂ |
|  |  |  |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 72 | 73 | 74 |

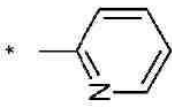
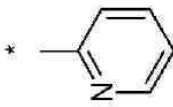
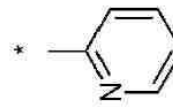
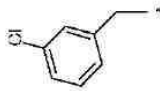
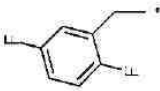
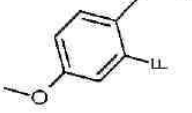
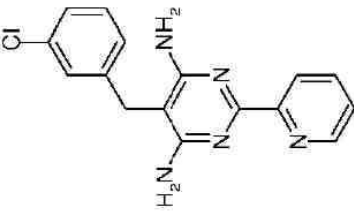
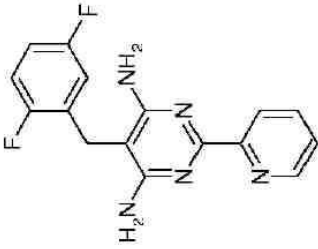
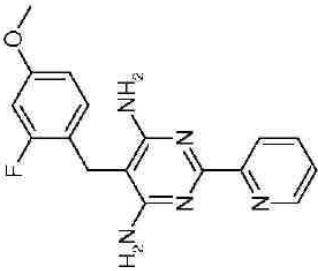
| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
| H | |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
| CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |
| 75 | 76 |

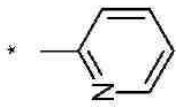
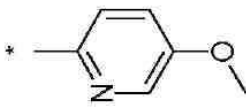
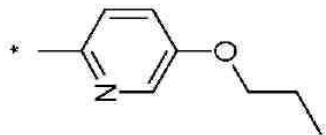
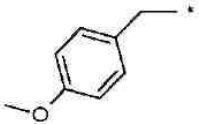
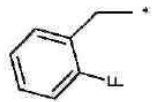
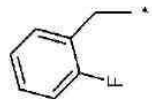
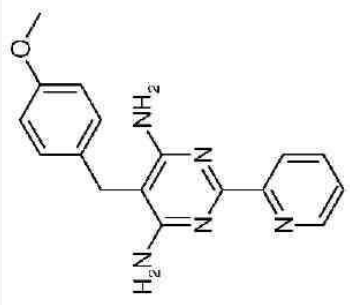
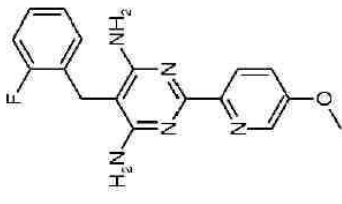
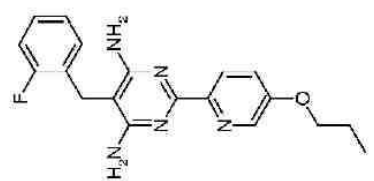
| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
|  |  |
|  | <p>-NH₂</p> |
|  |  |
| <p>CR¹</p> | <p>CR¹</p> |
|  |  |
| <p>77</p> | <p>78</p> |

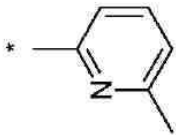
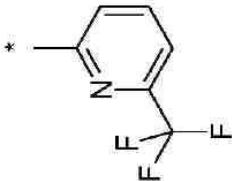
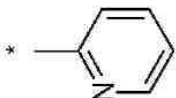
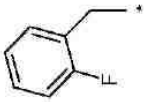
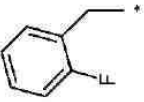
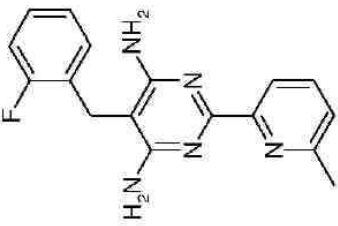
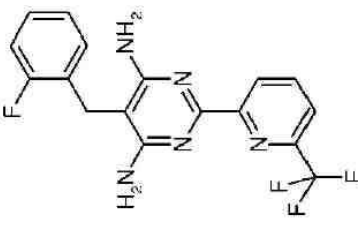
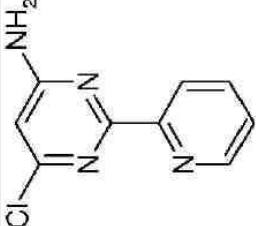
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| H | H | H |
| H | H | H |
|  |  |  |
| -NH ₂ | -NH ₂ | -NH ₂ |
|  |  |  |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 79 | 80 | 81 |




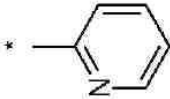
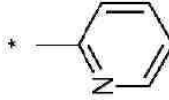
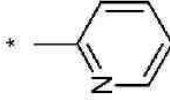
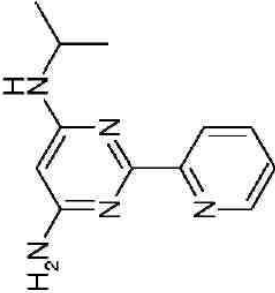
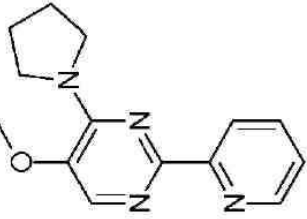
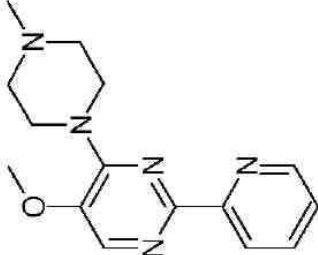
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| H | H | H |
| H | H | H |
|  |  |  |
| -NH ₂ | -NH ₂ | -NH ₂ |
|  |  |  |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 82 | 83 | 84 |

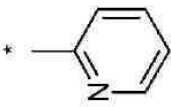
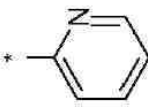
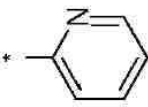

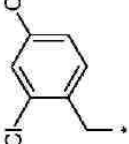
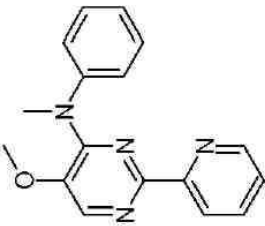
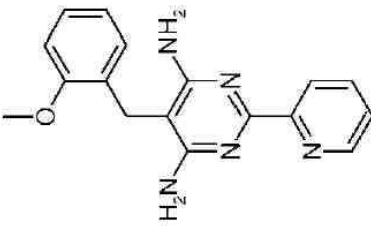
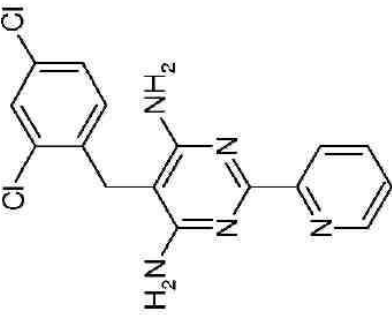
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| H | H | H |
| H | H | H |
|  |  |  |
| -NH ₂ | -NH ₂ | -NH ₂ |
|  |  |  |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 85 | 86 | 87 |

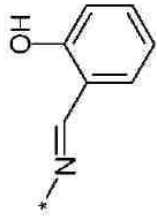
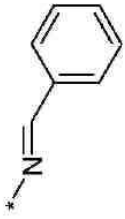
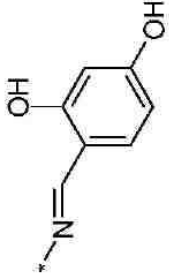
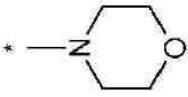
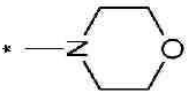
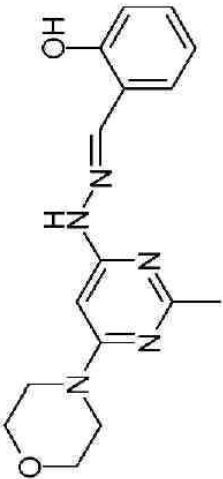
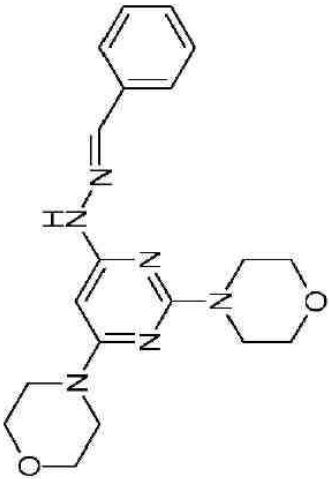
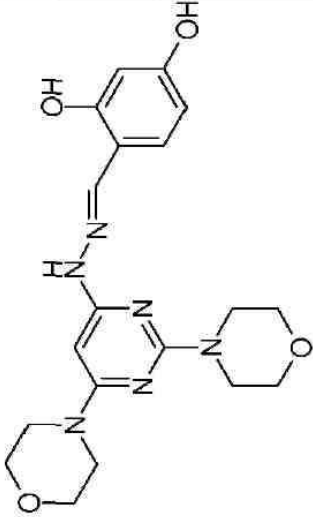
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| H | H | H |
| H | H | H |
|  |  |  |
| -NH ₂ | -NH ₂ | -NH ₂ |
|  |  |  |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 88 | 89 | 90 |

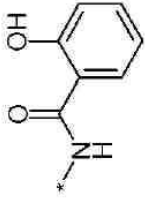
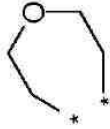
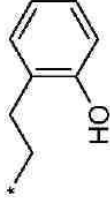
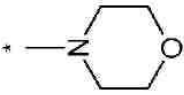
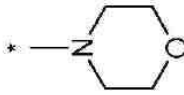
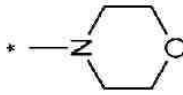
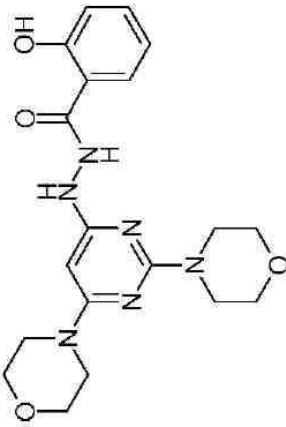
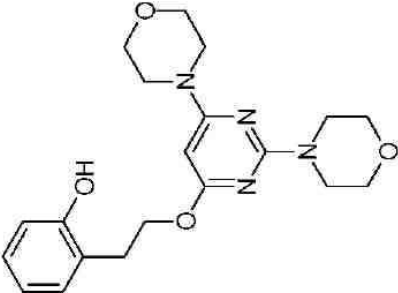
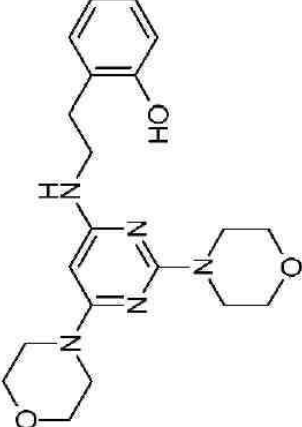
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| H | H | H |
| H | H | H |
|  |  |  |
| -NH ₂ | -NH ₂ | -NH ₂ |
|  |  |  |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 91 | 92 | 93 |

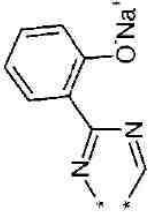
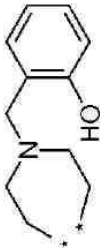
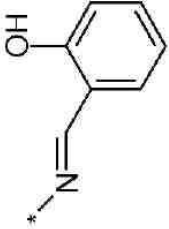
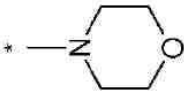
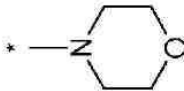
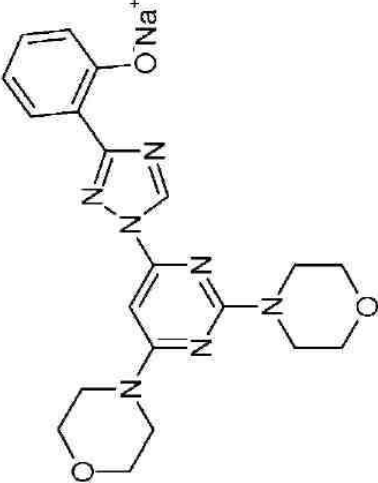
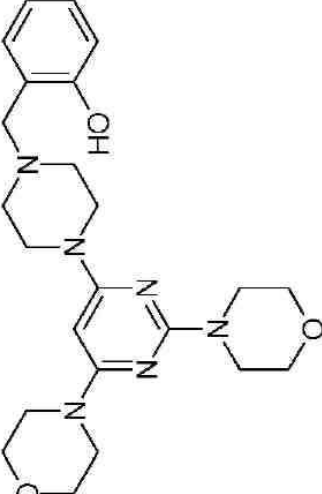
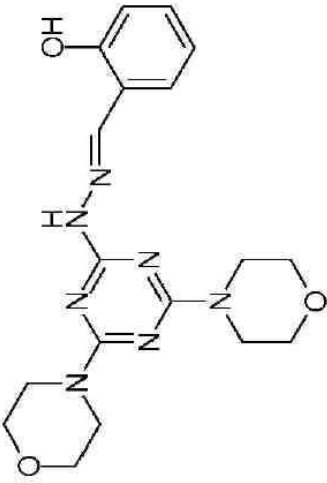
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| | | |
| H | H | H |
| H | H | H |
|  |  |  |
| -NH ₂ | -NH ₂ | -Cl |
|  |  | H |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 94 | 95 | 97 |

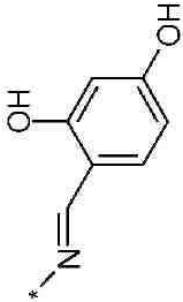
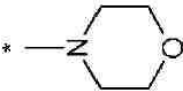
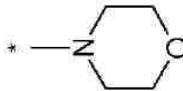
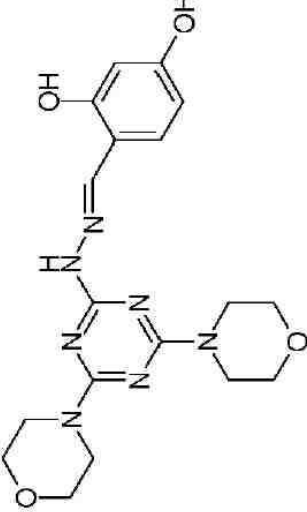
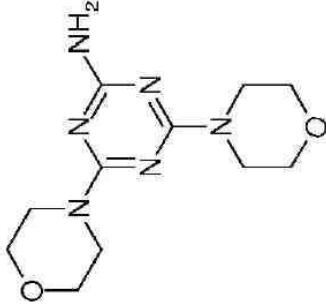
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | | |
|  |  |  |
| -NH ₂ | H | H |
| H | -OCH ₃ | -OCH ₃ |
| CR ¹ | CR ¹ | CR ¹ |
|  |  |  |
| 98 | 99 | 100 |


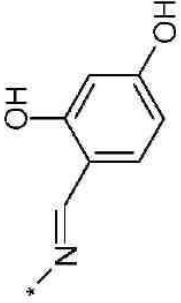
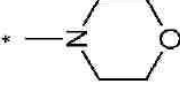
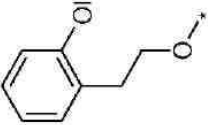
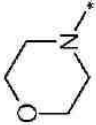
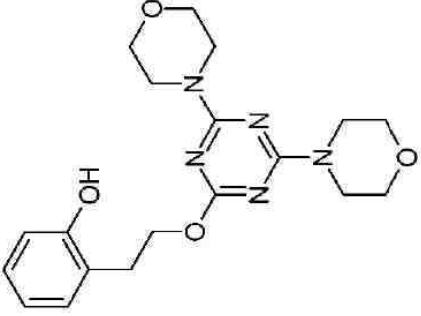
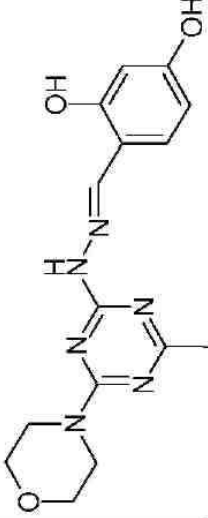
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| | | |
| Fenilo | H | H |
| -CH ₃ | H | H |
|  |  |  |
| H | -NH ₂ | -NH ₂ |
| -OCH ₃ |  |  |
| CR ¹ | C-R ¹ | C-R ¹ |
|  |  |  |
| 101 | 103 | 104 |

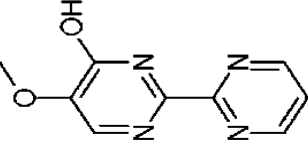
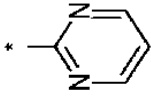
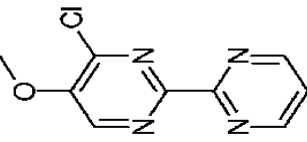
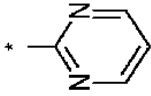
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| H | H | H |
| -CH ₃ |  |  |
| O | O | O |
| H | H | H |
| C-R' | C-R' | C-R' |
|  |  |  |
| 105 | 106 | 107 |

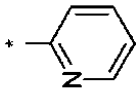
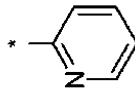
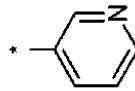
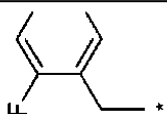
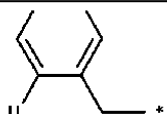
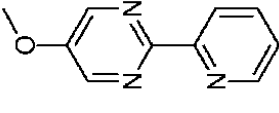
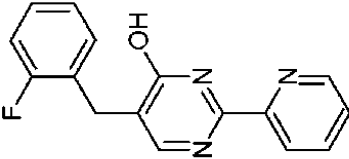
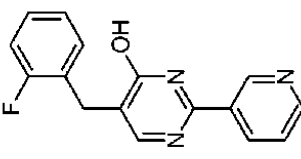
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
| <p>H</p> | | <p>H</p> |
|  |  |  |
| <p>P</p> | <p>d...</p> | <p>O</p> |
| <p>H</p> | <p>H</p> | <p>H</p> |
| <p>C-R'</p> | <p>C-R'</p> | <p>C-R'</p> |
|  |  |  |
| <p>108</p> | <p>109</p> | <p>110</p> |

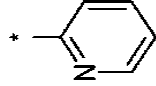
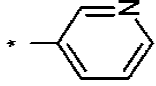
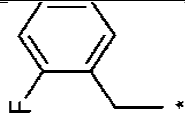
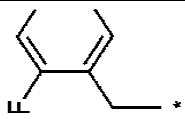
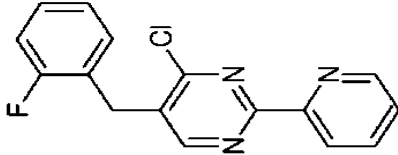
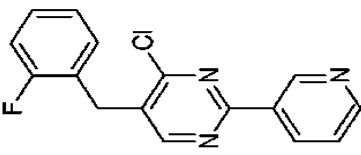
| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |
|  |  | <p>H</p> |
| <p>O</p> | <p>O</p> | <p>O</p> |
| <p>H</p> | <p>H</p> | <p>.</p> |
| <p>C-R'</p> | <p>C-R'</p> | <p>N</p> |
|  |  |  |
| <p>111</p> | <p>112</p> | <p>113</p> |

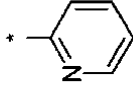
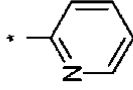
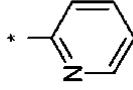
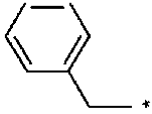
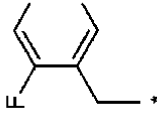
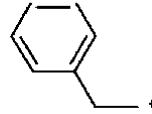
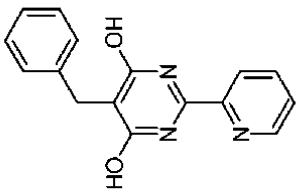
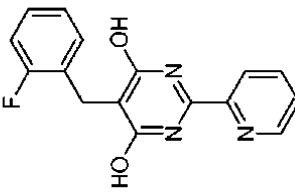
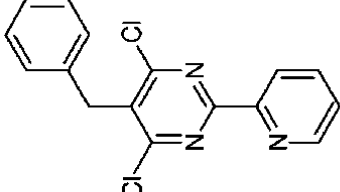
| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  | H |
| H | H |
|  |  |
| O | O |
| . | . |
| N | N |
|  |  |
| 114 | 115 |

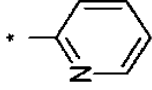
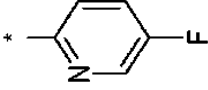
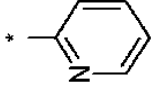
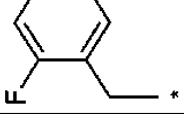
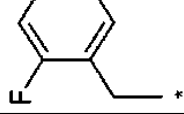
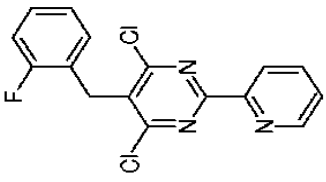
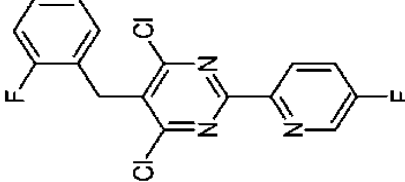
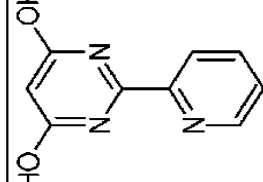
| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |
| | <p>H</p> |
|  | <p>-OCH₃</p> |
|  |  |
| <p>.</p> | <p>.</p> |
| <p>Z</p> | <p>Z</p> |
|  |  |
| <p>116</p> | <p>117</p> |

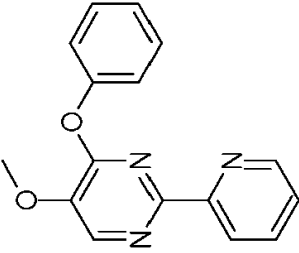

| | | | | | | | | |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|
| X | 28 |  | R ² | C-R ¹ | H |  | Y | -OH |
| 29 |  | R ² | C-R ¹ | H |  | Y | -Cl | |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| -H | -OH | -OH |
|  |  |  |
| H | H | H |
| -OCH ₃ |  |  |
| C-R ¹ | C-R ¹ | C-R ¹ |
|  |  |  |
| 40 | 51 | 52 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| -Cl | -Cl |
|  |  |
| H | H |
|  |  |
| C-R ¹ | C-R ¹ |
|  |  |
| 53 | 54 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| -OH | -OH | -Cl |
|  |  |  |
| -OH | -OH | -Cl |
|  |  |  |
| C-R ¹ | C-R ¹ | C-R ¹ |
|  |  |  |
| 64 | 65 | 66 |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| -Cl | -Cl | -OH |
|  |  |  |
| -Cl | -Cl | -OH |
|  |  | -H |
| C-R ¹ | C-R ¹ | C-R ¹ |
|  |  |  |
| 67 | 68 | 96 |

| | | | | | | |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 102 |  | C-R ¹ | -OCH ₃ | H |  | -O-fenilo |
| (* = Posición de unión) | | | | | | |

así como sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

En la misma, los compuestos marcados con "n.º" indican compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención.

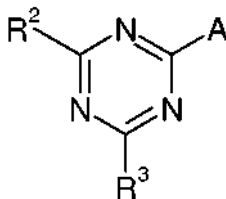
- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención, dependiendo de su estructura, con existencia de átomos de carbono asimétricos pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención comprende el uso de los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. Las formas enantioméricamente puras pueden obtenerse, dado el caso, mediante procedimientos habituales de la resolución óptica, tal como mediante cristalización fraccionada de diastereómeros a partir de esto mediante reacción con
10 compuestos con actividad óptica. Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formar tautoméricas, la presente invención comprende el uso de todas las formas tautoméricas.

- Los compuestos previstos de acuerdo con la invención pueden estar presentes como mezclas de las distintas posibles formas isoméricas, en particular de estereoisómeros tales como, por ejemplo, isómeros E y Z, sin y anti, así como ópticos. Se reivindican isómeros tanto E como Z al igual que los isómeros ópticos así como mezclas
15 discretionales de estos isómeros.

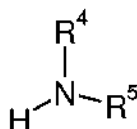
- Los compuestos de acuerdo con la invención de la Fórmula estructural general (I) se pueden obtener fundamentalmente mediante los procedimientos explicados a continuación así como los esquemas de reacción
20 generales mostrados en la parte experimental (véase, por ejemplo, las correspondientes etapas en las rutas 1 a 20 de los ejemplos de preparación 13 a 104, las correspondientes etapas en las rutas 1 a 7 de los ejemplos de preparación 105 a 112 así como las correspondientes etapas en las rutas 1 a 5 de los ejemplos de preparación 113 a 117):

- 25 Procedimientos en los que

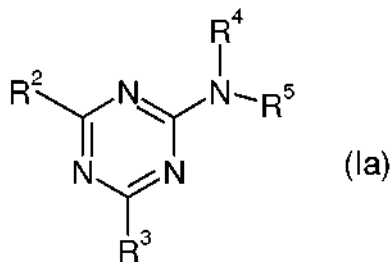
(a1) Compuestos de la Fórmula general



- 30 en la que R² y R³ son como se ha definido anteriormente, A un grupo saliente, tal como en particular halógeno, preferentemente cloro, se hace reaccionar con un compuesto de la Fórmula general

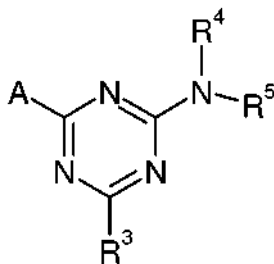


- 35 en la que R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente, hasta dar compuestos de la Fórmula general (Ia):



- 40 en la que R², R³, R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente, (véase, por ejemplo, las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20 de los ejemplos de preparación 13 a 104 así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3 de los ejemplos de preparación 105 a 112 así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 5 de los ejemplos de preparación 113 a 117) o
45

(a2) compuestos de la Fórmula general

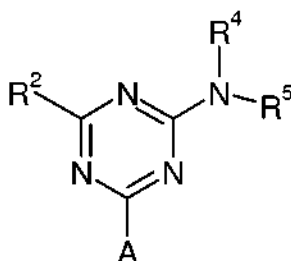


5 en la que R³, R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente, A es un grupo saliente, tal como en particular halógeno, preferentemente cloro, se hacen reaccionar con un compuesto de la Fórmula general

R²-E

10 en la que R² es como se ha definido anteriormente y E, aquí y en lo sucesivo en el marco de toda la invención, es un grupo adecuado o un elemento adecuado que hace de R² un nucleófilo, tal como, por ejemplo, H (en particular cuando R es un grupo amino), metales (en particular cuando R es un resto hidrocarburo), tal como en particular metales alcalinos, tales como litio, sodio y potasio, metales alcalinotérreos, tales como calcio o magnesio, -MgBr (compuestos de Grignard) que posibilitan la sustitución nucleófila de A por R²,
 15 hasta dar compuestos de la Fórmula general (Ia), tal como se ha definido anteriormente (véase, por ejemplo, las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20 de los ejemplos de preparación 13 a 104 así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3 de los ejemplos de preparación 105 a 112 así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 5 de los ejemplos de preparación 113 a 117) o

20 (a3) compuestos de la Fórmula general



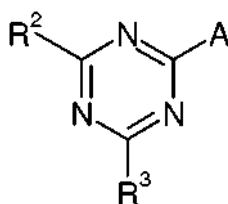
25 en la que R², R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente, A es un grupo saliente, tal como en particular halógeno, preferentemente cloro, se hacen reaccionar con un compuesto de la Fórmula general

R³-E

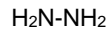
30 en la que R³ es como se ha definido anteriormente y E es un grupo saliente adecuado, tal como se ha definido previamente, que posibilita la sustitución de A por R³, hasta dar compuestos de Fórmula general (Ia), tal como se ha definido anteriormente (véase, por ejemplo, las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20 de los ejemplos de preparación 13 a 104 así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3 de los ejemplos de preparación 105 a 112 así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 5 de los ejemplos de preparación 113 a 117) o

35

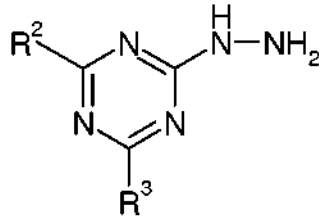
(a4) compuestos de la Fórmula general



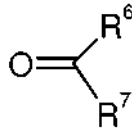
en la que R^2 y R^3 son como se ha definido anteriormente, A es un grupo saliente, tal como en particular halógeno, preferentemente cloro, se hacen reaccionar con



5 hasta dar un compuesto de Fórmula general



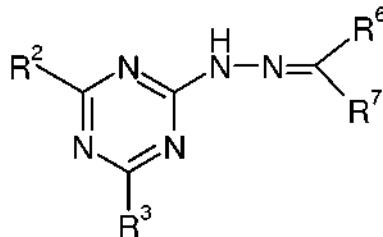
10 en la que R^2 y R^3 son como se ha definido anteriormente, que después se hacen reaccionar con un compuesto de Fórmula



15 en la que R^6 y R^7 son iguales o distintos y se seleccionan de:

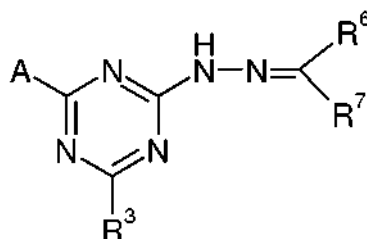
- hidrógeno,
- alquilo dado el caso sustituido,
- alquenilo dado el caso sustituido,
- 20 - alquinilo dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido o
- heterociclilo dado el caso sustituido,

25 hasta dar compuestos de la Fórmula



30 en la que R^2 , R^3 , R^6 y R^7 son como se ha definido anteriormente (véase, por ejemplo, las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3 de los ejemplos de preparación 105 a 112) o

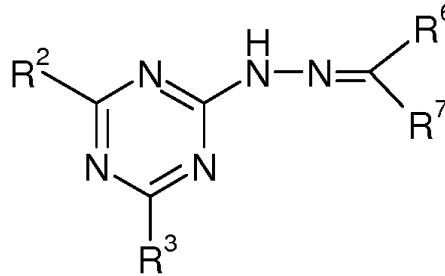
(a5) compuestos de Fórmula



35 en la que A, R^3 , R^6 y R^7 son como se ha definido anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de la

Fórmula

R²-E, en la que R² es como se ha definido anteriormente y E es un grupo saliente adecuado, tal como se ha definido previamente, que posibilita la sustitución de A por R², hasta dar compuestos de la Fórmula

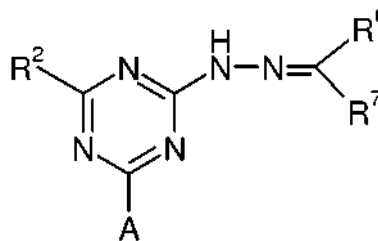


5

en la que R², R³, R⁶ y R⁷ son como se ha definido anteriormente o

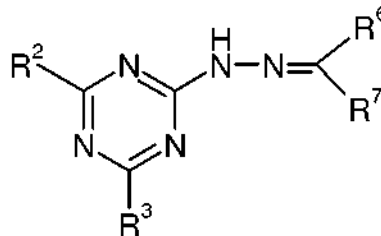
(a6) compuestos de la Fórmula

10



en la que A, R², R⁶ y R⁷ son como se ha definido anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de la Fórmula

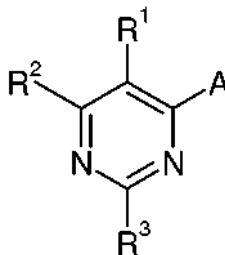
15 R³-E, en la que R³ es como se ha definido anteriormente y E, tal como se ha definido previamente, es un grupo saliente adecuado que posibilita la sustitución de A por R³, hasta dar compuestos de la Fórmula



20

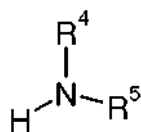
en la que R², R³, R⁶ y R⁷ son como se ha definido anteriormente o

(b1) compuestos de la Fórmula general



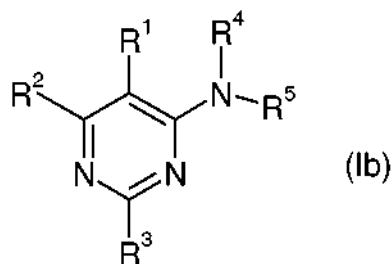
25

en la que R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, A es un grupo saliente, tal como en particular halógeno, preferentemente cloro, se hacen reaccionar con un compuesto de la Fórmula general



en la que R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente,
hasta dar compuestos de la Fórmula general (Ib):

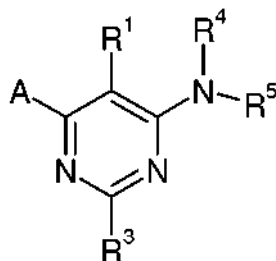
5



en la que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente (véase, por ejemplo, las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20 de los ejemplos de preparación 13 a 104 así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3 de los ejemplos de preparación 105 a 112 así como las correspondientes etapas 1, 2, 3, 4, 5 de los ejemplos de preparación 113 a 117) o

10

(b2) compuestos de la Fórmula general



15

en la que R¹, R³, R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente, A es un grupo saliente tal como, en particular, halógeno, preferentemente cloro se hacen reaccionar con un compuesto de la Fórmula general

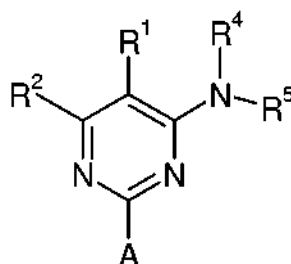
20

en la que R² es como se ha definido anteriormente y E es un grupo saliente adecuado, tal como se ha definido previamente, que posibilita la sustitución de A por R²,

hasta dar compuestos de la Fórmula general (Ib), tal como se ha definido anteriormente (véase, por ejemplo, las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20 de los ejemplos de preparación 13 a 104 así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3 de los ejemplos de preparación 105 a 112, así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 5 de los ejemplos de preparación 113 a 117), o

25

(b3) compuestos de la Fórmula general



30

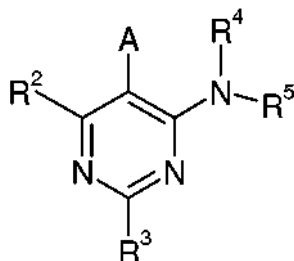
en la que R¹, R², R⁴ y R⁵ son como se ha definido anteriormente, A es un grupo saliente, tal como en particular halógeno, preferentemente cloro, se hacen reaccionar con un compuesto de la Fórmula general

R³-E

en la que R^3 es como se ha definido anteriormente y E es un grupo saliente adecuado, tal como se ha definido previamente, que posibilita la sustitución de A por R^3 ,

5 hasta dar compuestos de la Fórmula general (Ib), tal como se ha definido anteriormente, (véase, por ejemplo, las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20 de los ejemplos de preparación 13 a 104 así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3 de los ejemplos de preparación 105 a 112 así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 5 de los ejemplos de preparación 113 a 117), o

10 (b4) compuestos de la Fórmula general



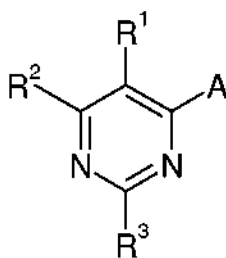
15 en la que R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se ha definido anteriormente, A es un grupo saliente, tal como en particular halógeno, preferentemente cloro, se hacen reaccionar con un compuesto de la Fórmula general

R^1 -E

20 en la que R^1 es como se ha definido anteriormente y E es un grupo saliente adecuado, tal como se ha definido previamente, que posibilita la sustitución de A por R^1 ,

hasta dar compuestos de la Fórmula general (Ib), tal como se ha definido anteriormente (véase, por ejemplo, las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 20 de los ejemplos de preparación 13 a 104, así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3 de los ejemplos de preparación 105 a 112 así como las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3, 4, 5 de los ejemplos de preparación 113 a 117), o

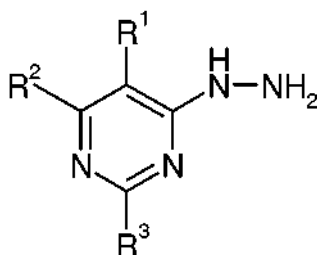
25 (b5) compuestos de la Fórmula general



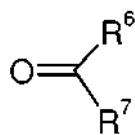
30 en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido anteriormente, A es un grupo saliente, tal como en particular halógeno, preferentemente cloro, se hacen reaccionar con

H_2N-NH_2

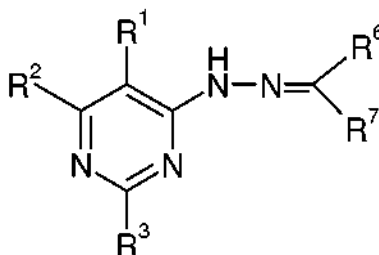
35 hasta dar compuestos de la Fórmula general



en la que R¹, R² y R³ son como se ha definido anteriormente, que después se hacen reaccionar con un compuesto de la Fórmula

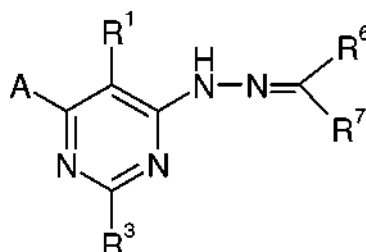


5 en la que R⁶ y R⁷ son iguales o distintos y son como se ha definido anteriormente, hasta dar compuestos de la Fórmula

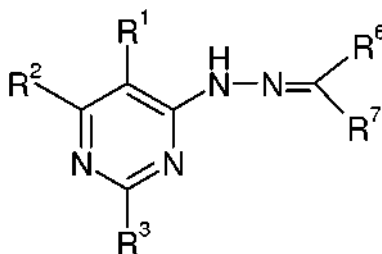


10 en la que R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ son como se ha definido anteriormente (véase, por ejemplo, las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3 de los ejemplos de preparación 105 a 112), o

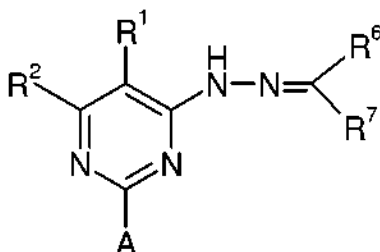
15 (b6) compuestos de la Fórmula



20 en la que A, R¹, R³, R⁶ y R⁷ son como se ha definido anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de la Fórmula R²-E, en la que R² es como se ha definido anteriormente y E es un grupo saliente adecuado, tal como se ha definido previamente, que posibilita la sustitución de A por R², hasta dar compuestos de la Fórmula

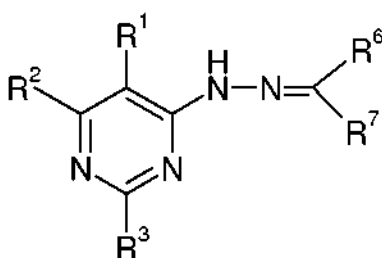


25 en la que R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ son como se ha definido anteriormente, o (b7) compuestos de la Fórmula

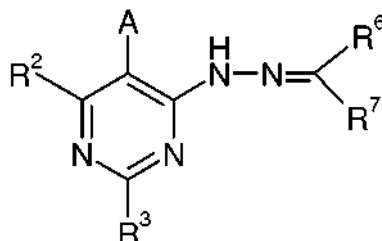


en la que A, R¹, R², R⁶ y R⁷ son como se ha definido anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de la Fórmula

- 5 R³-E, en la que R³ es como se ha definido anteriormente y E es un grupo saliente adecuado, tal como se ha definido previamente, que posibilita la sustitución de A por R³ hasta dar compuestos de la Fórmula



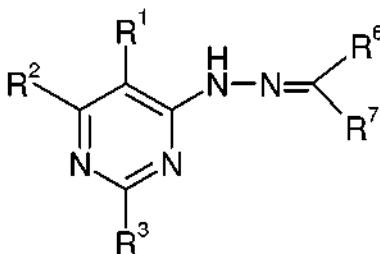
- 10 en la que R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ son como se ha definido anteriormente, o (b8) compuestos de la Fórmula



- 15 en la que A, R², R⁶ y R⁷ son como se ha definido anteriormente, se hacen reaccionar con compuestos de la Fórmula

R¹-E, en la que R¹ es como se ha definido anteriormente y E es un grupo saliente adecuado, tal como se ha definido previamente, que posibilita la sustitución de A por R¹ hasta dar compuestos de la Fórmula

20



en la que R¹, R², R³, R⁶ y R⁷ son como se ha definido anteriormente.

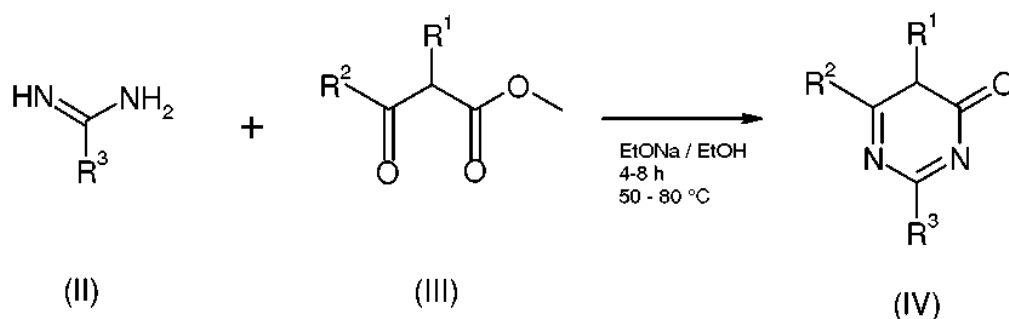
- 25 En particular se pueden obtener compuestos de acuerdo con la invención de la Fórmula general (I) mediante los procedimientos explicados a continuación.

El punto de partida para la síntesis de compuestos de la Fórmula general (I), en la que X se refiere a C-R¹ y en la que R¹ está seleccionado del grupo que comprende alcoxi, halógeno, alquilo dado el caso sustituido, arilo dado el caso sustituido o heterociclilo dado el caso sustituido y en la que R², R³, R⁴ y R⁵ presentan uno de los significados

30

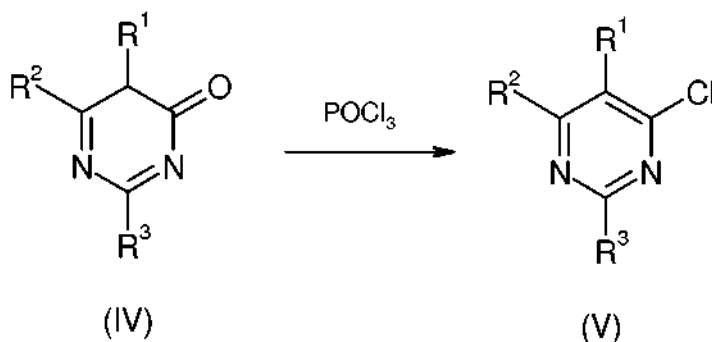
anteriores, es la alquilimidamida disponible en el mercado de la Fórmula general (II), que en condiciones convencionales [véase, por ejemplo: Henze et al, JOC, 17, 1952, 1320-1322; R. Ferris, JACS, 62, 1940, 606; S. Biggs, Journal of the Chemistry Society, 1959, 1849-1854] con compuestos 1,3-diceto de la Fórmula general (III) se puede ciclar hasta la pirimidinona de la Fórmula general (IV).

5



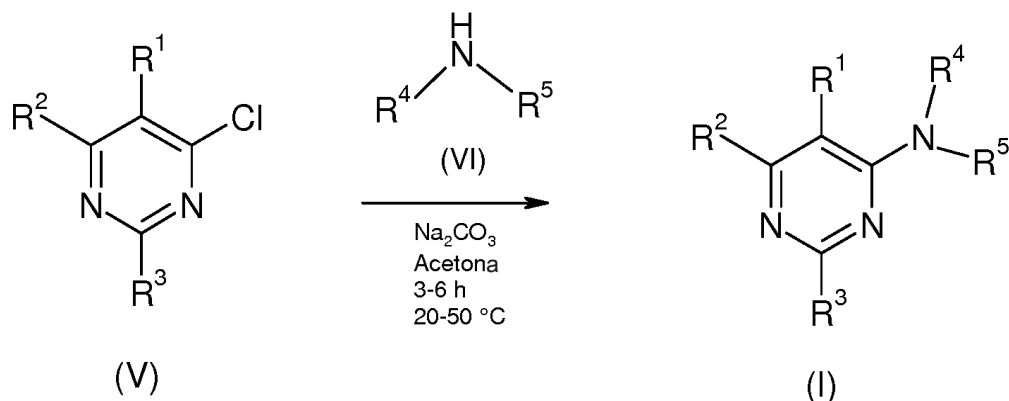
Mediante tratamiento posterior de la pirimidinona de la Fórmula general (IV) con cloruro de fosforilo de acuerdo con métodos conocidos [véase, por ejemplo: B. Singh, Heterocycles, 31, 1990, 2163-2172] se obtienen las correspondientes pirimidinas sustituidas con cloro de la Fórmula general (V).

10



Las mismas entonces se pueden derivatizar en condiciones convencionales conocidas por el experto [véase, por ejemplo: K. A. Kolmakov, Journal of Heterocyclic Chemistry, 45, 2008, 533-539] en condiciones de reacción básicas con amina de la Fórmula general (VI) adicionalmente hasta dar los compuestos finales de la Fórmula general (I).

15



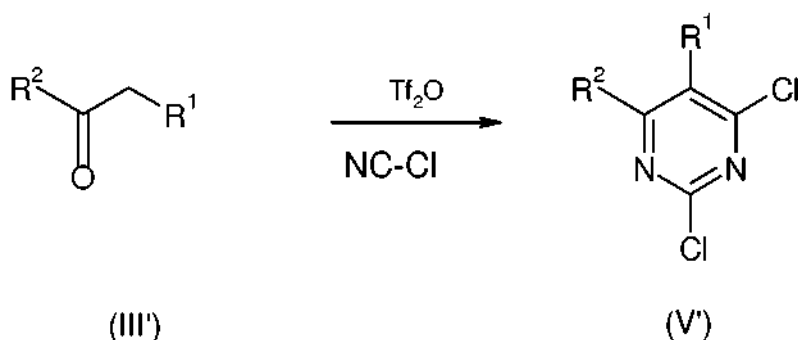
20

Están descritos otros procedimientos aplicables de forma universal similares para la estructuración de las pirimidinas, por ejemplo, en las rutas 3, 4, 10, 13, 14, 17, 18, 19 y 20 de los ejemplos de preparación 13 a 104.

En general, en la bibliografía existe una pluralidad de otras síntesis para pirimidinas sustituidas. Una de estas síntesis para estructurar pirimidinas altamente sustituidas de las Fórmulas generales (I) es la siguiente [véase, por ejemplo: A. G. Martinez, JOC, 57, 1992, 1627].

25

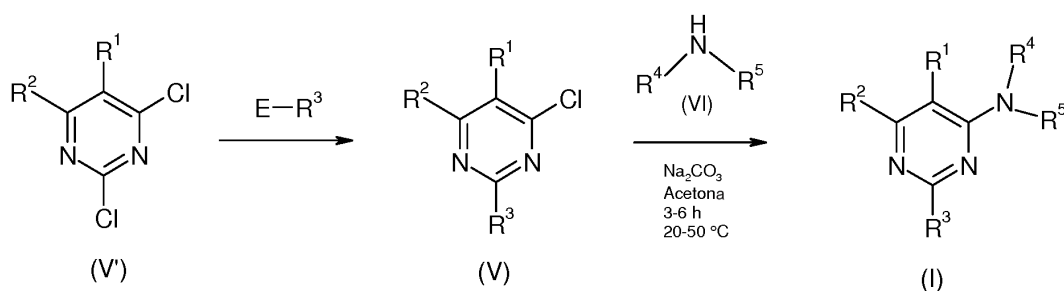
Cetonas de la Fórmula general (III') se condensan con catálisis de anhídrido de ácido trifluoroacético con nitrilos, en particular clorociano hasta dar las pirimidinas de la Fórmula general (V').



5

Los compuestos de la Fórmula general (V') entonces, mediante métodos adecuados conocidos por el experto [véase, por ejemplo: B. Singh, Heterocycles, 31, 1990, 21 63-21 72] se pueden hacer reaccionar hasta dar compuestos de la Fórmula general (V) y adicionalmente según métodos conocidos [véase, por ejemplo: K. A. Kolmakov, Journal of Heterocyclic Chemistry, 45, 2008, 533-539], tal como se ha descrito anteriormente, hasta dar compuestos de la Fórmula general (I).

10



15 A este respecto, tal como se ha expuesto anteriormente, E se refiere a un grupo saliente adecuado que posibilita la sustitución de Cl por R³.

Los compuestos de acuerdo con la invención de acuerdo con los ejemplos 1, 2, 3 y 4 se pueden obtener en particular también según estas vías de síntesis descritas.

20

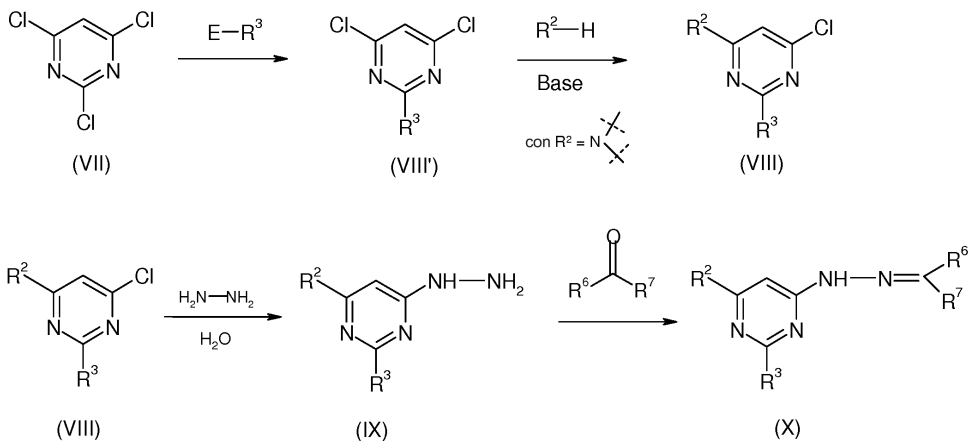
Además está disponible otra vía de procedimiento de acuerdo con la invención que es adecuada para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de la Fórmula general (I), en la que X se refiere a C-R¹ con el significado para R¹ de hidrógeno y en la que además R² presenta el significado de amino dado el caso sustituido, tal como se ha definido anteriormente y en la que, además, R³ presenta uno de los significados anteriores y en la que R⁴ y R⁵ presentan asimismo uno de los significados anteriores, presentando uno de los sustituyentes R⁴ o R⁵ el significado de amino dado el caso sustituido y estando seleccionado entre un grupo de aquellos que junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos surgen con formación de un grupo hidrazona dado el caso sustituido.

25

El punto de partida para la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención de este tipo es la 2,4,6-tricloropirimidina (VII) disponible en el mercado que se puede hacer reaccionar según métodos convencionales conocidos por el experto [véase, por ejemplo: B. Singh, Heterocycles, 31, 1990, 2163-2172] hasta dar compuestos de la Fórmula (VIII'). Los mismos entonces en las condiciones conocidas por el experto [véase, por ejemplo: T. J. Delia, Journal of Heterocyclic Chemistry, 36, 1999, 1259-1262] se derivatizan con compuestos de la Fórmula R²-H, en la que R² representa un compuesto amino dado el caso sustituido, hasta dar compuestos de la Fórmula general (VIII). Los mismos entonces en otra etapa se convierten con hidrazina hidrato en condiciones convencionales en la hidrazina de la Fórmula general (IX) [véase, por ejemplo: Chesterfield et al, Journal of the Chemical Society, 1955, 3478-3481], que a continuación mediante reacción con aldehídos de la Fórmula general R⁶-(C=O)-R⁷, se hace reaccionar de acuerdo con el esquema de reacción siguiente hasta dar las correspondientes hidrazonas de la Fórmula general (X) [véase, por ejemplo: Claesen, Bulletin des Societes Chimiques Belges, 68, 1959, 47-57; L. F. Kuyper, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 4, 1996, 593-602]. A este respecto en principio también es posible hacer reaccionar compuestos de la Fórmula (VIII') solo con hidrazina-hidrato y aldehídos hasta dar las correspondientes hidrazonas y llevar a cabo a continuación la derivatización con el compuesto R²-E. En el siguiente esquema de reacción, E se refiere a un grupo saliente adecuado, tal como se ha definido previamente, que posibilita la sustitución de Cl por R² o R³, y R⁶ y R⁷ son iguales o distintos y se seleccionan de:

45

- hidrógeno,
- alquilo dado el caso sustituido,
- alquenilo dado el caso sustituido,
- alquinilo dado el caso sustituido,
- 5 - arilo dado el caso sustituido o
- heterociclilo dado el caso sustituido.



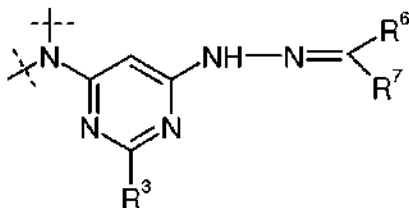
10 (La notación



15 significa aquí y en lo sucesivo que el átomo de nitrógeno presenta sustituyentes que presentan los significados tal como se ha definido para la invención. Básicamente, en todo el marco de la invención en el caso de que $\text{R}^2 = \text{R}^3$ se puede realizar la reacción hasta dar el compuesto objetivo correspondiente con R^2 y R^3 también en una etapa. (Véase, por ejemplo, las correspondientes etapas en las rutas 1, 2, 3 de los ejemplos de preparación 105 a 112)).

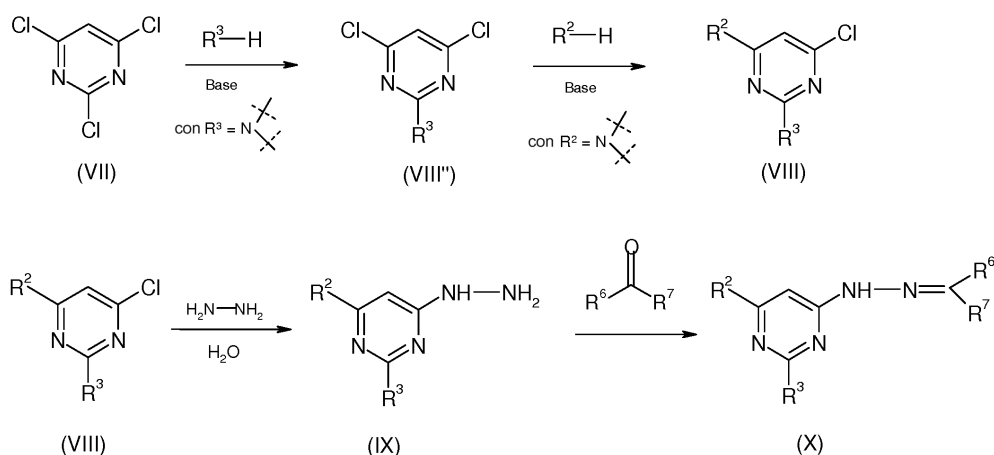
20 Los compuestos (X) obtenibles de este modo se corresponden con compuestos de acuerdo con la invención de la Fórmula (I), en la que X tiene el significado C con $\text{R}^1 = \text{H}$, R^2 significa en particular un grupo amino dado el caso sustituido, R^3 presenta uno de los significados de acuerdo con la invención que se han mencionado anteriormente y en la que uno de los sustituyentes R^4 o R^5 es hidrógeno y el respectivo otro sustituyente un amino dado el caso sustituido, seleccionado del grupo de aquellos que junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo hidrazona dado el caso sustituido:

25



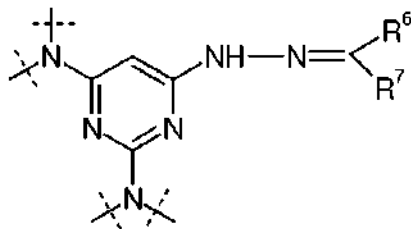
30 Según esta vía de síntesis descrita se pueden obtener en particular también los compuestos de acuerdo con la invención de acuerdo con los ejemplos 6 y 8.

35 Para obtener compuestos de acuerdo con la invención en los que además también R^3 significa un grupo amino dado el caso sustituido, la reacción del compuesto de la Fórmula (VII) se realiza de acuerdo con el anterior esquema de síntesis en condiciones conocidas por el experto [véase, por ejemplo: T. J. Delia, Journal of Heterocyclic Chemistry, 36, 1999, 1259-1262] mediante compuestos de la Fórmula $\text{R}^3\text{-H}$, en la que R^3 representa un compuesto amino dado el caso sustituido hasta dar compuestos de la Fórmula general (VIII'), así como derivatización posterior con $\text{R}^2\text{-E}$, tal como se ha definido anteriormente y reacción hasta dar los correspondientes compuestos de hidrazona, tal como se ha representado anteriormente.



En la misma en el compuesto (X) tanto el sustituyente R^2 como el sustituyente R^3 están unidos respectivamente a través de un átomo de nitrógeno al anillo de pirimidina:

5



Según esta vía de síntesis se pueden obtener en particular también los compuestos de acuerdo con la invención de acuerdo con los ejemplos 5 y 7.

10

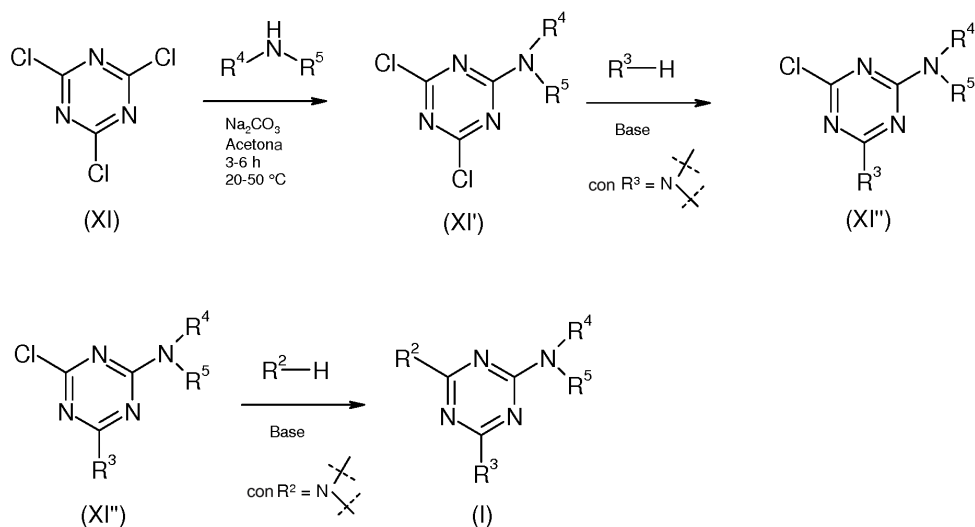
Además, con la siguiente vía de síntesis hay a disposición un procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con la invención de la Fórmula general (I), en la que X se refiere a N y en la que los sustituyentes R^2 y R^3 significan compuestos amino dado el caso sustituidos o compuestos heterocíclico dado el caso sustituidos que están unidos a través de un heteroátomo de nitrógeno.

15

El punto de partida para la síntesis de compuestos de este tipo de la Fórmula (I) lo forma la 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina disponible en el mercado de la Fórmula (XI) que se puede hacer reaccionar a través de los procedimientos descritos conocidos por el experto.

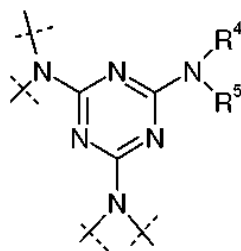
20 A este respecto, al comienzo la triazina (XI) disponible en el mercado se hace reaccionar en condiciones de reacción básicas con amina de la Fórmula general R^4-NH-R^5 , según los métodos convencionales conocidos por el experto [véase, por ejemplo: K. A. Kolmakov, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 45, 2008, 533-539] hasta dar el compuesto de la Fórmula general (XI'). La aminotriazina (XI') obtenida de este modo se puede hacer reaccionar entonces de forma análoga con otras aminas R^3-H y R^2-H en condiciones de reacción básicas a través de diaminotriazina (XI'') hasta dar el compuesto objetivo de la Fórmula general (I) [véase, por ejemplo: H. E. Birkett, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 41, 2003, 324-336; J. P. Mathias, *JACS*, 116, 1994, 4326-4340].

25



En la misma, en el compuesto (I) tanto el sustituyente R^2 como el sustituyente R^3 están unidos respectivamente a través de un átomo de nitrógeno al anillo de triazina en el sentido de la Fórmula general:

5

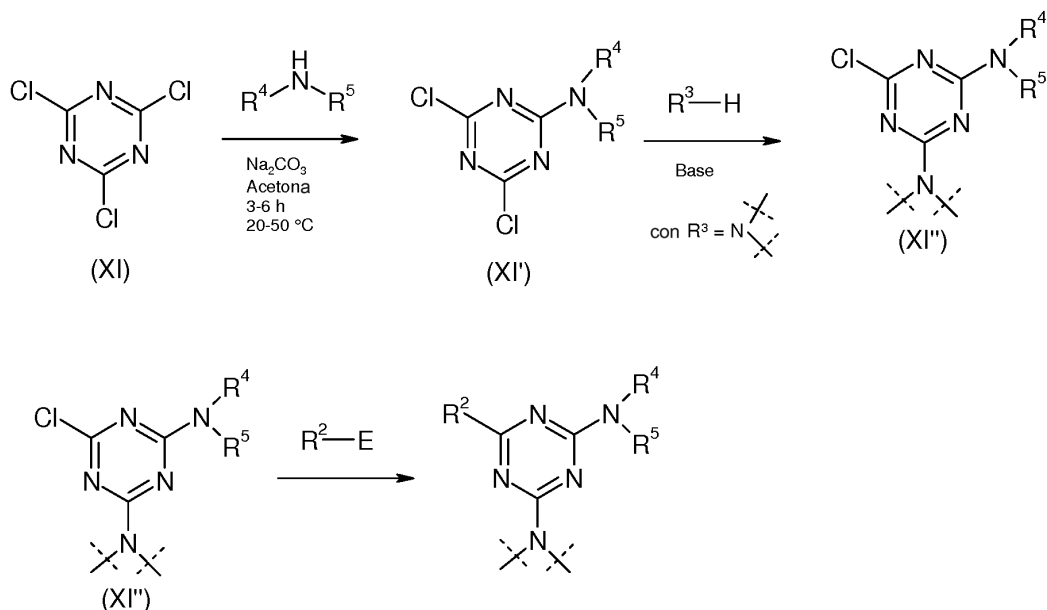


Según esta vía de síntesis se pueden obtener en particular también los compuestos de acuerdo con la invención de acuerdo con los ejemplos 9, 10, 11 y 12. (Véase por ejemplo, también las correspondientes etapas en las rutas 1 a 5 en los ejemplos de preparación 113 a 117).

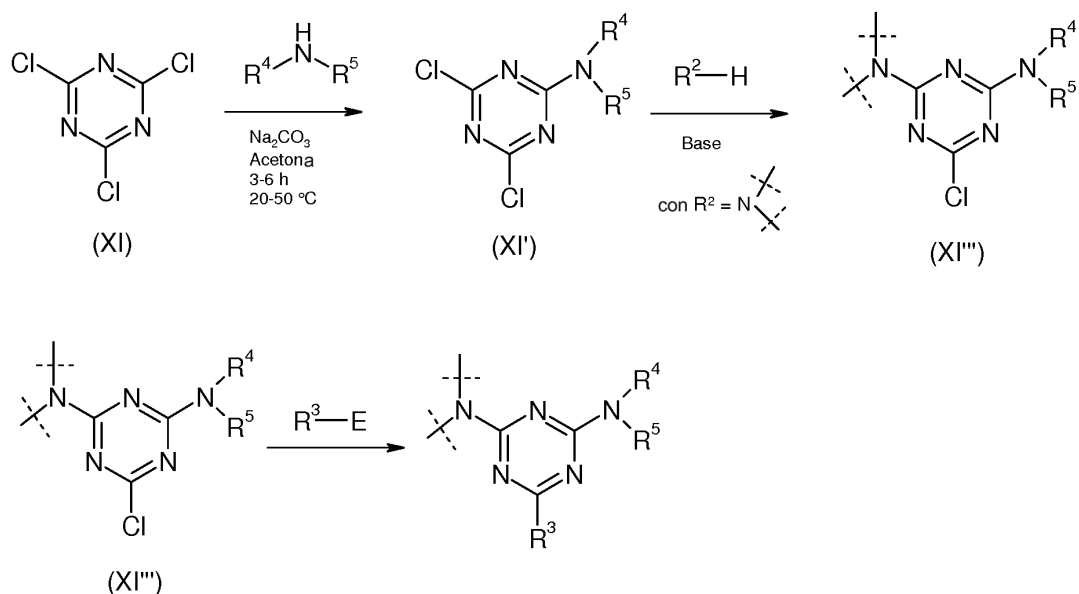
10

Para obtener compuestos de triazina correspondientes en los que R^2 o R^3 presenta otro significado del mencionado anteriormente para R^2 y R^3 de un compuesto amino dado el caso sustituido, las correspondientes diaminotriazinas (XI'') o (XI''') se pueden hacer reaccionar también con otros nucleófilos hasta dar el compuesto (I) [véase, por ejemplo: P. A. Belyakoy, Russian Chemical Bulletin, 54, 2005, 2441-2451]:

15



en la que R² tiene uno de los significados de acuerdo con la invención anteriores y en la que E es un grupo saliente adecuado, tal como se ha definido previamente, o:



5 en la que R³ tiene uno de los significados de acuerdo con la invención anteriores y en la que E es un grupo saliente adecuado, tal como se ha definido previamente.

10 En el marco de la invención, en el caso de los compuestos R-E, tal como en particular R³-E y R²-E, se trata de aquellos en los que R² y R³ presentan los significados tal como se ha definido anteriormente y en los que E es un grupo saliente adecuado que es adecuado en particular para sustituir el átomo de cloro en el correspondiente cuerpo de base de triazinilo o pirimidina mediante el grupo R, tal como se ha definido previamente.

15 Las vías de reacción representadas en el presente documento representan tipos de reacción en sí conocidos que se pueden llevar a cabo de forma en sí conocida. Mediante reacción con una base o un ácido farmacéuticamente compatible se obtienen las correspondientes sales.

20 La reacción de los distintos equivalentes de reacción se puede llevar a cabo en distintos disolventes y en este aspecto no está sometida a ninguna limitación particular. Por tanto, son ejemplos correspondientes de disolventes adecuados agua, etanol, acetona, dicloroetano, diclorometano, dimetoxietano diglima, acetonitrilo, butironitrilo, THF, dioxano, acetato de etilo, acetato de butilo, dimetilacetamida, tolueno y clorobenceno. Además, es posible llevar a cabo la reacción en una mezcla esencialmente homogénea de agua y disolventes, en caso de que el disolvente orgánico sea miscible con agua.

25 La reacción de acuerdo con la invención de los equivalentes de reacción se lleva a cabo, por ejemplo, a temperatura ambiente. Sin embargo, se pueden aplicar también temperaturas por encima de la temperatura ambiente, por ejemplo, hasta 70 °C, y temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, por ejemplo, hasta -20 °C o menos.

30 El valor de pH al cual se lleva a cabo la reacción de acuerdo con la invención de los equivalentes de reacción, en particular, la sustitución de R² y R³, se ajusta de forma adecuada.

35 El ajuste el valor del pH en particular en la sustitución de R² y R³ así como en la aminación con R⁴-NH-R⁵ se realiza, preferentemente, mediante adición de una base. Como bases se pueden usar bases tanto orgánicas como inorgánicas. Preferentemente se usan bases inorgánicas tales como, por ejemplo, LiOH, NaOH, KOH, Ca(OH)₂, Ba(OH)₂, Li₂CO₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, NaHCO₃, o bases orgánicas, tales como aminas (tales como, por ejemplo preferentemente, trietilamina, dietilisopropilamina), Bu₄NOH, piperidina, morfolina, alquilpiridina. De forma particularmente preferente se usan bases inorgánicas, de forma muy particularmente preferente Na₂CO₃, LiOH, NaOH y KOH.

40 El ajuste del valor del pH se puede realizar, dado el caso, también mediante ácidos, tal como en particular en la ciclación hasta pirimidineonas. Como ácidos se pueden usar ácidos tanto orgánicos como inorgánicos. Preferentemente se usan ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, HCl, HBr, HF, H₂SO₄, H₃PO₄ o ácidos orgánicos, tales como CF₃COOH, CH₃COOH, ácido *p*-toluenosulfónico, así como sus sales. De forma particularmente preferente se usan ácidos inorgánicos, tales como HCl y H₂SO₄ así como ácidos orgánicos, tales como ácido trifluoroacético (CF₃COOH), anhídrido de ácido trifluoroacético (Tf₂O) y ácido acético (CH₃COOH) o su

45

sal sódica (EtONa).

Un experto en este caso está en disposición de seleccionar para la correspondiente vía de síntesis el disolvente más adecuado y las condiciones de reacción óptimas, en particular en relación con temperatura, valor de pH, catalizador y disolvente.

Los inventores hallaron, sorprendentemente, que los compuestos que son objeto de la presente invención y que se representan por la Fórmula estructural general (I'), muestran un efecto como antagonista de hepcidina y, por tanto, son adecuados para el uso como fármaco para el tratamiento de enfermedades mediadas por hepcidina y los síntomas que esto conlleva o asociados a esto. En particular, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados en la aplicación para el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro, en particular para el tratamiento de enfermedades por déficit de hierro y/o anemias, en particular en ACD y AI.

Los fármacos que contienen los compuestos de la Fórmula estructural general (I') a este respecto son adecuados para el empleo en medicina humana y veterinaria.

Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes que padecen síntomas de una anemia por déficit de hierro, tales como, por ejemplo: fatiga, apatía, falta de concentración, escasa eficiencia cognitiva, dificultades para encontrar las palabras correctas, falta de memoria, palidez no natural, irritabilidad, aceleración de la frecuencia cardíaca (taquicardia), lengua herida o inflamada, bazo aumentado, antojos (pica), dolores de cabeza, falta de apetito, mayor tendencia a infección, ánimos depresivos o una ACD o AI.

Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la producción de un medicamento para el tratamiento de pacientes que padecen síntomas de una anemia por déficit de hierro.

La administración se puede realizar a lo largo de un periodo de tiempo de varios meses hasta una mejora del estado de hierro, reflejado, por ejemplo, por el valor de hemoglobina, la saturación de transferrina o el valor de ferritina de los pacientes o hasta la mejora deseada de una alteración del estado de salud causada por anemia por déficit de hierro o por ACD o AI.

La preparación de acuerdo la invención puede ser ingerida por niños, adolescentes y adultos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar además también en combinación con otros principios activos o fármacos conocidos en el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro y/o con principios activos o fármacos que se administran de forma concomitante con agentes para el tratamiento de enfermedades que están asociadas a alteraciones del metabolismo del hierro, en particular a déficit de hierro y/o anemias. Los ejemplos de tales agentes que se pueden aplicar en combinación para el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro y otras enfermedades asociadas a déficit de hierro y/o anemias pueden comprender, por ejemplo, compuestos que contienen hierro tales como, por ejemplo, sales de hierro, compuestos de complejo de hierro-hidrato de carbono, tales como compuestos de complejo de hierro-maltosa o hierro-dextrina, vitamina D y/o derivados de los mismos.

Los compuestos aplicados en combinación con los compuestos de acuerdo con la invención a este respecto se pueden administrar tanto por vía oral como parenteral o la administración de los compuestos de acuerdo con la invención y los compuestos aplicados en combinación se puede realizar mediante combinación de las posibilidades mencionadas de administración.

Los compuestos de acuerdo con la invención así como las combinaciones que se han mencionado anteriormente de los compuestos de acuerdo con la invención con otros principio activos o fármacos se pueden usar en el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro tales como, en particular, enfermedades por déficit de hierro y/o anemias, en particular anemias en cáncer, anemia desencadenada por quimioterapia, anemia desencadenada por inflamación (AI), anemias en insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; congestive heart failure), anemia en insuficiencia renal crónica estadio 3-5 (CKD 3-5; chronic kidney diseases stage 3-5), anemia desencadenada por inflamación crónica (ACD), anemia en artritis reumatoide (RA; rheumatoid arthritis), anemia en lupus eritematoso sistémico (SLE; systemic lupus erythematosus) y anemia en enfermedades intestinales inflamatorias (IBD; inflammatory bowel diseases) o usarse para la preparación de medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades.

Los compuestos de acuerdo con la invención así como las combinaciones que se han mencionado anteriormente de los compuestos de acuerdo con la invención con otros principios activos o fármacos se pueden usar en particular para la preparación de medicamentos para el tratamiento de anemia por déficit de hierro, tal como anemias por déficit de hierro en embarazadas, la anemia latente por déficit de hierro en niños y adolescentes, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de anomalías gastrointestinales, la anemia por déficit de hierro como consecuencia de pérdidas de sangre, tal como por hemorragias gastrointestinales (por ejemplo, como consecuencia de úlceras, carcinomas, hemorroides, alteraciones inflamatorias, ingestión de ácido acetilsalicílico), menstruación, lesiones, anemia por déficit de hierro como consecuencia de psilosis (esprue), anemia por déficit de hierro como

consecuencia de ingestión reducida de hierro en la alimentación, en particular en niños y adolescentes que comen de forma selectiva, debilidad inmunitaria causada por anemia por déficit de hierro, alteración de las capacidades cognitivas causada por anemia por déficit de hierro, síndrome de piernas inquietas.

- 5 La aplicación de acuerdo con la invención conduce a una mejora de los valores de hierro, hemoglobina, ferritina y transferrina que, en particular en adolescentes y niños, pero también en adultos, va a asociada a una mejora en pruebas de memoria a corto plazo (STM), en la prueba de memoria a largo plazo (LTM), en el ensayo de las matrices progresivas según Raven, en la escala de inteligencia de adultos de Welscher (WAIS) y/o en el coeficiente emocional (Baron EQ-i, ensayo YV; versión juvenil), o a una mejora del nivel de neutrófilos, del nivel de anticuerpos
10 y/o de la función de los linfocitos.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios de los compuestos de acuerdo con la invención según la Formula (I) así como dado el caso uno o varios compuestos farmacéuticamente eficaces adicionales así como dado el caso uno o varios vehículos y/o coadyuvantes y/o
15 disolventes farmacológicamente compatibles.

A este respecto se trata de vehículos, coadyuvantes o disolventes farmacéuticos habituales. Las composiciones farmacéuticas adecuadas son adecuadas, por ejemplo, para la administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intravaginal, intrabucal, percutánea, subcutánea, mucocutánea, oral, rectal, transdérmica, tópica, intradérmica, intragástrica o intracutánea y se encuentran, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos resistentes a jugos gástricos, comprimidos con cubierta pelicular, comprimidos en capas, formulaciones retardadas para la administración oral, subcutánea o cutánea (en particular como parches), formulaciones de liberación prolongada, grajeas, pesarios, geles, pomadas, jarabe, gránulos, supositorios, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposomales, cápsulas, cápsulas resistentes a
20 jugos gástricos, polvos, polvos para inhalación, formulaciones microcristalinas, pulverizadores para inhalación, polvos finos, gotas, gotas nasales, pulverizadores nasales, aerosoles, ampollas, soluciones, jugos, suspensiones, soluciones para infusión o soluciones para inyección, etc. Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención así como las composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos se administran por vía oral y/o parenteral, en particular por vía intravenosa.
30

Para esto, los compuestos de acuerdo con la invención preferentemente se encuentran en composiciones farmacéuticas en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos resistentes a jugos gástricos, comprimidos con cubierta pelicular, comprimidos en capas, formulaciones retardadas para la administración oral, formulaciones de liberación prolongada, grajeas, granulados, emulsiones, dispersiones, microcápsulas, microformulaciones, nanoformulaciones, formulaciones liposomales, cápsulas, cápsulas resistentes a jugos gástricos, polvos, formulaciones microcristalinas, polvos finos, gotas, ampollas, soluciones, suspensiones, soluciones para infusión o
35 soluciones para inyección.

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en una composición farmacéutica que puede contener distintos materiales de soporte y/o auxiliares orgánicos o inorgánicos, tal como se usan habitualmente para fines farmacéuticos, en particular para formulaciones de fármaco sólidas tales como, por ejemplo, excipientes (tales como sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato de calcio, carbonato de calcio), aglutinantes (tales como celulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polipropilpirrolidona, gelatinas, goma arábica, polietilenglicol, sacarosa, almidón), disgregantes (tales como almidón, almidón hidrolizado, carboximetilcelulosa, sal de calcio de carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, glicol almidón de sodio, bicarbonato sódico, fosfato de calcio, citrato de calcio), deslizantes o lubricantes (tales como estearato de magnesio, talco, laurilsulfato sódico), un saporífero (tal como ácido cítrico, mentol, glicina, polvo de naranja), conservantes (tales como benzoato sódico, bisulfito sódico, metilparabeno, propilparabeno), estabilizantes (tales como ácido cítrico, citrato sódico, ácido acético y ácidos multicarboxílicos de la serie Titriplex tales como, por ejemplo, ácido dietilentriaminpentaacético (DTPA), agentes de suspensión (tales como metilcelulosa, pílvinilpirrolidona, estearato de aluminio), dispersantes, diluyentes (tales como agua, disolventes orgánicos), cera de abeja, manteca de cacao, polietilenglicol, vaselina blanca, etc.
40
45
50

Las formulaciones de fármaco líquidas tales como soluciones, suspensiones y geles habitualmente contienen un soporte líquido, tal como agua y/o disolventes orgánicos farmacéuticamente compatibles. Además, tales formulaciones líquidas pueden contener también agentes de ajuste del pH, emulsionantes o agentes de dispersión, agentes tamponadores, conservantes, humectantes, gelificantes (por ejemplo, metilcelulosa), colorantes y/o aromas. Las composiciones pueden ser isotónicas, es decir, pueden tener la misma presión osmótica que la sangre. La isotonía de la composición se puede ajustar mediante el uso de cloruro sódico u otros agentes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, dextrosa, maltosa, ácido bórico, tartrato sódico, propilenglicol u otras sustancias solubles inorgánicas u orgánicas. La viscosidad de las composiciones líquidas se puede ajustar mediante el uso de un espesante farmacéuticamente aceptable tal como metilcelulosa. Otros espesantes adecuados comprenden, por ejemplo, xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferente de espesante dependerá del agente seleccionado. Se pueden usar conservantes farmacéuticamente aceptables para aumentar la durabilidad de las composiciones líquidas. Puede ser adecuado alcohol bencílico, a pesar de que se
55
60
65 pueden usar del mismo modo una pluralidad de conservantes incluyendo, por ejemplo, parabeno, timerosal, clorobutanol o cloruro de benzalconio.

El principio activo se puede administrar, por ejemplo, con una monodosis de 0,001 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal por ejemplo hasta de 1 a 4 veces por día. Sin embargo, la dosificación se puede aumentar o reducir en función de la edad, el peso, el estado del paciente, la gravedad de la enfermedad o el tipo de la administración.

- 5 Una forma de realización preferente se refiere al uso de los compuestos de acuerdo con la invención, así como las composiciones de acuerdo con la invención que contienen los compuestos de acuerdo con la invención, así como las preparaciones de combinación de acuerdo con la invención que contienen los compuestos y las composiciones de acuerdo con la invención para la producción de un fármaco para la administración oral o parenteral.
- 10 La invención se aclara más detalladamente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos representan meramente ilustraciones y el experto está en disposición de ampliar los ejemplos específicos a otros compuestos reivindicados.

Ejemplos

15 ENSAYOS DE EFECTO FARMACOLÓGICO:

Se usaron los siguientes materiales:

| Reactivos | N.º de lote | Comentario |
|----------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------|
| MDCK-FPN-HaloTag clon 7 | | |
| Hepcidina 100 µM solución madre en agua | Lote n.º 571007 | Peptides International |
| ligando HaloTag®TMR | Lote n.º 257780 | Promega, cat. n.º G8251 |
| formador de imágenes de placa confocal Opera | | PerkinElmer |
| placas de soporte 384 celdas Perkin Elmer | | Cat. n.º 6007430 |
| Paraformaldehído | Lote n.º 080416 | Electron Microscopy Sciences cat. n.º 15710-S |
| Draq5 | | Biostatus, cat n.º: DR51000 |

- 20 El efecto antagonista de hepcidina de los compuestos de pirimidina y triazina de la presente invención se determinó mediante el "Ensayo de Internalización de Ferroportina" descrito a continuación.

Principio del "Ensayo de Internalización de Ferroportina"

- 25 Se identificaron compuestos orgánicos con reducido peso molecular que contrarrestan los efectos biológicos de la hepcidina en su receptor, el exportador de hierro ferroportina (Fpn), basándose en su capacidad de inhibir la internalización inducida por hepcidina de Fpn en células vivas. Con este fin se creó una línea celular estable (Madin-Darby Canine Kidney, MDCK) que expresa ferroportina humana de forma constitutiva que en su extremo C está fusionada de forma recombinante con una proteína indicadora fluorescente (HaloTag®, Promega Corp.) Se siguió la
- 30 internalización de Fpn al marcarse estas células con ligandos fluorescentes (HaloTag®-TMR, tetra-metilrodamina) que se unen covalentemente al gen indicador HaloTag fusionado con la Fpn. La formación de imágenes con microscopía de fluorescencia confocal mostró una localización en la superficie celular de Fpn con ausencia de hepcidina y la ausencia de tinción superficial de Fpn con presencia de hepcidina. Se usaron algoritmos de análisis de imágenes optimizados para el registro de la superficie celular y para la cuantificación de la correspondiente
- 35 fluorescencia de membrana asociada a la proteína de fusión Fpn-HaloTag. Este ensayo permite un análisis basado en imágenes cuantitativo para valorar rápidamente compuestos que pueden bloquear la internalización inducida por hepcidina de Fpn. Este ensayo es un homólogo *in vitro* directo del mecanismo de acción *in vivo* propuesto para candidatos de fármacos y, por tanto, es adecuado como un ensayo inicial con un alto rendimiento para la
- 40 identificación de compuestos que contrarrestan el efecto de hepcidina en su receptor ferroportina.

Desarrollo detallado del ensayo

- Se inocularon 7500 células por pocillo (MDCK-FPN-HaloTag) por pocillo en 50 µl de medio DMEM (medio Eagle modificado por Dulbecco con el 10 % de suero fetal bovino (fetal bovine serum, FBS) que contenía el 1 % de penicilina, 1 % de estreptomycin y 450 µg/ml de G-41 8) en placas de microtitulación con 384 pocillos (384 Cell carrier plates, Perkin Elmer, cat. n.º 6007430), seguido de una incubación durante una noche a 37 °C/5 % de CO₂.
- El volumen del medio se redujo a 10 µl y se añadieron 10 µl de ligando HaloTag-TMR 5 µM (Promega, cat., n.º G 8251) en medio DMEM para teñir la proteína de fusión Fpn-HaloTag.
- 15 min de incubación a 37 °C/5 % de CO₂
- Se retiró el ligando HaloTag-TMR y las células se lavaron con medio DMEM fresco y el volumen se redujo a 20 µl

de medio DMEM.

- Por pocillo se añadieron 3 µl de una solución del compuesto de ensayo (DMSO disuelto) (10 µl de volumen final).
- Se añadieron 7 µl de hepcidina 43 µM (Peptides International, cat. n.º PLP-4392-s, solución madre 100 µM diluida en agua en medio DMEM) por pocillo hasta una concentración final de hepcidina de 100 nM.
- 5 • Las células se incubaron durante una noche a 37 °C/5 % de CO₂.
- Las células se fijaron al añadirse paraformaldehído (PFA, Electron Microscopy Sciences, cat. n.º 1 571 0-S) directamente a las células hasta una concentración final del 4 %, seguido de una incubación de 15-20 minutos a temperatura ambiente.
- La solución de PFA se retiró y las células se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato), permaneciendo respectivamente 30 µl en la placa.
- 10 • Se añadieron 20 µl de DraQ5 (Biostatus, cat. n.º DR 51000) hasta una concentración final de 2,5 µM para teñir los núcleos celulares y las placas se sellaron con un sellado de placas de lámina.
- Las placas se analizaron con el formador de imágenes de placa Opera (Opera Confocal Plate Imager, Perkin Elmer) con 7 imágenes por pocillo; 440 ms de tiempo de exposición por imagen, altura focal 1 µM.

15 Análisis de datos

- Se usaron algoritmos optimizados para el análisis de las imágenes para el registro y la cuantificación de la fluorescencia asociada a la superficie celular como medida de la localización en superficie celular de Fpn-HaloTag.
- 20 • La indicación definitiva se correspondía con la parte porcentual de células que mostraron fluorescencia de membrana: los pocillos tratados con hepcidina 100 nM dieron los valores más bajos (indicación de control negativo = 0 % inhibición de la internalización de Fpn) y los pocillos que no se trataron con hepcidina dieron la máxima parte porcentual de células con fluorescencia de membrana (indicación de control positivo 100 % de inhibición de la internalización de Fpn)
- 25 • En cada placa se usó el valor de la mediana de los 6 valores de control positivos y los 6 negativos para calcular la inhibición porcentual de los compuestos que se ensayaron de acuerdo con la siguiente fórmula:

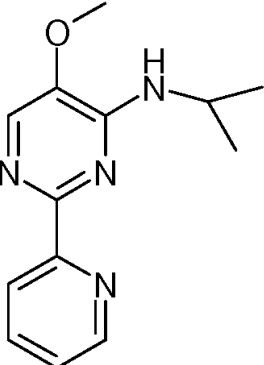
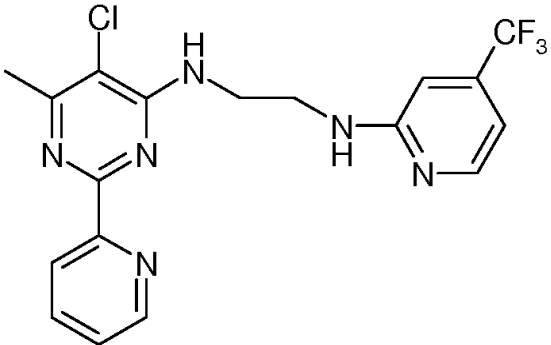
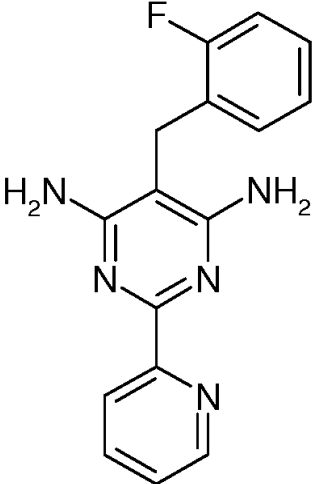
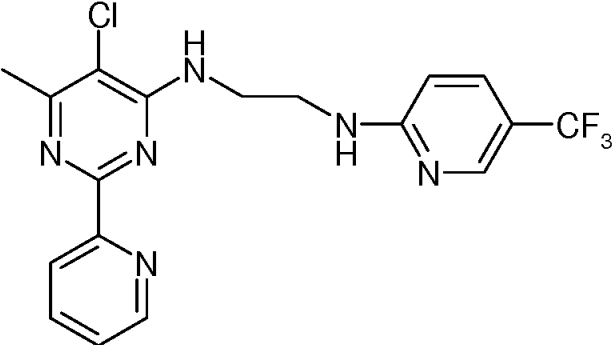
$$I = 100 \times \frac{R_{neg} - R_{compuesto}}{R_{neg} - R_{pos}}$$

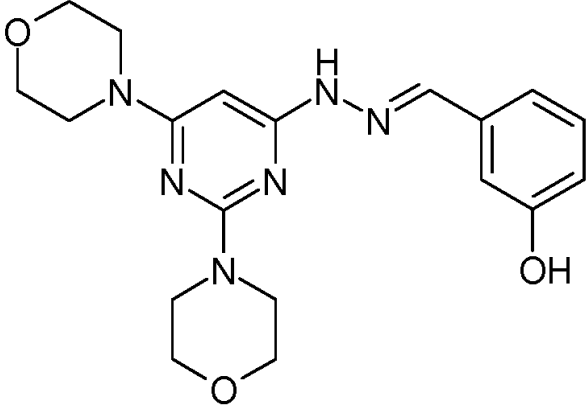
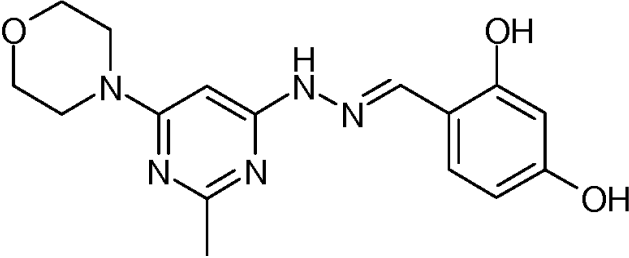
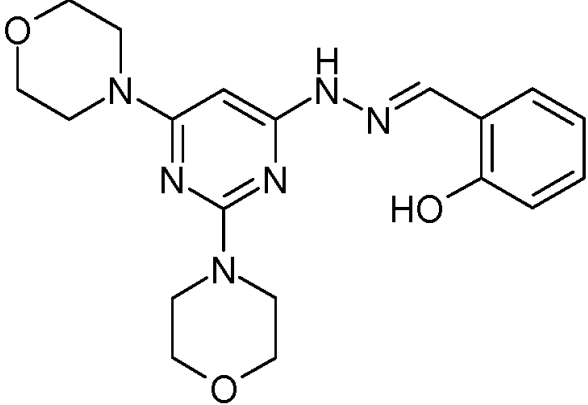
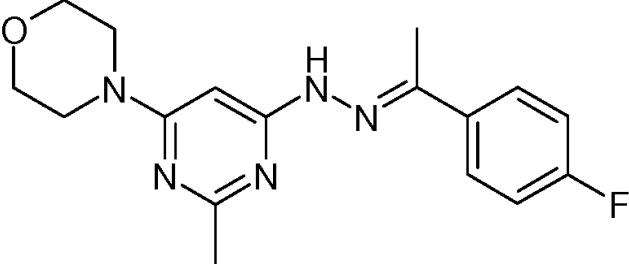
30 con:

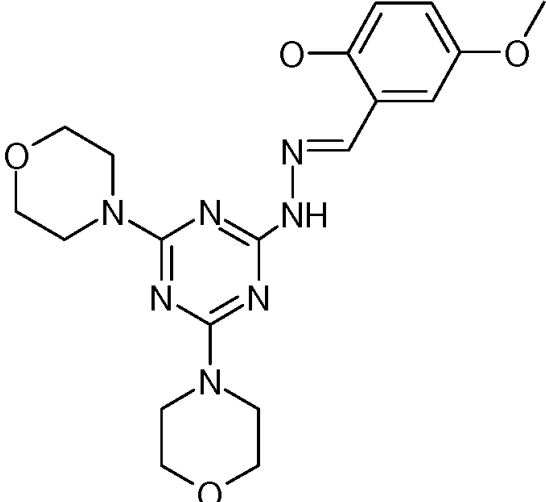
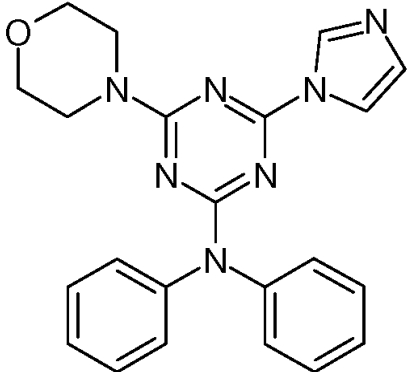
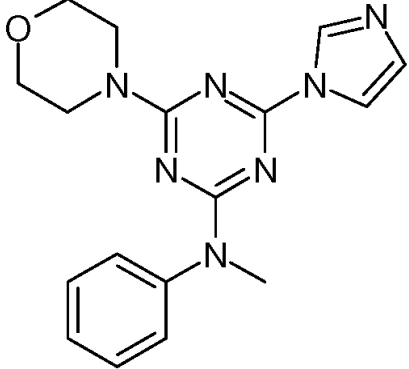
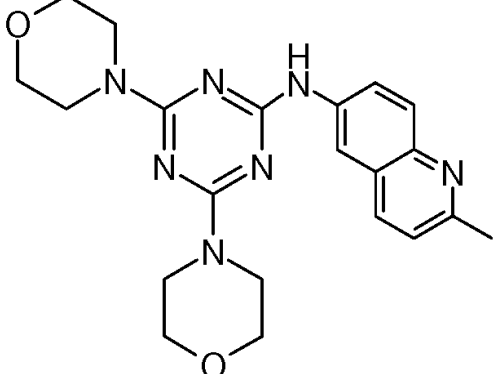
- 35 R_{pos} valor de indicación de control positivo (mediana)
- R_{neg} valor de indicación de control negativo (mediana)
- $R_{compuesto}$ valor de indicación del compuesto examinado
- I inhibición porcentual del respectivo compuesto

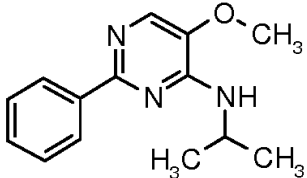
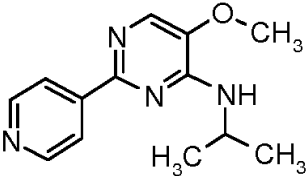
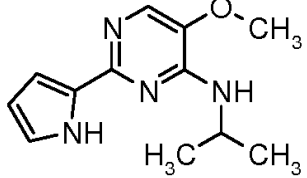
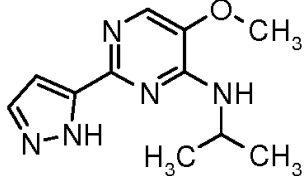
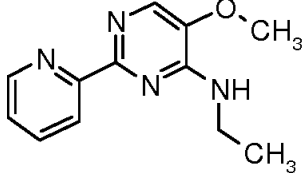
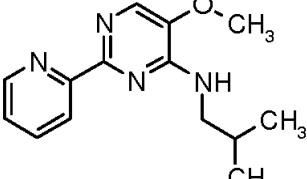
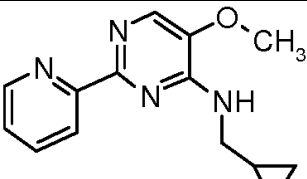
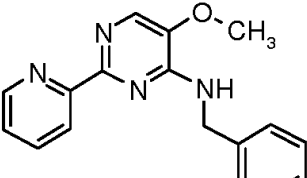
- En ensayos de dosis-efecto se ensayaron series de dilución (11 concentraciones, etapas de dilución 1:2) de los compuestos (intervalo de concentración de 0,04 a 40 µM) y se usaron valores de señal normalizados de ensayos replicados (como promedio seis titulaciones en placas independientes) para la adaptación de la curva según un modelo robusto de dosis-efecto convencional con cuatro parámetros (asíntota inferior, asíntota superior, CI50, pendiente).

45 Se obtuvieron los siguientes resultados para los ejemplos:

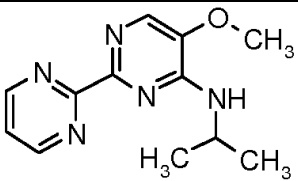
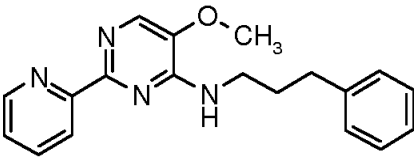
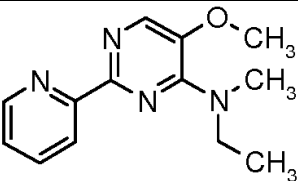
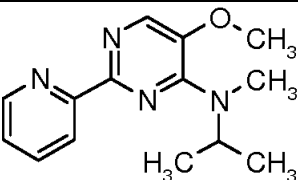
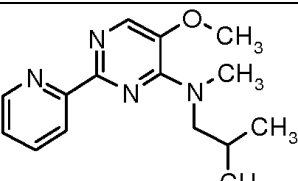
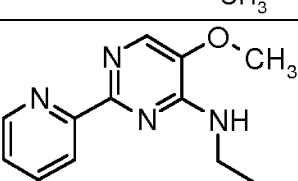
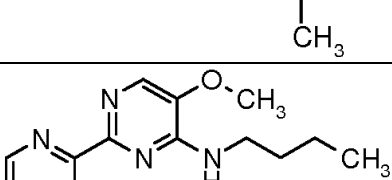
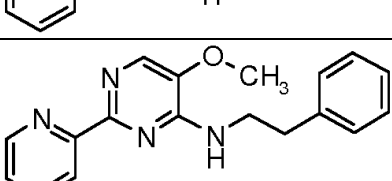
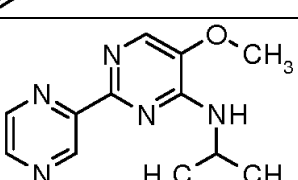
| Ejemplo | Compuesto | CI50 [μ M] | I [%] (inhibición mediana [%] con concentración de sustancia 10 μ M) |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| n.º 1 |  | < 50 | > 50 |
| n.º 2 |  | > 40 | < 50 |
| n.º 3 |  | > 40 | < 50 |
| n.º 4 |  | > 40 | < 50 |

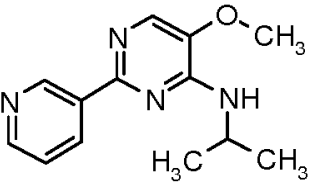
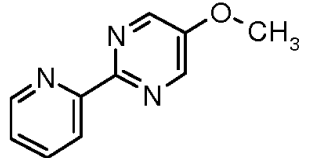
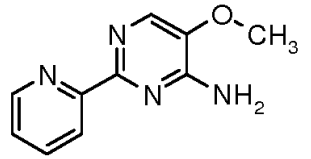
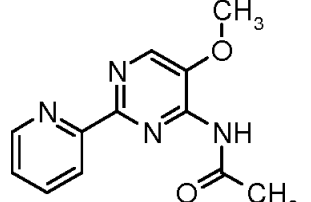
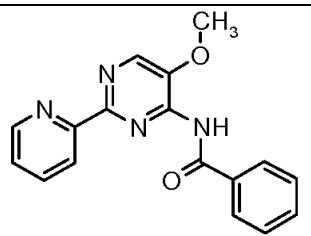
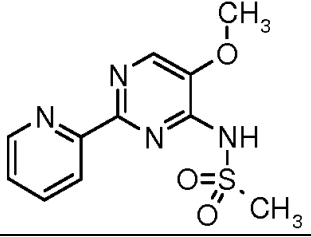
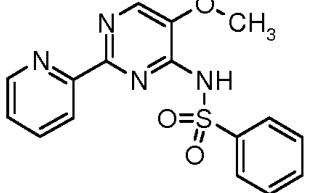
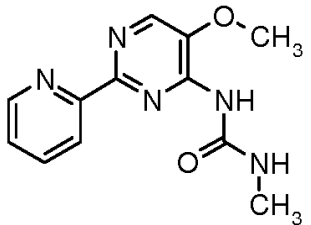
| | | | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| n.º 5 |  | > 40 | > 50 |
| n.º 6 |  | > 40 | > 50 |
| n.º 7 |  | < 50 | > 50 |
| n.º 8 |  | > 40 | < 50 |

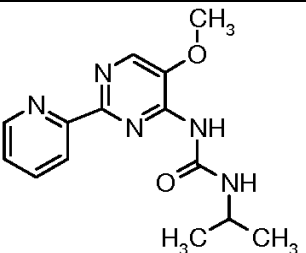
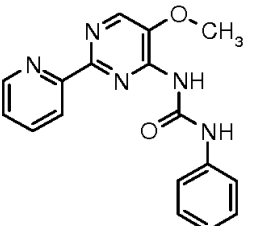
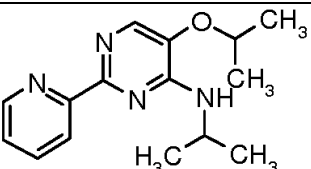
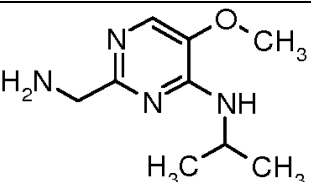
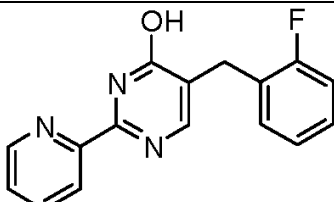
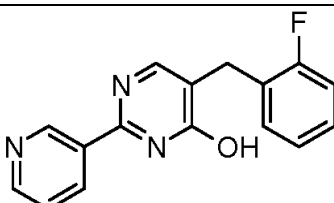
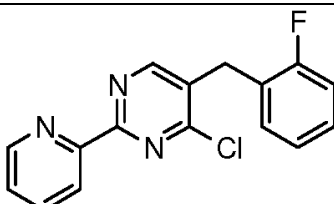
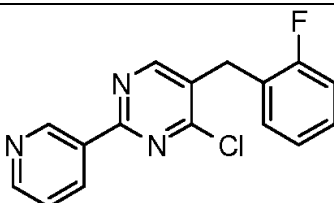
| | | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|
| n.º 9 |  | < 50 | > 50 |
| n.º 10 |  | < 50 | > 50 |
| n.º 11 |  | < 50 | < 50 |
| n.º 12 |  | < 50 | < 50 |

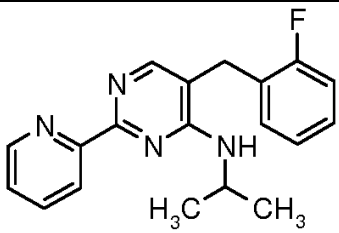
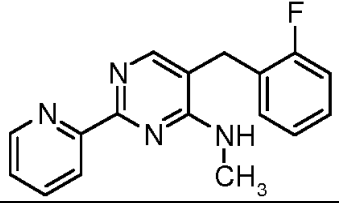
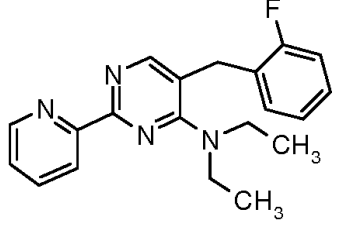
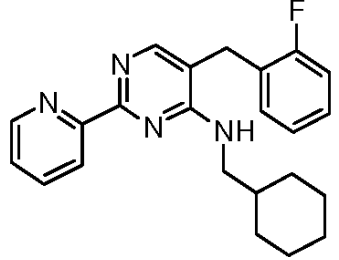
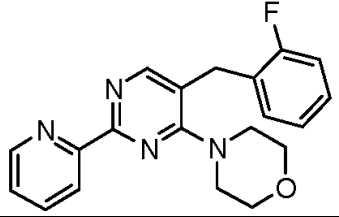
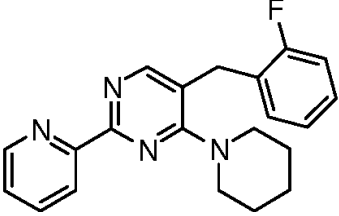
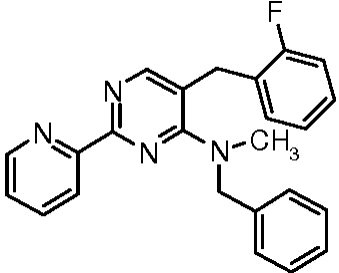
| Ejemplo | Compuesto | CI50 [μ M] |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| n.º 13 |  | > 50 |
| n.º 14 |  | > 50 |
| n.º 15 |  | > 50 |
| n.º 16 |  | > 50 |
| n.º 17 |  | < 50 |
| n.º 18 |  | < 50 |
| n.º 19 |  | < 50 |
| n.º 20 |  | < 50 |

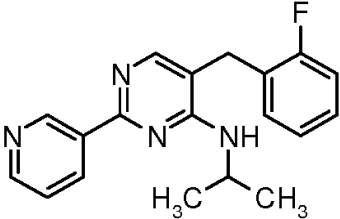
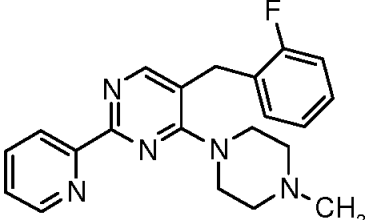
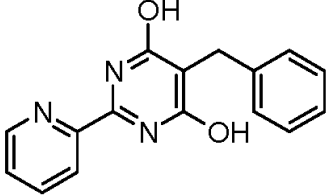
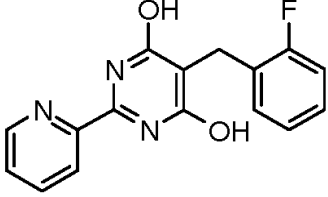
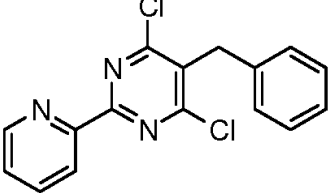
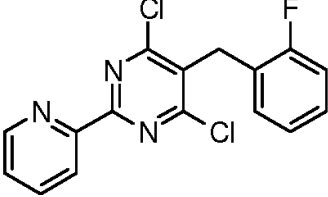
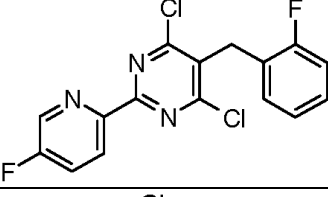
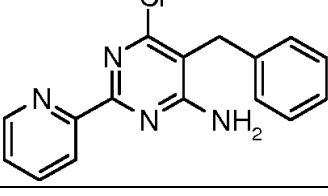
| | | |
|--------|--|------|
| n.º 21 | | < 50 |
| n.º 22 | | < 50 |
| n.º 23 | | > 50 |
| n.º 24 | | |
| n.º 25 | | > 50 |
| n.º 26 | | < 50 |
| n.º 27 | | < 50 |
| n.º 28 | | > 50 |
| n.º 29 | | > 50 |

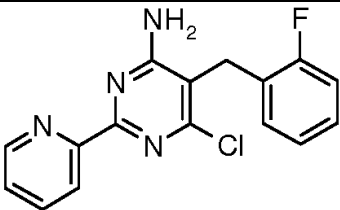
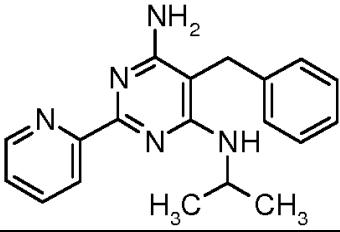
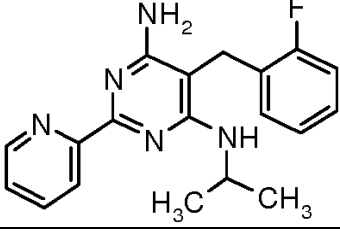
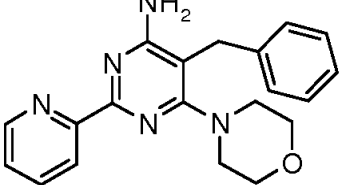
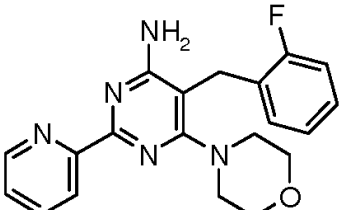
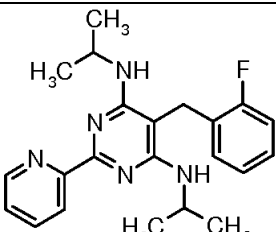
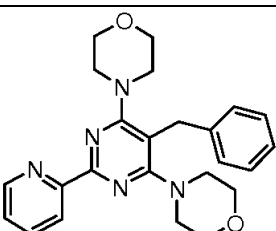
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| n.º 30 |  | > 50 |
| n.º 31 |  | > 50 |
| n.º 32 |  | < 50 |
| n.º 33 |  | > 50 |
| n.º 34 |  | > 50 |
| n.º 35 |  | < 50 |
| n.º 36 |  | < 50 |
| n.º 37 |  | < 50 |
| n.º 38 |  | > 50 |

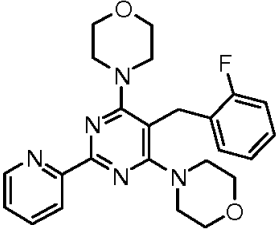
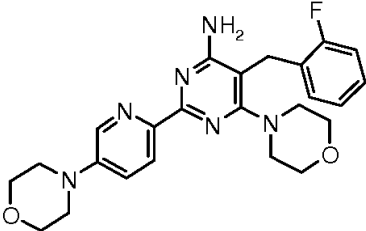
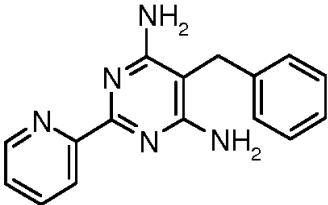
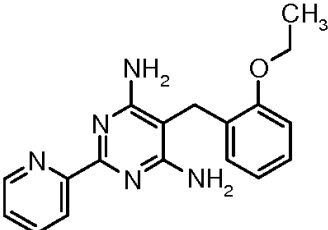
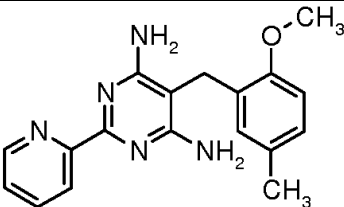
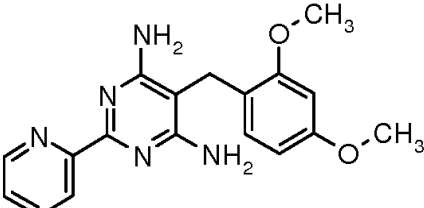
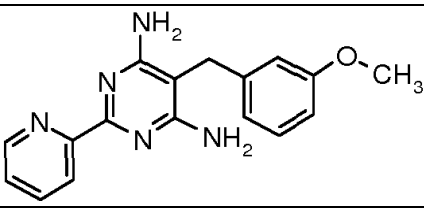
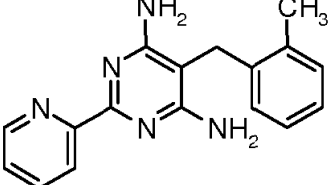
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| n.º 39 |  | > 50 |
| n.º 40 |  | > 50 |
| n.º 41 |  | > 50 |
| n.º 42 |  | > 50 |
| n.º 43 |  | < 50 |
| n.º 44 |  | < 50 |
| n.º 45 |  | < 50 |
| n.º 46 |  | > 50 |

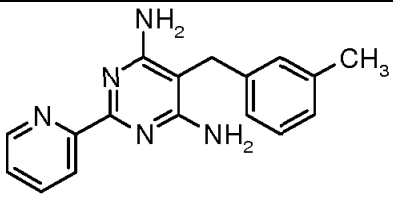
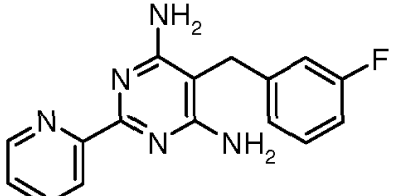
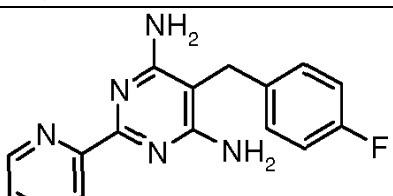
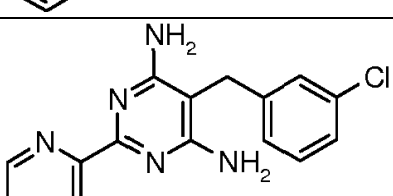
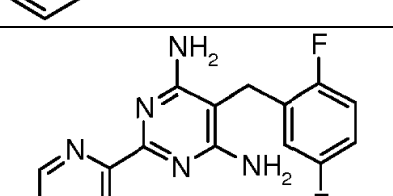
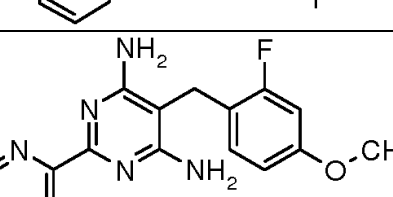
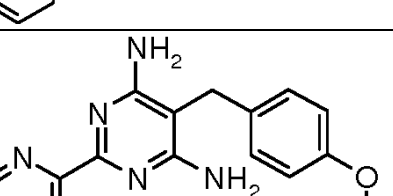
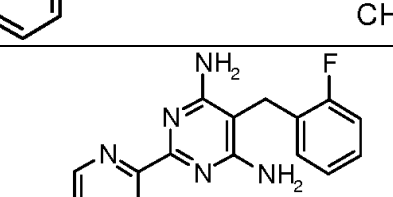
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| n.º 47 |  | > 50 |
| n.º 48 |  | > 50 |
| n.º 49 |  | > 50 |
| n.º 50 |  | < 50 |
| n.º 51 |  | < 50 |
| n.º 52 |  | > 50 |
| n.º 53 |  | < 50 |
| n.º 54 |  | > 50 |

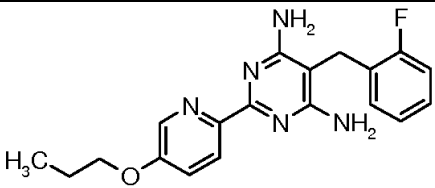
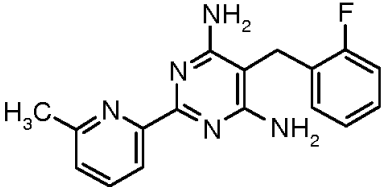
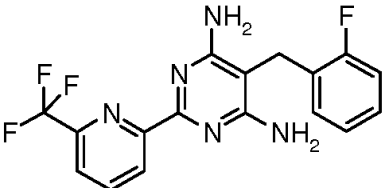
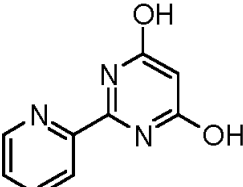
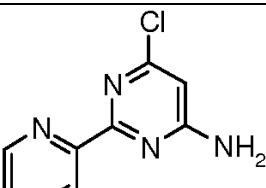
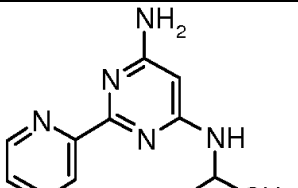
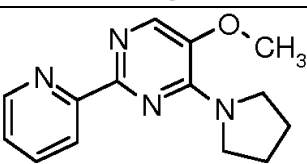
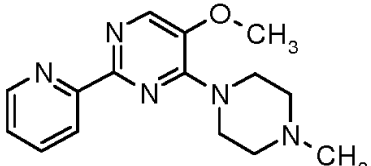
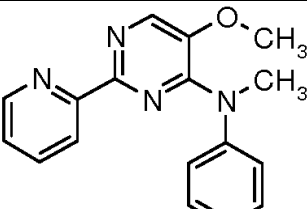
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| n.º 55 |  | < 50 |
| n.º 56 |  | > 50 |
| n.º 57 |  | < 50 |
| n.º 58 |  | > 50 |
| n.º 59 |  | < 50 |
| n.º 60 |  | < 50 |
| n.º 61 |  | > 50 |

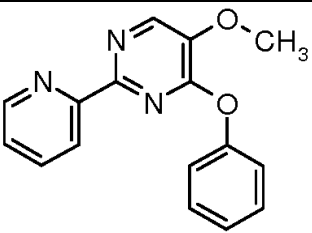
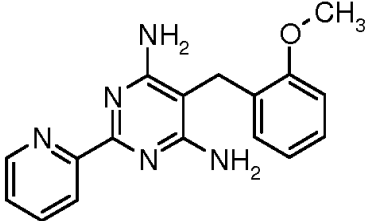
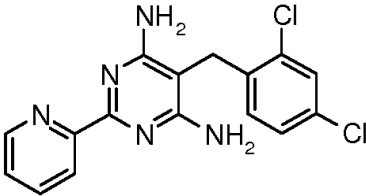
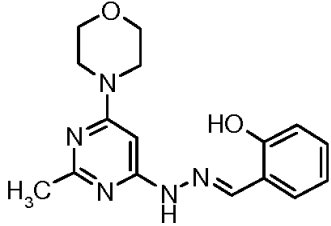
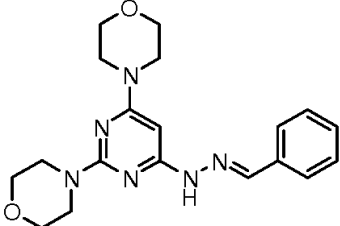
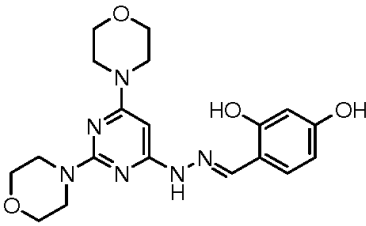
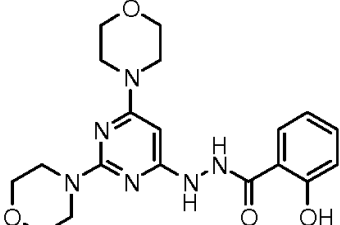
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| n.º 62 |  | > 50 |
| n.º 63 |  | < 50 |
| n.º 64 |  | > 50 |
| n.º 65 |  | > 50 |
| n.º 66 |  | > 50 |
| n.º 67 |  | > 50 |
| n.º 68 |  | > 50 |
| n.º 69 |  | > 50 |

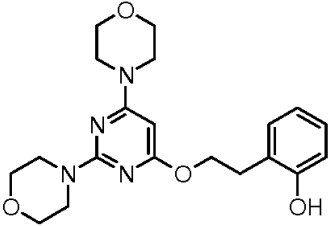
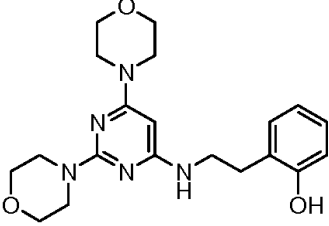
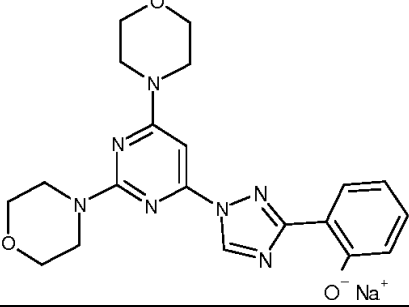
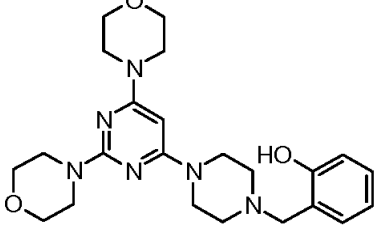
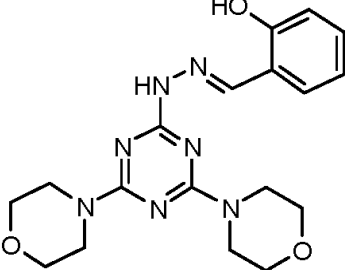
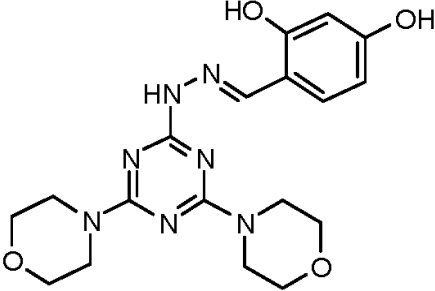
| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| n.º 70 |  | > 50 |
| n.º 71 |  | < 50 |
| n.º 72 |  | < 50 |
| n.º 73 |  | < 50 |
| n.º 74 |  | < 50 |
| n.º 75 |  | > 50 |
| n.º 76 |  | > 50 |

| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| n.º 77 |  | > 50 |
| n.º 78 |  | > 50 |
| n.º 79 |  | < 50 |
| n.º 80 |  | > 50 |
| n.º 81 |  | > 50 |
| n.º 82 |  | < 50 |
| n.º 83 |  | < 50 |
| n.º 84 |  | < 50 |

| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| n.º 85 |  | < 50 |
| n.º 86 |  | < 50 |
| n.º 87 |  | < 50 |
| n.º 88 |  | < 50 |
| n.º 89 |  | < 50 |
| n.º 90 |  | < 50 |
| n.º 91 |  | > 50 |
| n.º 92 |  | < 50 |

| | | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| n.º 93 |  | < 50 |
| n.º 94 |  | > 50 |
| n.º 95 |  | > 50 |
| n.º 96 |  | > 50 |
| n.º 97 |  | > 50 |
| n.º 98 |  | < 50 |
| n.º 99 |  | < 50 |
| n.º 100 |  | > 50 |
| n.º 101 |  | < 50 |

| | | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| n.º 102 |  | > 50 |
| n.º 103 |  | < 50 |
| n.º 104 |  | < 50 |
| n.º 105 |  | > 50 |
| n.º 106 |  | > 50 |
| n.º 107 |  | > 50 |
| n.º 108 |  | > 50 |

| | | |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| n.º 109 |  | > 50 |
| n.º 110 |  | > 50 |
| n.º 111 |  | > 50 |
| n.º 112 |  | > 50 |
| n.º 113 |  | > 50 |
| n.º 114 |  | > 50 |

| | | |
|---------|--|------|
| n.º 115 | | > 50 |
| n.º 116 | | > 50 |
| n.º 117 | | > 50 |

En la misma, los compuestos marcados con "n.º" indican compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 1 A 12:

- 5 La comprobación y la pureza de los compuestos 1 a 12 se realizó, respectivamente, mediante HPLC EM (cromatografía líquida de alto rendimiento (High Performance Liquid Chromatography) con espectrometría de masas EM)) o mediante HPLC con detección UV (PDA; Photo Diode Array, matriz de fotodiodos).
- 10 A este respecto se trata en el caso de los compuestos 1 a 8 de compuestos de ejemplo de acuerdo con la invención.

En este caso se usó el siguiente método:

| | |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| Método: | MS19_7MIN_HIRES_POS / Método de alta resolución |
| Fase estacionaria / Columna: | Waters Atlantis dCl 8 100 x 2,1 mm, columna 3 µm, 40 °C |
| Fase móvil: | A – 0,1 % de ácido fórmico (agua) B – 0,1 % de ácido fórmico (acetonitrilo) |
| Caudal: | 0,6 ml/min |
| Volumen de inyección | 3 µl |
| Detector UV: | 215 nm (nominal) |
| o | |
| Detección EM: | TIC (Total Ion Count, recuento de iones total) |

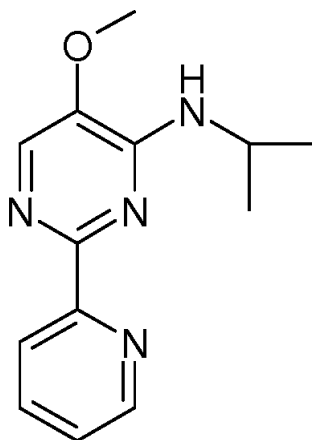
| Gradiente | Tiempo (min) | Parte orgánica (%) |
|-----------|--------------|--------------------|
| | 0,00 | 5 |
| | 5,00 | 100 |
| | 5,40 | 100 |
| | 5,42 | 5 |

- 15 Sistema de HPLC-EM: sistema Shimadzu LCMS 2010EV
Intervalo de masas: 100-1000 m/z
Velocidad de barrido: 2000 amu/s

20

Compuesto de acuerdo con la invención según el Ejemplo 1:

Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina:



5

HP-B002012-C01

PM: 244,29

Fabricante: BIONET

10 Espectro UV: λ máx [nm]: 214, 235, 321, 345.

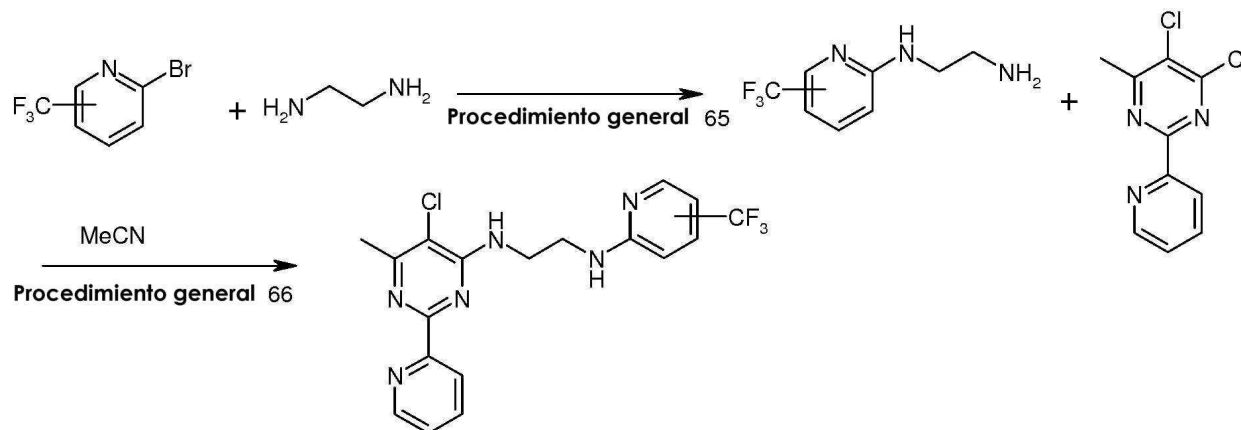
HPLCEM: [m/z]: 245

La Figura 1 muestra el resultado.

15 Compuesto de acuerdo con la invención según el Ejemplo 2:*N*-(5-cloro-6-metil-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-*N'*-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-etan-1,2-diamina

RUTA 21

20



Procedimiento general 65:

N'-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-etan-1,2-diamina

25

Se calentaron durante 2 h a reflujo 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (500 mg, 2,2 mmol) y etan-1,2-diamina (12,5 ml, 187,5 mmol). Después del enfriamiento se concentró al vacío la mezcla y el residuo se distribuyó entre DCM y agua. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (330 mg, 72 %) que se empleó sin purificación adicional. El

30

compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM, por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN.

Procedimiento general 66:

N-(5-cloro-6-metil-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-*N*-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-etan-1,2-diamina (Ejemplo 2)

- 5 Se puso 4,5-dicloro-6-metil-2-piridin-2-il-pirimidin (144 mg, 0,63 mmol) en una solución de *N**1*-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-etan-1,2-diamina (120 mg, 0,63 mmol) en MeCN (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de calentamiento a reflujo durante 4 h. Después del enfriamiento se concentró la mezcla al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/heptano (0:100 - 100:0) como eluyente para dar el compuesto del título (35 mg, 13 %).
- 10 PM: 408,8 HPLCEM (Método A como se ha descrito para los compuestos de los Ejemplos 13-104):

[m/z]: 408,9

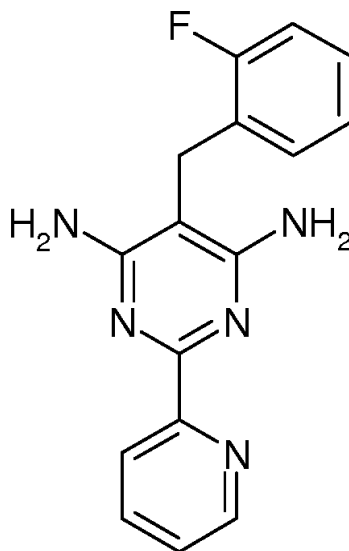
La figura 115 muestra los cromatogramas/espectros del compuesto del Ejemplo 2.

CI50 [μ M]: >40

15

Compuesto de acuerdo con la invención según el Ejemplo 3:

5-(2-fluoro-bencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina



20

HP-AB002020-B09

PM: 295,31

Fabricante: BIONET

25 Espectro UV: λ máx [nm]: 195, 225, 293

HPLCEM: [m/z]: 296

La figura 2 muestra el resultado.

30 **Compuesto de acuerdo con la invención según el Ejemplo 4:**

*N**1*-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-etan-1,2-diamina

- 35 De forma similar, mediante el uso de la ruta 21, el procedimiento general 65 (véase el Ejemplo 2), 2-bromo-5-(trifluorometil)piridina (100 mg, 0,44 mmol) y etano-1,2-diamina (2,5 ml, 37,5 mmol) dieron el compuesto del título (60 mg, 65 %), que se usó sin purificación adicional. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM, la estructura se confirmó por tanto mediante RMN.

N-(5-cloro-6-metil-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-*N*-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-etan-1,2-diamina (Ejemplo 4)

40

De forma similar, mediante el uso de la ruta 21, el procedimiento general 66 (véase el Ejemplo 2), *N**1*-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-etan-1,2-diamina (60 mg, 0,32 mmol) y 4,5-dicloro-6-metil-2-piridin-2-il-pirimidina (77 mg, 0,32 mmol) en dioxano (5 ml) dieron el compuesto del título.

45 PM: 408,8 HPLCEM (Método A como se ha descrito para los compuestos de los Ejemplos 13-104):

[m/z]: 409

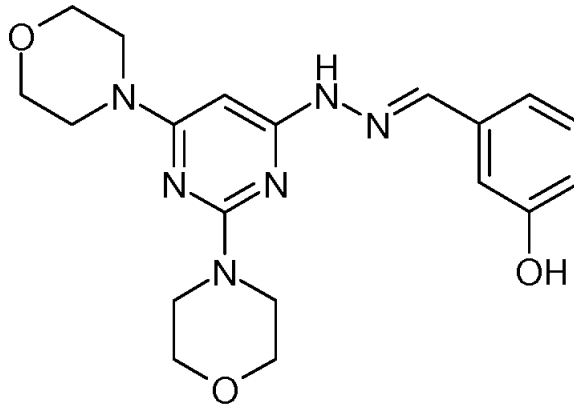
La figura 116 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 4.

CI50 [μ M]: >40

5

Compuesto de acuerdo con la invención según el Ejemplo 5:

3-[(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazonometil]-fenol



10

HP-AN003030-E11

PM: 384,43

Fabricante: VITAS M LABS

15 Espectro UV: λ máx [nm]: 214, 235, 321, 345.

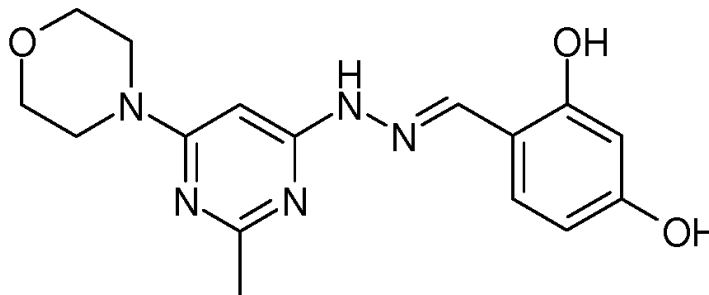
HPLCEM: [m/z]: 385

La Figura 3 muestra el resultado.

20

Compuesto de acuerdo con la invención según el Ejemplo 6:

4-[(2-metil-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazonometil]-bencen-1,3-diol



25

HP-AA004168-B11

PM: 329,35

Fabricante: ASINEX

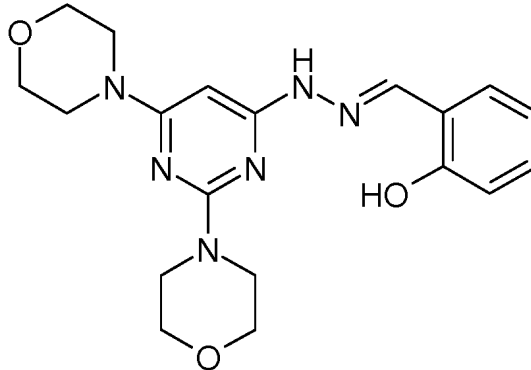
30 Espectro UV: λ máx [nm]: 212, 241, 346

HPLCEM: [m/z]: 330

La figura 4 muestra el resultado.

Compuesto de acuerdo con la invención según el Ejemplo 7:

2-[(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazonometil]-fenol



5

HP-AN003030-F11

PM: 384,43

Fabricante: VITAS M LABS

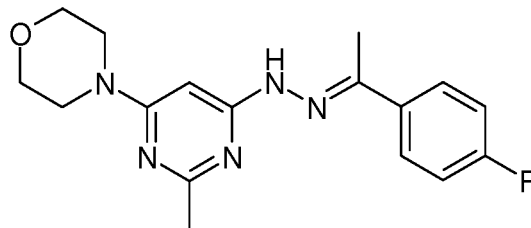
10 Espectro UV: λ máx [nm]: 222, 284,332

HPLCEM: [m/z]: 385

La Figura 5 muestra el resultado.

15 Compuesto de acuerdo con la invención según el Ejemplo 8:

N-[1-(4-fluorofenil)-etiliden]-*N'*-(2-metil-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazina



20

HP-AA004168-D11

PM: 329,37

Fabricante: ASINEX

25 Espectro UV: λ máx [nm]: 198, 230, 322

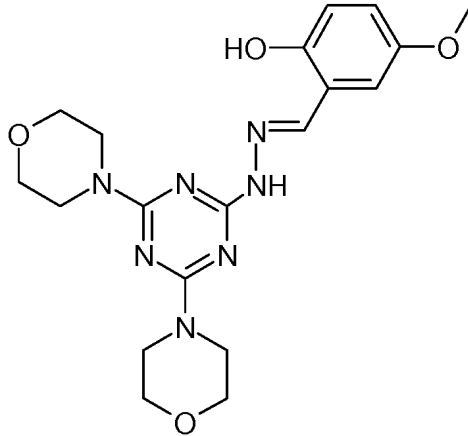
HPLCEM: [m/z]: 330

La Figura 6 muestra el resultado.

30

Compuesto según el Ejemplo 9:

2-[(4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-hidrazonometil]-4-metoxi-fenol



5

HP-AA004154-A01

PM: 415,45

Fabricante: ASINEX

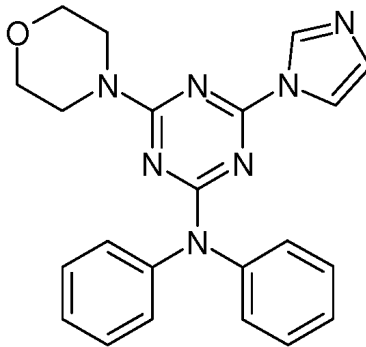
10 Espectro UV: λ máx [nm]: 232, 290, 343

HPLCEM: [m/z]: 416

La Figura 7 muestra el resultado.

15 **Compuesto según el Ejemplo 10:**

(4-imidazol-1-il-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-difenil-amina



20 HP-AN004039-H04

PM: 399,48

Fabricante: VITASMLAB

Espectro UV: λ máx [nm]: 195, 239

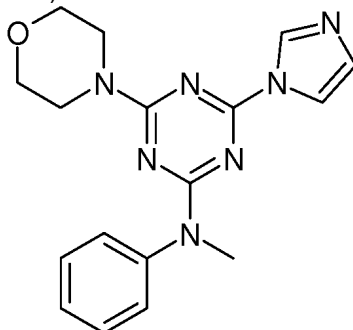
HPLCEM: [m/z]: 400

25

La Figura 8 muestra el resultado.

Compuesto según el Ejemplo 11:

(4-imidazol-1-il-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-metil-fenil-amina



5

HP-AN004039-F04

PM: 337,38

Fabricante: VITASMLAB

Espectro UV: λ máx [nm]: 190, 202, 235

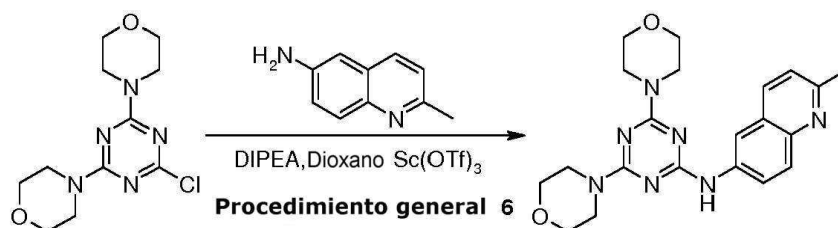
10 HPLCEM: [m/z]: 338

La Figura 9 muestra el resultado.

Ejemplo 12:

15

(4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-(2-metil-quinolin-6-il)-amina



20 Se puso 6-amino-2-metilquinolina (30 mg, 0,19 mmol) en una solución de 2-cloro-4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (50 mg, 0,18 mmol) en dioxano (0,5 ml), seguido de DIPEA (92 ml, 0,53 mmol), y la mezcla se calentó durante 1 h a 50 °C. La temperatura se aumentó a 90 °C durante 1 h a 100 °C durante 18 h. Apareció solo un 4 % de conversión hasta el producto deseado, por tanto, la mezcla se pasó a un tubo de microondas junto con un exceso de 6-amino-2-metilquinolina y cantidades catalíticas de triflato de escandio. La mezcla se calentó a 150 °C en el microondas

25 durante un total de 3,5 h. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se estabilizó con MeOH para dar el compuesto del título (17 mg, 24 %).

PM: 407,48

HPLCEM (Método A como se ha descrito para los compuestos de los Ejemplos 113-117): [m/z]: 408

30 La Figura 112 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 12.

Cl50 [μ M]: <50**EJEMPLOS DE PREPARACIÓN 13 A 104:**

35

En los siguientes Ejemplos 13 a 104 se aplicaron los siguientes métodos analíticos:

HPLC-EM analítica

40

Método AColumna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 100 mm, columna 3 μ m)

Velocidad de flujo o caudal: 0,6 ml/min

Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

45 Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 μ l

Temperatura de columna: 40 °C

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: 0 min (= minutos) a 5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B al 100 % de disolvente B; 5 min a 5,4 min, 100 % de disolvente B; 5,4 min a 5,42 min, gradiente constante del 100 % de disolvente B al 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 5,42 min a 7,00 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B

5

Método B

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 50 mm, 3 µm)

Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

Velocidad de flujo 1 ml/min

Volumen de inyección 3 µl

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: 0 a 2,5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B al 100 % de disolvente B; 2,5 min a 2,7 min, 100 % de disolvente B; 2,71 a 3,0 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

10

15

Método C

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 30 mm, columna 3 µm)

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 µl

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: 0 min a 1,5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 1,5 min a 1,6 min, 100 % de disolvente B; 1,60 min a 1,61 min, gradiente constante del 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 1,61 min a 2,00 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

Detección EM mediante uso de Waters LCT o LCT Premier, o ZQ o ZMD

Detección UV mediante uso de matriz de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV

20

25

30

Método D

Columna: Atlantis dC18 50 mm x 3 mm; 3 µm

Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

Fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min.

Longitud de onda de detección: matriz de diodos Spektrum I max (con barrido en el intervalo de 210-350 nm)

Velocidad de muestreo: 5

Temperatura de columna: 35 °C

Volumen de inyección: 5 µl

Eluyente: 0 min 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B, 0,2 min 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 0,2 min a 3,2 min gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B; 5 min 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B; 5 min a 5,2 min gradiente constante del 5 % de disolvente A y 95 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 5,5 min 95 % de disolvente A y 5 % de disolvente B.

Detección EM mediante el uso de Waters LCT o LCT Premier, o ZQ o ZMD

Detección UV mediante el uso de matriz de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV

35

40

45

50

Método E

Columna: Phenomenex Gemini C18 2,0 x 100 mm; 3 µm

Fase móvil A: bicarbonato de amonio 2 mM, tamponado a pH=10

Fase móvil B: acetonitrilo

Velocidad de flujo: 0,5 ml/min.

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Temperatura de columna: 60 °C

Volumen de inyección: 3 µl

Eluyente: 0 min 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B, 0,2 min a 5,50 min gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B al 100 % de disolvente B; 5,50 - 5,90 min 100 % de disolvente B; 5,90 - 5,92 min gradiente del 100 % de disolvente B al 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

55

60

HPLC Preparativa – Condiciones neutras

- 5 Columna: Waters SunFire Prep C18 OBD (5 µm 19 x 100 mm)
 Velocidad de flujo: 20 ml/min
 Disolvente A: agua
 Disolvente B: acetonitrilo
 Volumen de inyección: 1000 µl
 Temperatura de columna: temperatura ambiente
 Detección: UV dirigido
- 10 Eluyente: 0 min a 2 min, 5 % de disolvente B + 95 % de disolvente A; 2 min a 2,5 min gradiente constante del 10 % de disolvente B + 90 % de disolvente A, 2,5 min a 14,5 min gradiente constante al 100 % de disolvente B; 14,5 min a 16,5 min 100 % de disolvente B; 16,5 a 16,7 min gradiente constante al 5 % de B + 95 % de A; 16,7 min a 17,2 min 5 % de disolvente B + 95 % de disolvente A.
- 15 Módulos de HPLC semi-preparativa Gilson con detector UV 119 y software de control 5.11 Unipoint

HPLC Preparativa – Condiciones ácidas

- 20 Columna: Waters SunFire Prep C18 OBD (5 µm 19 x 100 mm)
 Velocidad de flujo: 26 ml/min
 Disolvente A: 0,1% de TFA / agua
 Disolvente B: 0,1% de TFA / acetonitrilo
 Volumen de inyección: 1000 µl
 Temperatura de columna: temperatura ambiente
 Detección: dirigida a masa
- 25 Eluyente: 0 min a 1 min 90 % de disolvente A + 10 % de disolvente B; 1 min a 7,5 min, gradiente constante del 90 % de disolvente A + 10 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 7,5 min a 9 min, 100 % de disolvente B; 9 min a 9,1 min, gradiente constante del 100 % de disolvente B a 90 % de disolvente A + 10 % de disolvente B; 9,1 min a 10 min, 90 % de disolvente A + 10 % de disolvente B.
- 30 Waters Micromass Plattform LCZ "single quadrupole mass spectrometer".
 Módulo de facilitación de disolvente Waters 600
 Bombas auxiliares Waters 515
 Detector UV Waters 2487
 Automuestreador y recolector de fracciones Gilson 215

HPLC Preparativa – Condiciones básicas

- 40 Columna: XBridge Prep C18 OBD (5 µm 19 x 100 mm)
 Velocidad de flujo: 20 ml/min
 Disolvente A: agua + 0,2 % de hidróxido de amonio
 Disolvente B: acetonitrilo + 0,2 % de hidróxido de amonio
 Volumen de inyección: 1000 µl
 Temperatura de columna: temperatura ambiente
 Detección: UV dirigido
- 45 Eluyente: 0 min a 2 min, 5 % de disolvente B + 95 % de disolvente A; 2 min a 2,5 min gradiente constante hasta el 10 % de disolvente B + 90 % de disolvente A, 2,5 min a 14,5 min gradiente constante hasta el 100 % de disolvente B; 14,5 min a 16,5 min 100 % de disolvente B; 16,5 a 16,7 min gradiente constante hasta el 5 % de B + 95 % de A; 16,7 min a 17,2 min 5 % de disolvente B + 95 % de disolvente A.
- Módulos de HPLC semi-preparativa Gilson con detector UV 119 y software de control 5.11 Unipoint

- 50 Se llevó a cabo cromatografía instantánea en gel de sílice con gel de sílice malla 230-400 o en cartuchos pre-empaquetados de sílice.

Se llevaron a cabo reacciones de microondas mediante el uso de un aparato de microondas enfocado CEM Discover o Explorer.

- 55 Denominación de compuestos

Algunos compuestos se aislaron como TFA o sales de HCl, lo que no se plasma en su denominación química. Siempre que sea aplicable en el marco de la presente invención, por tanto, el nombre químico indica el compuesto en la forma neutra y como sal de TFA o cualquiera otra sal, en particular una sal farmacéuticamente compatible. Abreviaturas:

| | |
|-------|----------------------|
| nBuLi | <i>n</i> -butillitio |
| nBuOH | <i>n</i> -butanol |
| cat | catalítico |

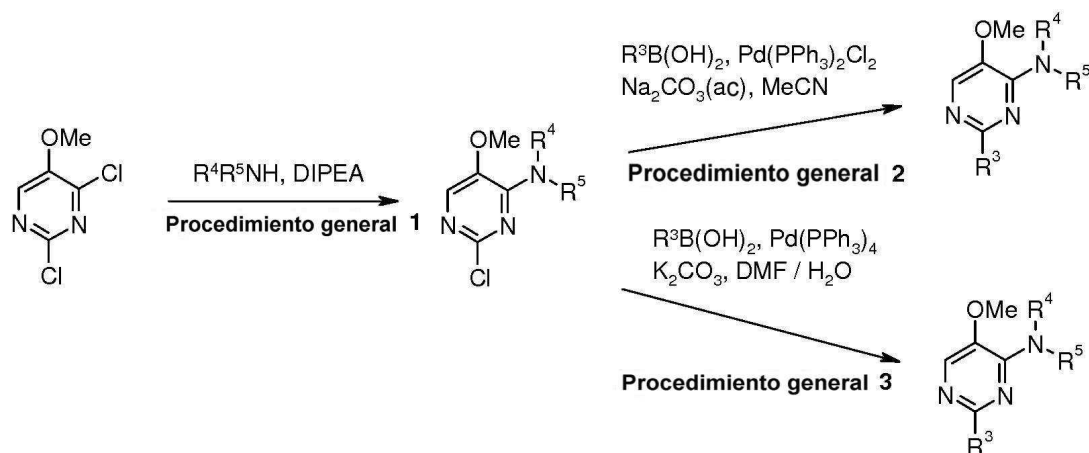
| | |
|------------------------------------|-------------------------------------------|
| mCPBA | ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico |
| DCM | diclorometano |
| DIPEA | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina |
| DMF | <i>N,N</i> -dimetilformamida |
| Et ₂ O | éter de dietilo |
| EtOAc | acetato de etilo |
| EtOH | etanol |
| h | hora(s) |
| HPLC | Cromatografía líquida de alto rendimiento |
| LiHMDS | hexametildisilazida de litio |
| MeCN | acetonitrilo |
| MeOH | metanol |
| min | minuto(s) |
| PM | peso molecular |
| NaOMe | metóxido sódico |
| Pd ₂ (dba) ₃ | tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) |
| nPrOH | <i>n</i> -propanol |
| Py | piridina |
| TEA | triethylamina |
| THF | tetrahidrofurano |
| TMSOTf | sulfonato de trimetilsililtrifluorometano |

Se determinaron los valores de CI50 [μM] tal como se ha descrito anteriormente.

- 5 Algunos compuestos de partida están disponibles en el mercado tales como, por ejemplo, algunas dicloropirimidinas y tricloropirimidinas. Las mismas se hicieron reaccionar de forma análoga a los métodos de síntesis descritos en general (véase el texto de la patente y los siguientes esquemas generales), tal como conoce el experto hasta dar los productos finales. En este caso, como compuestos de partida disponibles en el mercado se mencionan por ejemplo la 4,6-dicloropirimidina [1193-21-1] y la 2,4,6-tricloropirimidina [3764-01-01] de Sigma Aldrich.

10 Ejemplo 13

El compuesto del Ejemplo 13 se preparó de forma correspondiente a la siguiente ruta 1:



- 15 Procedimiento general 1:

2-(cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-isopropil-amina

- 20 Isopropilamina (0,86 ml, 10,02 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2,4-dicloro-5-metoxi-pirimidina (1,63 g, 9,11 mmol) y DIPEA (1,91 ml, 10,93 mmol) en EtOH (33 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 29 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y solución salina. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/heptano (45:55) como eluyente para dar el compuesto del título (1,1 g, 60 %).

25

PM: 201,66

HPLCEM (Método B): [m/z]: 202

Procedimiento general 2:

Isopropil-(5-metoxi-2-fenil-pirimidin-4-il)-amina (Ejemplo 13)

- 5 Se puso dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (27 mg, 36 μ mol) en una mezcla de (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-isopropil-amina (150 mg, 0,75 mmol), ácido fenilborónico (90 mg, 0,75 mmol), Na_2CO_3 (solución 1 M en agua, 0,75 ml, 1,50 mmol) y MeCN (1,5 ml) en un tubo de microondas. La mezcla se desgasificó durante 5 min con N_2 . La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 5 min a 150 °C. La mezcla de reacción se retiró mediante filtración y se separó la fase orgánica del filtrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones neutras) para dar el compuesto del título (95 mg, 52 %).

PM: 243,31

HPLCEM (Método A): [m/z]: 244

- 15 La Figura 10 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 13.

Cl50 [μ M]: >50

Ejemplo 14

20

Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-4-il-pirimidin-4-il)-amina

- De forma similar, mediante el uso de la Ruta 1, procedimiento general 2, dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (36 mg, 51 μ mol), (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-isopropil-amina (200 mg, 1,0 mmol), ácido piridin-4-il-borónico (120 mg, 1,0 mmol), Na_2CO_3 (solución 1 M en agua, 0,5 ml, 2,0 mmol) dieron el compuesto del título (20 mg, 7 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones neutras).

PM: 244,30

HPLCEM (Método A): [m/z]: 245

- 30 La Figura 11 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 14.

Cl50 [μ M]: >50

Ejemplo 15

35 Procedimiento general 3:

Isopropil-[5-metoxi-2-(1H-pirrol-2-il)pirimidin-4-il]-amina

- 40 (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-isopropil-amina (0,2 g, 0,99 mmol), carbonato de potasio (0,27 g, 1,9 mmol), ácido *N*-Boc-2-pirrolborónico (0,31 g, 1,4 mmol) en DMF (3 ml) y agua (1,5 ml) se desgasificaron y se añadió en argón tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (57 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 150 °C durante 10 min. Se añadió agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/hexano (1:9 - 3:7) como eluyente para dar el compuesto del título (0,048 g, 21 %).

45 PM: 232,28

HPLCEM (Método A): [m/z]: 233

La Figura 12 muestra el cromatograma de CL, el espectro de EM y el cromatograma de EM del compuesto del Ejemplo 15.

Cl50 [μ M]: >50

50

Ejemplo 16

Isopropil-[5-metoxi-2-(1H-pirazol-5-il)pirimidin-4-il]-amina

- 55 De forma similar, mediante el uso de la ruta 1, procedimiento general 3, (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-isopropil-amina (0,1 g, 0,4 mmol), carbonato de potasio (0,14 g, 0,98 mmol), ácido 1H-pirazol-5-borónico (82 mg, 0,68 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,06 g, 0,034 mmol) dieron el compuesto del título (27 mg, 25 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/MeOH (98:2) como eluyente.

PM: 233,27

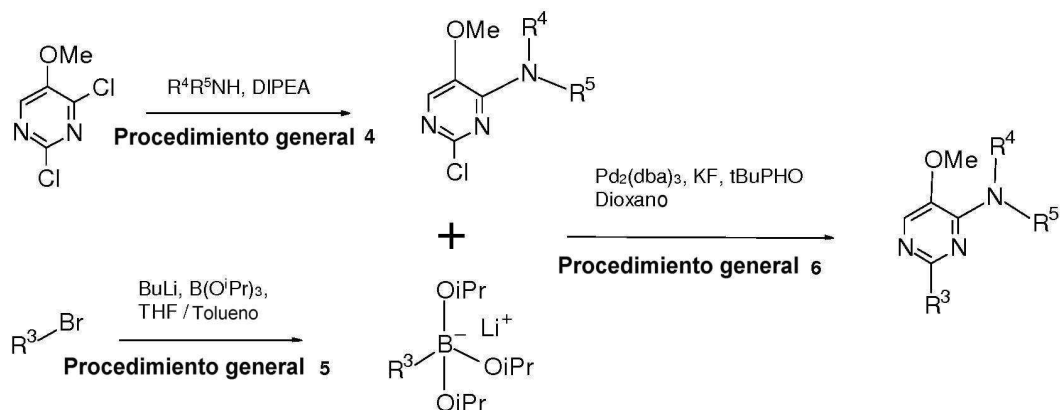
60 HPLCEM (Método A): [m/z]: 234

La Figura 13 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 16.

Cl50 [μ M]: >50

65

RUTA 2



Procedimiento general 4:

5

(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-etil-amina

2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,1 g, 0,56 mmol), etilamina (27 mg, 0,64 mmol) y DIPEA (0,12 ml, 0,67 mmol) se disolvieron en etanol (2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (104 mg, 100 %).

10

PM: 187,63

HPLCEM (Método D): [m/z]: 188

15

(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-isobutil-amina

De forma similar, mediante el uso de la ruta 2, procedimiento general 4, 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,3 g, 1,6 mmol), isobutilamina (0,13 g, 1,84 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 3,3 mmol) dieron el compuesto del título (0,36 g, 99 %).

20

PM: 215,68

HPLCEM (Método D): [m/z]: 216

(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-ciclopropilmetil-amina

25

De forma similar, mediante el uso de la ruta 2, procedimiento general 4, 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,3 g, 1,6 mmol), clorhidrato de ciclopropanmetilamina (0,20 g, 1,84 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 3,3 mmol) dieron el compuesto del título (0,36 g, 99 %).

PM: 213,67

HPLCEM (Método D): [m/z]: 214

30

Bencil-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina

De forma similar, mediante el uso de la ruta 2, procedimiento general 4, 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,3 g, 1,6 mmol), bencilamina (0,20 g, 1,84 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 3,3 mmol) dieron el compuesto del título (0,42 g, 97 %).

35

PM: 249,70

HPLCEM (Método D): [m/z]: 250

(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-ciclohexilmetil-amina

40

De forma similar, mediante el uso de la ruta 2, procedimiento general 4, 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,3 g, 1,6 mmol), ciclohexanmetilamina (0,21 g, 1,84 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 3,3 mmol) dieron el compuesto del título (0,43 g, 100 %).

PM: 255,75

45

HPLCEM (Método D): [m/z]: 258

(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-dimetil-amina

50

De forma similar, mediante el uso de la ruta 2, procedimiento general 4, 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,3 g, 1,6 mmol), dimetilamina (83 mg, 1,84 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 3,3 mmol) dieron el compuesto del título (0,31 g, 97 %).

PM: 187,63

HPLCEM (Método D): [m/z]: 188

(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-dietil-amina

- 5 De forma similar, mediante el uso de la ruta 2, procedimiento general 4, 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,3 g, 1,6 mmol), dietilamina (0,13 g, 1,84 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 3,3 mmol) dieron el compuesto del título (0,34 g, 94 %).
PM: 215,68

HPLCEM (Método D): [m/z]: 216

- 10 Bencil-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-metil-amina

De forma similar, mediante el uso de la ruta 2, procedimiento general 4, 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,3 g, 1,6 mmol), *N*-metilbencilamina (0,22 g, 1,84 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 3,3 mmol) dieron el compuesto del título (0,37 g, 83 %).

- 15 PM: 263,73

HPLCEM (Método D): [m/z]: 264

2-cloro-5-metoxi-4-piperidin-1-il-pirimidina

- 20 De forma similar, mediante el uso de la ruta 2, procedimiento general 4, 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,3 g, 1,6 mmol), piperidina (0,16 g, 1,84 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 3,3 mmol) dieron el compuesto del título (0,37 g, 96 %).
PM: 227,7

HPLCEM (Método D): [m/z]: 228

- 25 4-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-morfolina

De forma similar, mediante el uso de la ruta 2, procedimiento general 4, 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina (0,3 g, 1,6 mmol), morfolina (0,16 g, 1,84 mmol) y DIPEA (0,58 ml, 3,3 mmol) dieron el compuesto del título (0,38 g, 98 %).
PM: 229,67

- 30 HPLCEM (Método D): [m/z]: 230

Procedimiento general 5:

tris(propan-2-iloxi)(piridin-2-il)borato de litio

- 35 Se puso *n*-BuLi (791 μ l, 1,74 mmol) gota a gota en una solución de triisopropoxiborato (400 μ l, 1,74 mmol) y 2-bromopiridina (250 mg, 1,58 mmol) en THF/tolueno (1:4, 7,5 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h y entonces se dejó calentar durante una noche a temperatura ambiente. La preparación se concentró al vacío para dar el compuesto del título (421 mg, 88 %) que se empleó sin purificación adicional. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM, por tanto, su estructura se confirmó mediante RMN.

(5-metoxipiridin-2-il)tris(propan-2-iloxi)borato de litio

- 45 De forma similar, mediante el uso de la ruta 2, procedimiento general 5, *n*-BuLi (791 μ l, 1,74 mmol), triisopropoxiborato (400 μ l, 1,74 mmol) y 2-bromo-5-metoxi-piridina (198 mg, 1,58 mmol) dieron el compuesto del título (404 mg, 94 %), que se empleó sin purificación adicional. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM, por tanto, su estructura se confirmó mediante RMN-1H.

Procedimiento general 6:

- 50 **Ejemplo 17**

Etil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina

- 55 Se puso Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,01 mmol) en una mezcla de tris(propan-2-iloxi)(piridin-2-il)borato de litio (367 mg, 1,50 mmol), KF (87 mg, 1,50 mmol), *t*-Bu₂PHO (10 mg, 0,06 mmol) y (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-etil-amina (94 mg, 0,50 mmol) en dioxano desgasificado (2 ml). La preparación se calentó a 110 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc y el filtrado se lavó con agua. Las soluciones acuosas de lavado se extrajeron con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones neutras) para dar el compuesto del título (9 mg, 8 %).

PM: 230,26

HPLCEM (Método A): [m/z]: 231

- 65 La Figura 14 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 17.

Cl50 [μ M]: <50.

Ejemplo 18

Isobutil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina

- 5 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 2, procedimiento general 6, Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,01 mmol), tris(propan-2-iloxi)(piridin-2-il)borato de litio (367 mg, 1,50 mmol), KF (87 mg, 1,50 mmol), *t*-Bu₂PHO (10 mg, 0,06 mmol) y (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-isobutil-amina (101 mg, 0,50 mmol) dieron el compuesto del título (5 mg, 4 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones neutras).
PM: 258,32
- 10 HPLCEM (Método A): [m/z]: 259
La Figura 15 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 18.
CI50 [μM]: <50.

Ejemplo 19

Ciclopropilmetil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina

- 20 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 2, procedimiento general 6, Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,01 mmol), tris(propan-2-iloxi)(piridin-2-il)borato de litio (367 mg, 1,50 mmol), KF (87 mg, 1,50 mmol), *t*-Bu₂PHO (10 mg, 0,06 mmol) y (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-ciclopropilmetil-amina (107 mg, 0,50 mmol) dieron el compuesto del título (4 mg, 3 %) después de purificación mediante HPLC (condiciones neutras).
PM: 256,30
HPLCEM (Método A): [m/z]: 257
- 25 La Figura 16 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 19.
CI50 [μM]: <50.

Ejemplo 20

- 30 Bencil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina

- 35 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 2, procedimiento general 6, Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0,02 mmol), tris(propan-2-iloxi)(piridin-2-il)borato de litio (780 mg, 3,19 mmol), KF (185 mg, 3,19 mmol), *t*-Bu₂PHO (21 mg, 0,13 mmol) y bencil-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-amina (265 mg, 1,06 mmol) dieron el compuesto del título (4 mg, 3 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas).
PM: 292,34
HPLCEM (Método A): [m/z]: 293
La Figura 17 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 20.
CI50 [μM]: <50.

Ejemplo 21

- 45 Ciclohexilmetil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina

- 50 [De forma similar, mediante el uso de la Ruta 2, procedimiento general 6, Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,01 mmol), tris(propan-2-iloxi)(piridin-2-il)borato de litio (367 mg, 1,50 mmol), KF (87 mg, 1,50 mmol), *t*-Bu₂PHO (10 mg, 0,06 mmol) y (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-ciclohexilmetil-amina (128 mg, 0,50 mmol) dieron el compuesto del título (9 mg, 6 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas).
PM: 298,38
HPLCEM (Método A): [m/z]: 299
La Figura 18 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 21.
CI50 [μM]: <50.

Ejemplo 22

- 60 (5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-dimetil-amina

- 65 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 2, procedimiento general 6, Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,02 mmol), tris(propan-2-iloxi)(piridin-2-il)borato de litio (790 mg, 3,25 mmol), KF (189 mg, 3,25 mmol), *t*-Bu₂PHO (217 mg, 0,13 mmol) y (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-dimetil-amina (203 mg, 1,08 mmol) dieron el compuesto del título (27 mg, 23 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas).
PM: 230,27
HPLCEM (Método A): [m/z]: 230,95

La Figura 19 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 22.

CI50 [μ M]: <50.

5 **Ejemplo 23**

Dietil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina

10 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 2, procedimiento general 6, Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,01 mmol), tris(propan-2-iloxi)(piridin-2-il)borato de litio 16 (367 mg, 1,50 mmol), KF (87 mg, 1,50 mmol), *t*-Bu₂PHO (10 mg, 0,06 mmol) y (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-dietil-amina (108 mg, 0,50 mmol) dieron el compuesto del título (11 mg, 9 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas).

PM: 258,32

HPLCEM (Método A): [m/z]: 259

15 La Figura 20 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 23.

CI50 [μ M]: >50.

20 **Ejemplo 24**

Bencil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina

25 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 2, procedimiento general 6, Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,01 mmol), tris(propan-2-iloxi)(piridin-2-il)borato de litio (367 mg, 1,50 mmol), KF (87 mg, 1,50 mmol), *t*-Bu₂PHO (10 mg, 0,06 mmol) y bencil-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-metil-amina (132 mg, 0,50 mmol) dieron el compuesto del título (16 mg, 10 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas).

PM: 306,36

HPLCEM (Método A): [m/z]: 307

30 La Figura 21 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 24.

CI50 [μ M]: >50

35 **Ejemplo 25**

5-metoxi-4-piperidin-1-il-2-piridin-2-il-pirimidina

40 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 2, procedimiento general 6, Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,01 mmol), tris(propan-2-iloxi)(piridin-2-il)borato de litio (367 mg, 1,50 mmol), KF (87 mg, 1,50 mmol), *t*-Bu₂PHO (10 mg, 0,06 mmol) y 2-cloro-5-metoxi-4-piperidin-1-il-pirimidina (114 mg, 0,50 mmol) dieron el compuesto del título (20 mg, 15 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas).

PM: 270,33

HPLCEM (Método A): [m/z]: 271

45 La Figura 22 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 25.

CI50 [μ M]: >50.

50 **Ejemplo 26**

4-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-morfolina

55 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 2, procedimiento general 6, Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,02 mmol), tris(propan-2-iloxi)(piridin-2-il)borato de litio (820 mg, 3,35 mmol), KF (194 mg, 3,35 mmol), *t*-Bu₂PHO (22 mg, 0,13 mmol) y 4-(2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-morfolina (256 mg, 1,12 mmol) dieron el compuesto del título (42 mg, 15 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas).

PM: 272,30

HPLCEM (Método A): [m/z]: 273

60 La Figura 23 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 26.

CI50 [μ M]: <50.

65 **Ejemplo 27**

Isopropil-[5-metoxi-2-(5-metoxi-piridin-2-il)-pirimidin-4-il]-amina

65 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 2, procedimiento general 6, Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0,02 mmol), (5-

metoxipiridin-2-il)tris(propan-2-iloxi)borato de litio (902 mg, 2,98 mmol), KF (173 mg, 2,98 mmol), *t*-Bu₂PHO (19 mg, 0,12 mmol) y (2-cloro-5-metoxi-pirimidin-4-il)-isopropil-amina (200 mg, 0,9 mmol) dieron el compuesto del título (55 mg, 20 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas).

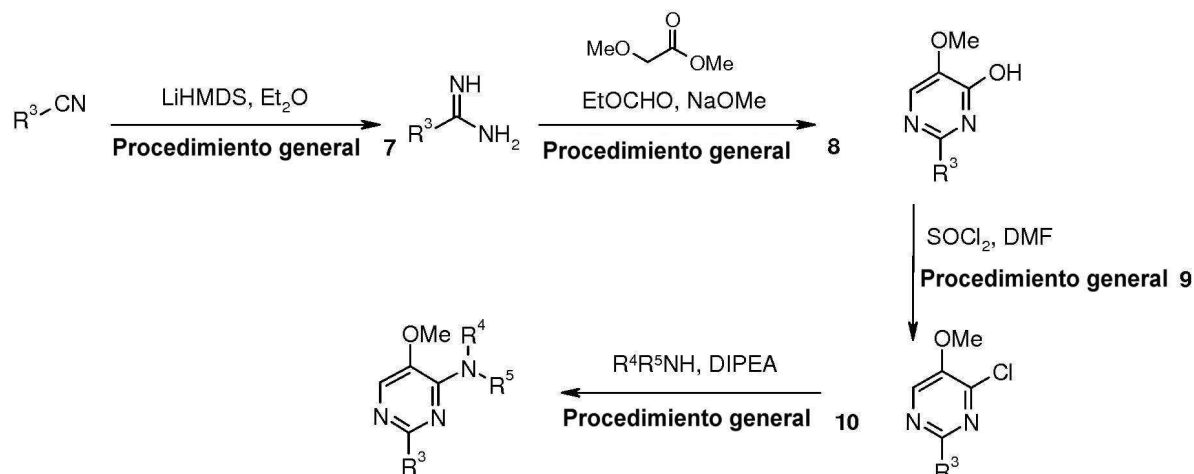
PM: 274,32

5 HPLCEM (Método A): [m/z]: 275

La Figura 24 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 27.

Cl₅₀ [μM]: <50.

10 RUTA 3



Procedimiento general 7:

15

Ejemplo 28

Pirimidin-2-carboxamida (material de partida)

20 Hexametildisilazida de litio (solución 1 M en THF, 20,0 ml, 20,0 mmol) se puso en una solución de pirimidin-2-carbonitrilo (1,0 g, 9,5 mmol) en Et₂O (30 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar durante una noche a temperatura ambiente. La preparación se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 3 M (54 ml) y la preparación se agitó durante 30 min. Se añadió agua (135 ml) y la fase orgánica se separó y desechó. La fase acuosa se basificó con NaOH acuoso saturado a pH 14 y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (0,46 g, 40 %).

25

PM: 122,13

HPLCEM (Método B): [m/z]: 123

Procedimiento general 8:

30

5-metoxi-[2,2']bipirimidinil-4-ol (Ejemplo 28)

NaOMe (0,49 g, 9,00 mmol) se puso en una solución de metoxiacetato de metilo (0,81 ml, 8,19 mmol) y éster de etilo de ácido fórmico (0,99 ml, 12,28 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió una solución de pirimidin-2-carboxamida (1,0 g, 8,19 mmol) en MeOH (5 ml) seguido de NaOMe (0,44 g, 8,19 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con MeOH/DCM (5:95 - 50:50) como eluyente para dar el compuesto del título (0,55 g, 22 %),

35

PM: 204,19

40 HPLCEM (Método A): [m/z]: 205

La Figura 25 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 28.

Cl₅₀ [μM]: >50.

45 Ejemplo 29

Procedimiento general 9:

4-cloro-5-metoxi-[2,2']bipirimidinilo

50

Se puso DMF (cat.) en una solución de 5-metoxi-[2,2']bipirimidinil-4-ol (520 mg, 2,55 mmol) en cloruro de tionilo (5 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 15 min. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (570 mg, 100 %).

5 PM: 222,64

HPLCEM (Método A): [m/z]: 223

La Figura 26 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 29.

CI50 [μM]: >50.

10

Ejemplo 30

Procedimiento general 10:

15 Isopropil-(5-metoxi-[2,2']bipirimidinil-4-il)-amina

Se puso diisopropilamina (173 μl, 2,02 mmol) en una solución de 4-cloro-5-metoxi-[2,2']bipirimidinilo (100 mg, 0,45 mmol) en EtOH (1,0 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se basificó con solución saturada de NaHCO₃ (1 ml) y se extrajo con DCM (x 3). La fase orgánica se lavó con agua (x 2), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (89 mg, 81 %).

20

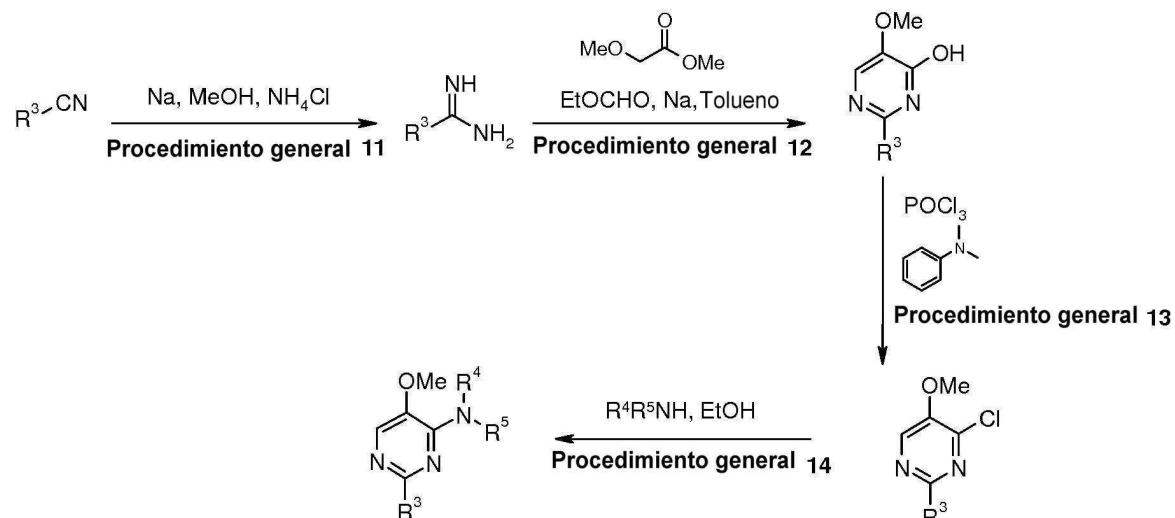
PM: 245,29

HPLCEM (Método A): [m/z]: 246

La Figura 27 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 30.

25 CI50 [μM]: >50.

ruta 4



30

Procedimiento general 11

Piridin-2-carboxamidina

35 Una solución de metal de sodio (74 mg, 3,2 mmol) en MeOH (5 ml) se puso en una solución de 2-cianopiridina (3 g, 28 mmol) en MeOH (25 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de amonio (4,5 g, 84 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. Después del enfriamiento se concentró la mezcla al vacío. El residuo se diluyó con EtOH (40 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 0,5 h. Después del enfriamiento, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo en bruto se secó con Et₂O/isopropanol (4:1) para dar el compuesto del título como sal de HCl (4,5 g, 99 %).

40

PM: 121,4

HPLCEM (Método D): [m/z]: 122

Pirazin-2-carboxamidina

45

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 11, pirazin-2-carbonitrilo (2 g, 19 mmol), metal de sodio (49 mg, 2,15 mmol), MeOH (23 ml) y cloruro de amonio (3,05 g, 57,1 mmol) dieron el compuesto del título (2,7 g, 93 %) después de estabilización (trituration) en EtOH.

PM: 122,13
HPLCEM (Método D): [m/z]:122

Procedimiento general 12:

5 5-metoxi-2-piridin-2-il-3H-pirimidin-4-ona

10 Se pusieron metoxiacetato de metilo (4,0 g, 38 mmol) y éster de etilo de ácido fórmico (2,81 g, 38 mmol) al mismo tiempo en una suspensión agitada de sodio (0,87 g, 38 mmol) en tolueno (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se decantó el tolueno, el residuo se diluyó con EtOH (20 ml) y se añadió piridin-2-carboxamida (4,7 g, 30 mmol) seguido de una solución de éóxido de sodio (preparada a partir de Na 1,39 g, 60 mmol y 5 ml de etanol). La mezcla de reacción se calentó durante 15 h a reflujo. Después del enfriamiento se filtró la mezcla y el residuo se neutralizó con HCl 1 N (10 ml). La mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con MeOH (20 ml), se agitó durante 0,25 h y se filtró a través de Zelite. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (3,7 g, 61 %).

15 PM: 203,19
HPLCEM (Método D): [m/z]: 204

20 5-metoxi-2-pirazin-2-il-3H-pirimidin-4-ona

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 12, metoxiacetato de metilo (1,0 g, 9,6 mmol), éster de etilo de ácido fórmico (0,71 g, 9,6 mmol) y sodio (0,22 g, 9,6 mmol), seguido de pirazin-2-carboxamida (1,2 g, 7,6 mmol) y éóxido de sodio (preparado a partir de Na 0,17 g, 7,6 mmol y 5 ml de etanol) dieron el compuesto del título (0,75 g, 38 %) mediante estabilización en MeOH.

25 PM: 204,18
HPLCEM (Método A): [m/z]: 205

5-metoxi-2-piridin-3-il-3H-pirimidin-4-ona

30 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 12, metoxiacetato de metilo (2,0 g, 19,2 mmol), éster de etilo de ácido fórmico (1,42 g, 19,2 mmol), sodio (0,44 g, 19,2 mmol) en tolueno (20 ml), clorhidrato de nicontinamida (2,4 g, 15 mmol) dieron el compuesto del título (1,23 g, 39 %).

35 PM: 203,19
HPLCEM (Método D): [m/z]: 204

Procedimiento general 13:

4-cloro-5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina

40 5-metoxi-2-piridin-2-il-3H-pirimidin-4-ona (4,2 g, 20,68 mmol) y POCl₃ (31,58 g, 206 mmol) en *N,N*-dimetilanilina (6 ml) se calentaron a reflujo durante 1 h. Después del enfriamiento, la mezcla se vertió sobre hielo (200 ml) y la mezcla se basificó a pH 8 - 9 con NaHCO₃ acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/MeOH (97:3) como eluyente para dar el compuesto del título (2,2 g, 48 %).

45 PM: 221,64
HPLCEM (Método D): [m/z]: 223

4-cloro-5-metoxi-2-pirazin-2-il-pirimidina

50 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 13, 5-metoxi-2-pirazin-2-il-3H-pirimidin-4-ona (0,6 g, 2,94 mmol), POCl₃ (4,5 g, 29,4 mmol) y *N,N*-dimetilanilina (0,8 ml) dieron el compuesto del título (44 mg, 6 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con EtOAc/hexano (3:7) como eluyente.

55 PM: 222,63
HPLCEM (Método D): [m/z]: 223

4-cloro-5-metoxi-2-piridin-3-il-pirimidina

60 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 13, 5-metoxi-2-piridin-3-il-3H-pirimidin-4-ona (0,4 g, 19 mmol), POCl₃ (3 g, 19 mmol) y *N,N*-dimetilanilina (0,3 ml) dieron el compuesto del título (0,16 g, 43 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/MeOH (95:5).

PM: 221,64
HPLCEM (Método D): [m/z]: 222

Ejemplo 31

Procedimiento general 14:

- 5 (5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-(3-fenil-propil)-amina 4-cloro-5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina (0,1 g, 0,45 mmol), 3-fenilpropan-1-amina (73 mg, 0,54 mmol) y DIPEA (0,12 g, 0,9 mmol) se disolvieron en EtOH (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 15 h. Después del enfriamiento, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/MeOH (95:5) como eluyente para dar el compuesto del título (65 mg, 45 %).

PM: 320,38

HPLCEM (Método A): [m/z]: 321

- 15 La Figura 28 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 31.

Cl50 [μM]: >50.

Ejemplo 32

- 20 Etil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 14, 4-cloro-5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina (50 mg, 0,22 mmol), *N*-metiletilamina (15 μl, 0,27 mmol) y DIPEA (50 μl, 0,27 mmol) dieron el compuesto del título (29 mg, 53 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH₃ en MeOH (95:5) como eluyente.

25 PM: 244,29

HPLCEM (Método A): [m/z]: 245

- La Figura 29 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 32.

30 Cl50 [μM]: <50.

Ejemplo 33

- 35 Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 14, 4-cloro-5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina (50 mg, 0,22 mmol), *N*-metil-iso-propilamina (19 mg, 0,27 mmol) y DIPEA (0,05 ml, 0,27 mmol) dieron el compuesto del título (23 mg, 39 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH₃ en MeOH (95:5) como eluyente.

40 PM: 258,31

HPLCEM (Método A): [m/z]: 259

- La Figura 30 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 33.

45 Cl50 [μM]: >50.

Ejemplo 34

Isobutil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-amina

- 50 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 14, 4-cloro-5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina (50 mg, 0,22 mmol), *N*-metil-iso-butilamina (20 μl, 0,27 mmol) y DIPEA (50 μl, 0,27 mmol) dieron el compuesto del título (30 mg, 49 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH₃ en MeOH (95:5) como eluyente.

PM: 272,35

55 HPLCEM (Método A): [m/z]: 273

La Figura 31 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 34.

Cl50 [μM]: >50.

Ejemplo 35

(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-propil-amina

- 65 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 14, 4-cloro-5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina (50 mg, 0,22 mmol), propilamina (15 μl, 0,27 mmol) y DIPEA (50 μl, 0,27 mmol) dieron el compuesto del título

(24 mg, 44 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH₃ en MeOH (95:5) como eluyente.

PM: 244,29

HPLCEM (Método A): [m/z]: 245

5 La Figura 32 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 35.

CI50 [μM]: <50.

Ejemplo 36

10

Butil-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-amina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 14, 4-cloro-5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina (50 mg, 0,22 mmol), butilamina (20 μl, 0,27 mmol) y DIPEA (50 μl, 0,27 mmol) dieron el compuesto del título (26 mg, 45 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH₃ en MeOH (95:5) como eluyente.

15

PM: 258,31

HPLCEM (Método A): [m/z]: 259

20 La Figura 33 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 36.

CI50 [μM]: <50.

Ejemplo 37

25

(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-fenetil-amina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 14, 4-cloro-5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina (50 mg, 0,22 mmol), feniletilamina (30 μl, 0,27 mmol) y DIPEA (50 μl, 0,27 mmol) dieron el compuesto del título (28 mg, 48 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/1 % NH₃ en MeOH (95:5) como eluyente.

30

PM: 306,32

HPLCEM (Método A): [m/z]: 307

La Figura 34 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 37.

35

CI50 [μM]: <50.

Ejemplo 38

40

Isopropil-(5-metoxi-2-pirazin-2-il-pirimidin-4-il)-amina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 4, procedimiento general 14, 4-cloro-5-metoxi-2-pirazin-2-il-pirimidina (44 mg, 0,19 mmol), isopropilamina (25 μl, 0,29 mmol) y DIPEA (67 μl, 0,39 mmol) dieron el compuesto del título (27 mg, 60 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/MeOH (95:5) como eluyente.

45

HPLCEM (Método A) [m/z]: 246

La Figura 35 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 38.

CI50 [μM]: >50.

50

Ejemplo 39

Isopropil-(5-metoxi-2-piridin-3-il-pirimidin-4-il)-amina

55

De forma similar, mediante el uso del procedimiento general 14, 4-cloro-5-metoxi-2-piridin-3-il-pirimidina (0,15 g, 0,67 mmol), isopropilamina (43 μl, 0,74 mmol) y DIPEA (0,13 ml, 0,81 mmol) dieron el compuesto del título (39 mg, 24 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/MeOH (98:2) como eluyente.

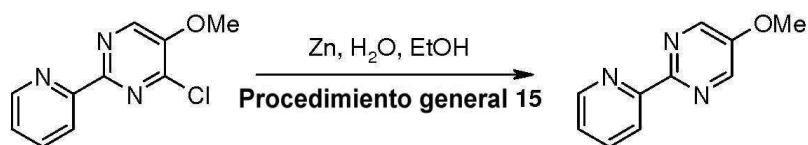
PM: 244,29

HPLCEM (Método A): [m/z]: 245

60 La Figura 36 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 39.

CI50 [μM]: >50.

RUTA 5

5 **Ejemplo 40**

Procedimiento general 15:

5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina

10

Se pusieron polvo de cinc (1,0 g, 15,8 mmol) y agua (2,4 ml) en una solución de 4-cloro-5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina (0,2 g, 0,9 mmol) en EtOH (5,4 ml), y la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 h. Después del enfriamiento se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH₃ en MeOH (95:5) como eluyente para dar el compuesto del título (23 mg, 14 %).

15

PM: 187,20

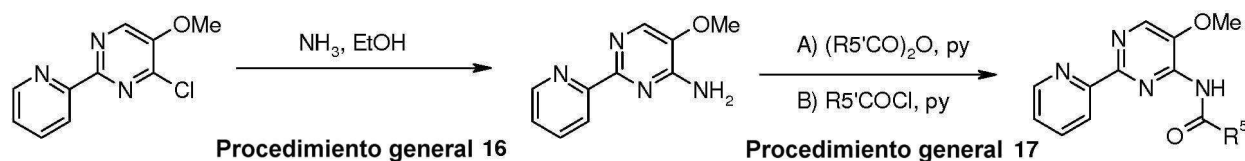
HPLCEM (Método A): [m/z]: 188

La Figura 37 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 40.

20

Cl50 [μM]: >50.

RUTA 6



25

Procedimiento general 16:

Ejemplo 41

30

5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina

4-cloro-5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina (1,0 g, 4,52 mmol) en EtOH (5 ml) se lavó con gas de amoníaco a 0 °C durante 0,3 h. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 12 h. Después del enfriamiento se concentró la mezcla al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH₃ en MeOH (97:3) como eluyente para dar el compuesto del título (0,7 g, 78 %).

35

PM: 202,21

HPLCEM (Método A): [m/z]: 203

La Figura 38 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 41.

40

Cl50 [μM]: >50.

Ejemplo 42

Procedimiento general 17:

45

N-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-acetamida

Se puso anhídrido de ácido acético (0,05 g, 0,49 mmol) en una solución de 5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina (0,05 g, 0,25 mmol) en piridina (0,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (7 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH₃ en MeOH (95:5) y el 1 % de amoníaco como eluyente para dar el compuesto del título (25 mg, 41 %).

50

PM: 244,29

HPLCEM (Método A): [m/z]: 245

La Figura 39 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 42.

55

Cl50 [μM]: >50.

Ejemplo 43

5 *N*-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-benzamida

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 6, procedimiento general 17, 5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina (45 mg, 0,22 mmol), cloruro de benzoilo (59 mg, 0,42 mmol) y piridina (0,5 ml) dieron el compuesto del título (20 mg, 29 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/MeOH (95:5) como eluyente.

10 PM: 306,31

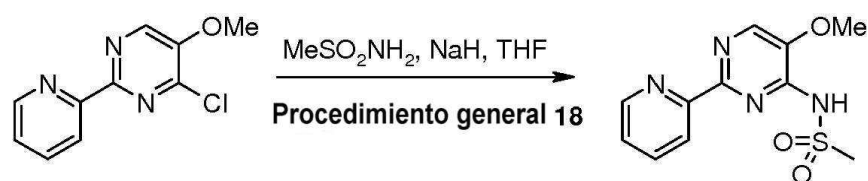
HPLCEM (Método A): [m/z]: 307

La Figura 40 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 43.

Cl50 [μM]: <50.

15

RUTA 7



20 Procedimiento general 18:

Ejemplo 44

Síntesis de *N*-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida, se puso metanosulfonamida (47 mg, 0,49 mmol) en una solución de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 20 mg, 0,5 mmol) en THF (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió 4-cloro-5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidina (0,10 g, 0,45 mmol) en DMSO (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 120 °C durante 1 h. Después del enfriamiento se concentró la mezcla al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH₃ en MeOH (97:3) como eluyente para dar el compuesto del título (27 mg, 27 %).

25 PM: 280,30

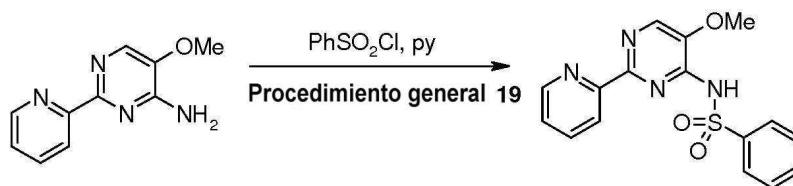
HPLCEM (Método A): [m/z]: 281

La Figura 41 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 44.

Cl50 [μM]: <50.

30

RUTA 8



40 Procedimiento general 19:

Ejemplo 45

45 *N*-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida

Se puso cloruro de bencenosulfonilo (43 mg, 0,24 mmol) en una solución de 5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina (50 mg, 0,24 mmol) en piridina (0,3 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h. Después del enfriamiento se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH₃ en MeOH (95:5) como eluyente para dar el compuesto del título (15 mg, 18 %).

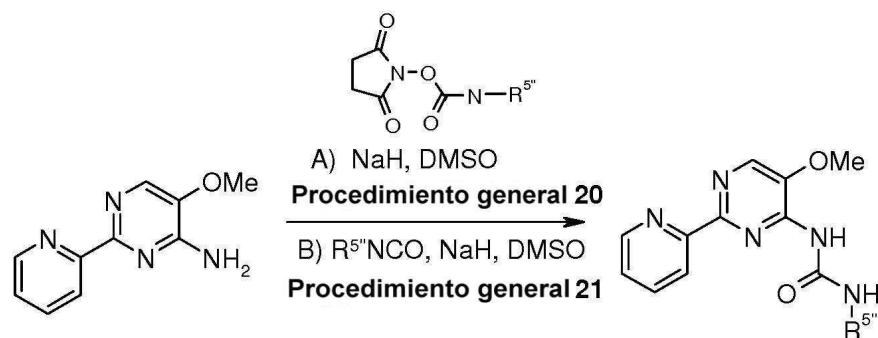
50 PM: 342,37

HPLCEM (Método A): [m/z]: 343

La Figura 42 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 45.

55 Cl50 [μM]: <50.

RUTA 9



5 Procedimiento general 20:

Ejemplo 46

10 1-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-3-metil-urea

Se puso hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 12 mg, 0,29 mmol) a 0 °C en una solución de 5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina (50 mg, 0,24 mmol) en DMSO (1 ml) y la mezcla se agitó durante 0,25 h. Se añadió gota a gota *N*-metilcarbamato de *N*-succinimidilo (51 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/0,1 % de NH₃ en MeOH (97:3) como eluyente para dar el compuesto del título (21 mg, 32 %).

PM: 259,26

HPLCEM (Método A): [m/z]: 260

20 La Figura 43 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 46.

Cl₅₀ [μM]: >50.

Ejemplo 47

Procedimiento general 21:

30 1-isopropil-3-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-urea

Se puso hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 13 mg, 0,3 mmol) en una solución de 5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina (50 mg, 0,24 mmol) en DMSO (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,25 h. Se añadió isocianato de isopropilo (42 mg, 0,49 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 14 h. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/3 % de NH₃ en MeOH (95:5) como eluyente para dar el compuesto del título (23 mg, 32 %).

PM: 287,31

HPLCEM (Método A): [m/z]: 288

40 La Figura 44 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 47.

Cl₅₀ [μM]: >50.

Ejemplo 48

45 Síntesis de 1-(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-3-fenil-urea

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 9, procedimiento general 21, 5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina (50 mg, 0,24 mmol), hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 12 mg, 0,29 mmol) e isocianato de fenilo (35 mg, 0,29 mmol) dieron el compuesto del título (16 mg, 0 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/0,1 % de NH₃ en MeOH (95:5) como eluyente.

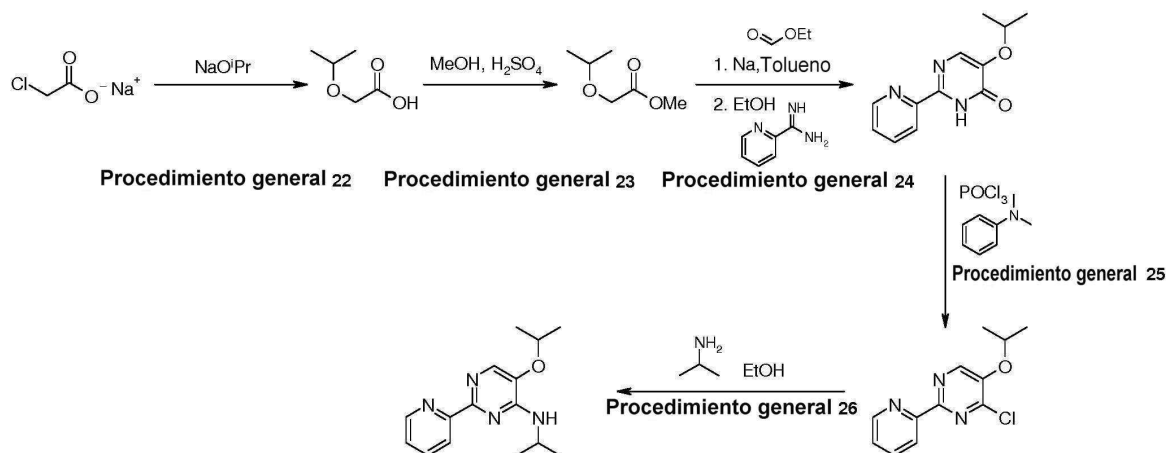
PM: 321,33

HPLCEM (Método A): [m/z]: 322

55 La Figura 45 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 48.

Cl50 [μM]: >50.

RUTA 10



5

Procedimiento general 22:

Ácido isopropoxiacético

10

La sal de sodio del ácido cloroacético (20 g, 171 mmol) se puso por porciones a 80 °C en una solución de isopropóxido de sodio (preparado a partir de 5,92 g de sodio y 60 ml de isopropanol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Después del enfriamiento se concentró la mezcla al vacío. El residuo se diluyó con agua (80 ml) y se acidificó a pH 2-3 con HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 6). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (18 g, 89 %), que se empleó sin purificación adicional.

15

Procedimiento general 23:

20 Éster de metilo de ácido isopropoxiacético

Se puso cloruro de tionilo (22,2 ml, 303 mmol) gota a gota en una solución de ácido isopropoxiacético (17,9 g, 179 mmol) en MeOH (70 ml) a -5 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 9 h. Después del enfriamiento se concentró la mezcla al vacío. El residuo se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 ml) y se extrajo con Et_2O (x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo (15,5 g, 78 %), que se usó sin purificación adicional.

25

Procedimiento general 24:

30

5-isopropoxo-2-piridin-2-il-3*H*-pirimidin-4-ona

Se pusieron éster de metilo de ácido isopropoxiacético (1,0 g, 7,5 mmol) y éster de etilo de ácido fórmico (0,56 g, 7,5 mmol) al mismo tiempo en una suspensión agitada de sodio (0,18 g, 7,5 mmol) en tolueno (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El tolueno se decantó, el residuo se diluyó con EtOH (20 ml) y se añadió piridin-2-carboxamida (0,83 g, 5,3 mmol) seguido de una solución de etóxido de sodio (preparada a partir de Na 0,35 g, 15 mmol en 5 ml de EtOH). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se filtró y se neutralizó el residuo con HCl 1 N (10 ml). La mezcla se concentró al vacío y el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH_3 en MeOH (98:2) como eluyente para dar el compuesto del título (0,18 g, 11 %).

35

40

PM: 231,25

HPLCEM (Método D): [m/z]: 232

Procedimiento general 25:

45

4-cloro-5-isopropoxi-2-piridin-2-il-pirimidina

Una solución de 5-isopropoxi-2-piridin-2-il-3*H*-pirimidin-4-ona (0,18 g, 0,78 mmol) y POCl_3 (0,76 ml, 7,8 mmol) en *N,N*-dimetilaniolina (0,22 ml) se calentó durante 1 h a reflujo. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (50 ml) y se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 a pH 8 – 9. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases

50

orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH_3 en MeOH (98:2) como eluyente para dar el compuesto del título (0,14 g, 72 %).

PM: 249,69

5 HPLCEM (Método D): [m/z]: 250

Procedimiento general 26:

Ejemplo 49

10

(5-isopropoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-isopropil-amina

Se disolvieron 4-cloro-5-isopropoxi-2-piridin-2-il-pirimidina (0,13 g, 0,52 mmol), isopropilamina (45 μl , 0,52 mmol) y DIPEA (0,18 ml, 1,04 mmol) en EtOH (2 ml) y la mezcla se agito durante 15 h a 80 °C. Después del enfriamiento se concentró la mezcla al vacío. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH_3 en MeOH (95:5) como eluyente para dar el compuesto del título (55 mg, 38 %).

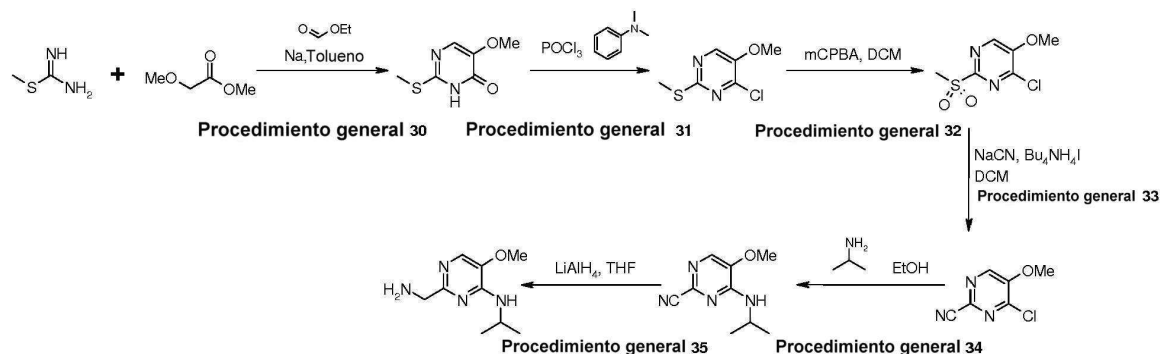
PM: 272,34

20 HPLCEM (Método A): [m/z]: 273

La Figura 46 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 49.

Cl50 [μM]: >50.

25 RUTA 12



Procedimiento general 30:

30

5-metoxi-2-metilsulfonyl-3H-pirimidin-4-ona

Se pusieron metoxiacetato de metilo (2,0 g, 19,2 mmol) y éster de etilo de ácido fórmico (1,42 g, 19,2 mmol) al mismo tiempo en una suspensión agitada de sodio (0,44 g, 19,2 mmol) en tolueno (20 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 12 h. Se decantó el tolueno, el residuo en bruto se diluyó con EtOH (20 ml) y se añadió S-metiltiourea (1,3 g, 15 mmol) en una porción, seguido de una solución de etóxido de sodio (preparada a partir de Na 0,35 g, 15 mmol y 5 ml de EtOH). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla se filtró y el residuo se neutralizó con HCl 1 N (10 ml). El disolvente se retiró al vacío. El residuo en bruto se diluyó con MeOH (20 ml), se agitó durante 0,25 h y se filtró a través de Zelithe. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,5 g, 21 %).

PM: 172,20

HPLCEM (Método D): [m/z]: 173

Procedimiento general 31:

45

4-cloro-5-metoxi-2-metilsulfonyl-pirimidina

Se calentó una solución de 5-metoxi-2-metilsulfonyl-3H-pirimidin-4-ona (0,77 g, 4,4 mmol) y POCl_3 (6,8 g, 44 mmol) en *N,N*-dimetilanilina (0,4 ml) a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (50 ml) y se basificó con NaHCO_3 acuoso saturado a pH 8 - 9 y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/hexano (1:9-4:6) como eluyente para dar el compuesto del título (0,2 g, 33 %).

PM: 190,65

HPLCEM (Método D): [m/z]: 191

Procedimiento general 32:

4-cloro-2-metanosulfonil-5-metoxi-pirimidina

- 5 Se puso una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,4 g, 2,3 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota en una solución de 4-cloro-5-metoxi-2-metilsulfonil-pirimidina (0,15 g, 0,78 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (10 ml), la fase acuosa se extrajo con DCM y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH₃ in MeOH (98:2) como eluyente para dar el compuesto del título (0,18 g, 100 %).
- 10 PM: 222,64
HPLCEM (Método D): [m/z]: 223

Procedimiento general 33:

- 15 4-cloro-5-metoxi-pirimidin-2-carbonitrilo

- Se puso 4-cloro-2-metanosulfonil-5-metoxi-pirimidina (0,18 g, 0,8 mmol) en una solución de cianuro de sodio, yoduro de tetrabutilamonio (16 mg, 0,04 mmol) en DCM (3 ml) y agua (0,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (x 2), las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/hexano (1:9-4:6) como eluyente para dar el compuesto del título (65 mg, 50 %).
- 20 PM: 169,56
HPLCEM (Método D): [m/z]: 170

- 25 Procedimiento general 34:

4-isopropilamino-5-metoxi-pirimidin-2-carbonitrilo

- Se disolvieron 4-cloro-5-metoxi-pirimidin-2-carbonitrilo (65 mg, 0,38 mmol), isopropilamina (34 µl, 0,42 mmol) y DIPEA (75 µl, 0,46 mmol) en EtOH (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se estabilizó en pentano para dar el compuesto del título (30 mg, 40 %).
- 30 PM: 192,21
35 HPLCEM (Método D): [m/z]: 193

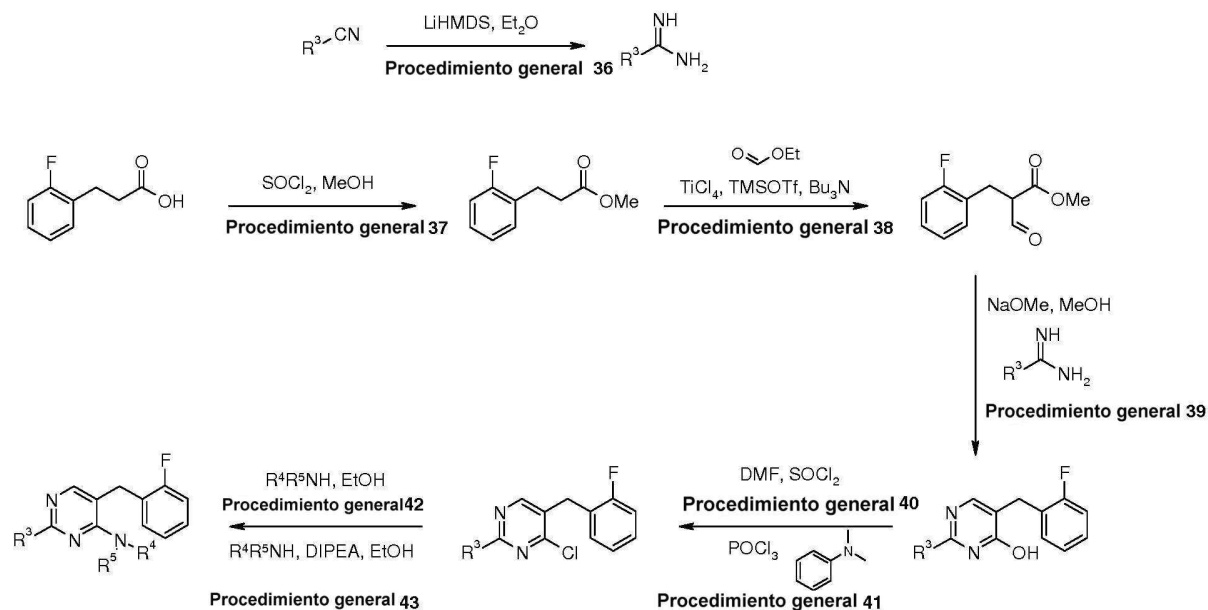
Ejemplo 50

Procedimiento general 35:

- 40 (2-aminometil-5-metoxi-pirimidin-4-il)-isopropil-amina

- Se puso 4-isopropilamino-5-metoxi-pirimidin-2-carbonitrilo (30 mg, 0,13 mmol) en THF (3 ml) gota a gota en una solución de hidruro de litio-aluminio (19 mg, 0,52 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,75 h. El residuo se diluyó con solución de NaOH 1 N (5 ml) y la mezcla se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/MeOH (98:2) como eluyente para dar el compuesto del título (29 mg, 96 %).
- 45 PM: 196,27
HPLCEM (Método D): [m/z]: 197
- 50 La Figura 47 muestra los espectros/cromatogramas del compuesto del Ejemplo 50.
Cl₅₀ [µM]: <50.

RUTA 13



5 Procedimiento general 36:

Piridin-2-carboxamida

10 Se agitó hexametildisilazida de litio (solución 1 M en THF, 60,5 ml, 60,5 mmol) en una solución de piridin-2-carbonitrilo (3,0 g, 28,8 mmol) en Et₂O (30 ml) a 0 °C. La preparación se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La preparación se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 3 M (54 ml) y la preparación se agitó durante 30 min. Se añadió agua (135 ml) y la fase orgánica se separó y se desechó. La capa acuosa se basificó a pH 14 con NaOH acuoso saturado y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,70 g, 49 %).

15 PM: 121,14

HPLCEM (Método B): [m/z]: 122

Nicotinamida

20 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 13, procedimiento general 36, hexametildisilazida de litio (solución 1 M en THF, 40,4 ml, 40,4 mmol), nicotinonitrilo (2,0 g, 19,2 mmol) en Et₂O (30 ml) dieron el compuesto del título (0,95 g, 41 %).

PM: 121,14

HPLCEM (Método B): [m/z]: 122

25

Procedimiento general 37:

Éster de metilo de ácido 3-(2-fluorofenil)-propiónico

30 Se agitó cloruro de tionilo (0,65 ml, 9,82 mmol) gota a gota en una solución de ácido 3-(2-fluorofenil)-propiónico (1,0 g, 5,95 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml) y se extrajo con Et₂O (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,0 g, 93 %).

35 PM: 182,20

HPLCEM (Método B): [m/z]: 183

Procedimiento general 38:

40 Éster de metilo de ácido 2-(2-fluorobencil)-3-oxo-propiónico

45 Se pusieron cloruro de titanio (IV) (0,91 ml, 8,24 mmol), trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (25 µl, 0,14 mmol) seguido de tri-*n*-butilamina (2,9 ml, 12,35 mmol) gota a gota en una solución de éster de metilo de ácido 3-(2-fluorofenil)-propiónico (0,5 g, 2,74 mmol) y éster de etilo de ácido fórmico (0,33 ml, 4,11 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc

(x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. La purificación parcial de la cromatografía en columna con EtOAc/heptano (8:92) como eluyente dio el compuesto del título (200 mg, 35 %) en forma no pura. El producto se empleó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM, por tanto, su estructura se confirmó mediante RMN de ^1H .

Ejemplo 51

Procedimiento general 39:

5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ol

Se puso NaOMe (133 mg, 2,48 mmol) en una solución de éster de metilo de ácido 2-(2-fluorobencil)-3-oxo-propiónico (500 mg, 2,38 mmol) y piridin-2-carboxamida 33 (200 mg, 1,65 mmol) en MeOH (10 ml). La preparación se agitó a temperatura ambiente durante 68 h. La preparación se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna con MeOH/DCM (5:95) como eluyente. El sólido resultante se estabilizó (trituró) en Et_2O para dar el compuesto del título (262 mg, 45 %).

PM: 281,28

HPLCEM (Método A): [m/z]: 282

La Figura 48 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 51.

Cl50 [μM]: <50.

Ejemplo 52

5-(2-fluorobencil)-2-piridin-3-il-pirimidin-4-ol

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 13, procedimiento general 39, NaOMe (167 mg, 3,10 mmol), éster de metilo de ácido 2-(2-fluorobencil)-3-oxo-propiónico (650 mg, 3,10 mmol) y nicotinamida 73 (250 mg, 2,06 mmol) dieron el compuesto del título (279 mg, 37 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/MeOH (97:3) como eluyente, seguido de estabilización de Et_2O .

PM: 281,28

HPLCEM (Método A): [m/z]: 282

La Figura 49 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 52.

Cl50 [μM]: >50.

Ejemplo 53

Procedimiento general 40:

4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina

Se puso DMF (cat.) en una solución de 5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ol (100 mg, 0,35 mmol) en cloruro de tionilo (1 ml), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 1 h. Después del enfriamiento se concentró la mezcla de reacción al vacío y el residuo se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (107 mg, 100 %).

PM: 299,73

HPLCEM (Método A): [m/z]: 300

La Figura 50 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 53.

Cl50 [μM]: <50.

Ejemplo 54

4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-3-il-pirimidina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 13, procedimiento general 40, DMF (cat.), 5-(2-fluorobencil)-2-piridin-3-il-pirimidin-4-ol 77 (100 mg, 0,36 mmol) y cloruro de tionilo (1 ml) dieron el compuesto del título (107 mg, 100 %) después de tratamiento acuoso.

PM: 299,74

HPLCEM (Método A): [m/z]: 300

La Figura 51 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 54.

Cl50 [μM]: >50.

Procedimiento general 41:

4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina

- 5 5-(2-fluorobencil)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-ol (70 mg, 0,25 mmol) y POCl₃ (0,39 g, 2,5 mmol) en *N,N*-dimetilanilina (0,07 ml) se calentaron a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo (50 ml) y se basificó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ a pH 8 - 9. La fase acuosa se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM como eluyente para dar el compuesto del título (25 mg, 33 %).
- 10 PM: 299,74
HPLCEM (Método D) [m/z]: 300

Ejemplo 55

15 Procedimiento general 42:

[5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-isopropil-amina

- 20 Se puso diisopropilamina (69 µl, 0,80 mmol) en una solución de 4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina (107 mg, 0,36 mmol) en EtOH (1,1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Después del enfriamiento se concentró la mezcla de reacción al vacío. El residuo se basificó con solución saturada de NaHCO₃ (1 ml) y se extrajo con DCM (x 3). La fase orgánica se lavó con agua (x 2), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (92 mg, 78 %).
- 25 PM: 322,39
HPLCEM (Método A): [m/z]: 323
La Figura 52 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 55.
CI50 [µM]: <50.

Ejemplo 56

[5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-metil-amina

- 35 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 13, procedimiento general 42, 4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina (103 mg, 0,34 mmol), metilamina (2 M en THF, 0,75 ml, 1,53 mmol) en EtOH (1 ml) dieron el compuesto del título (57 mg, 57 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas).
- 40 PM: 294,32
HPLCEM (Método A): [m/z]: 295
La Figura 53 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 56.
CI50 [µM]: >50.

Ejemplo 57

45 Dietil-[5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-amina

- 50 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 13, procedimiento general 42, 4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina (103 mg, 0,34 mmol), dietilamina (0,16 ml, 1,53 mmol) en EtOH (1 ml) dieron el compuesto del título (88 mg, 77 %) después de tratamiento básico sin purificación adicional.
- 55 PM: 336,41
HPLCEM (Método A): [m/z]: 337
La Figura 54 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 57.
CI50 [µM]: <50.

Ejemplo 58

Ciclohexilmetil-[5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-amina

- 60 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 13, procedimiento general 42, 4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina (103 mg, 0,34 mmol), ciclohexanmetilamina (0,20 ml, 1,53 mmol) en EtOH (1 ml) dieron el compuesto del título (80 mg, 63 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas).
- 65 PM: 376,47
HPLCEM (Método A): [m/z]: 377
La Figura 55 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 58.

CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 59

5 4-[5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-morfolina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 13, procedimiento general 42, 4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina (103 mg, 0,34 mmol), morfolina (0,13 ml, 1,53 mmol) en EtOH (1 ml) dieron el compuesto del título (82 mg, 69 %) después de tratamiento básico sin purificación adicional.

10 PM: 350,39

HPLCEM (Método A): [m/z]: 351

La Figura 56 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 59.

CI50 [μM]: <50.

15

Ejemplo 60

5-(2-fluorobencil)-4-piperidin-1-il-2-piridin-2-il-pirimidina

20 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 13, procedimiento general 42, 4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina 78 (103 mg, 0,34 mmol), piperidina (0,15 ml, 1,53 mmol) en EtOH (1 ml) dieron el compuesto del título (88 mg, 74 %) después de tratamiento básico sin purificación adicional.

PM: 348,42

HPLCEM (Método A): [m/z]: 349

25 La Figura 57 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 60.

CI50 [μM]: <50.

Ejemplo 61

30

Bencil-[5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il]-metil-amina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 13, procedimiento general 42, 4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina (103 mg, 0,34 mmol), *N*-metilbencilamina (0,20 ml, 1,53 mmol) en EtOH (1 ml) dieron el compuesto del título (97 mg, 74 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones ácidas).

35

PM: 384,45

HPLCEM (Método A): [m/z]: 385

La Figura 58 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 61.

40 CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 62

45

[5-(2-fluorobencil)-2-piridin-3-il-pirimidin-4-il]-isopropil-amina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 13, procedimiento general 42, diisopropilamina (126 μl , 1,49 mmol) y 4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-3-il-pirimidina (98 mg, 0,33 mmol) dieron el compuesto del título (83 mg, 79 %) después de tratamiento acuoso.

PM: 322,39

50 HPLCEM (Método A): [m/z]: 323

La Figura 59 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 62.

CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 63

Procedimiento general 43:

60

5-(2-fluorobencil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-piridin-2-il-pirimidina

Se disolvieron 4-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina (25 mg, 0,08 mmol), 1-metilpiperazina (0,01 ml, 0,1 mmol) y DIPEA (17 μl , 0,1 mmol) en EtOH (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/1 % de NH_3 en MeOH (96:4) como eluyente para dar el

65

compuesto del título (14 mg, 46 %).

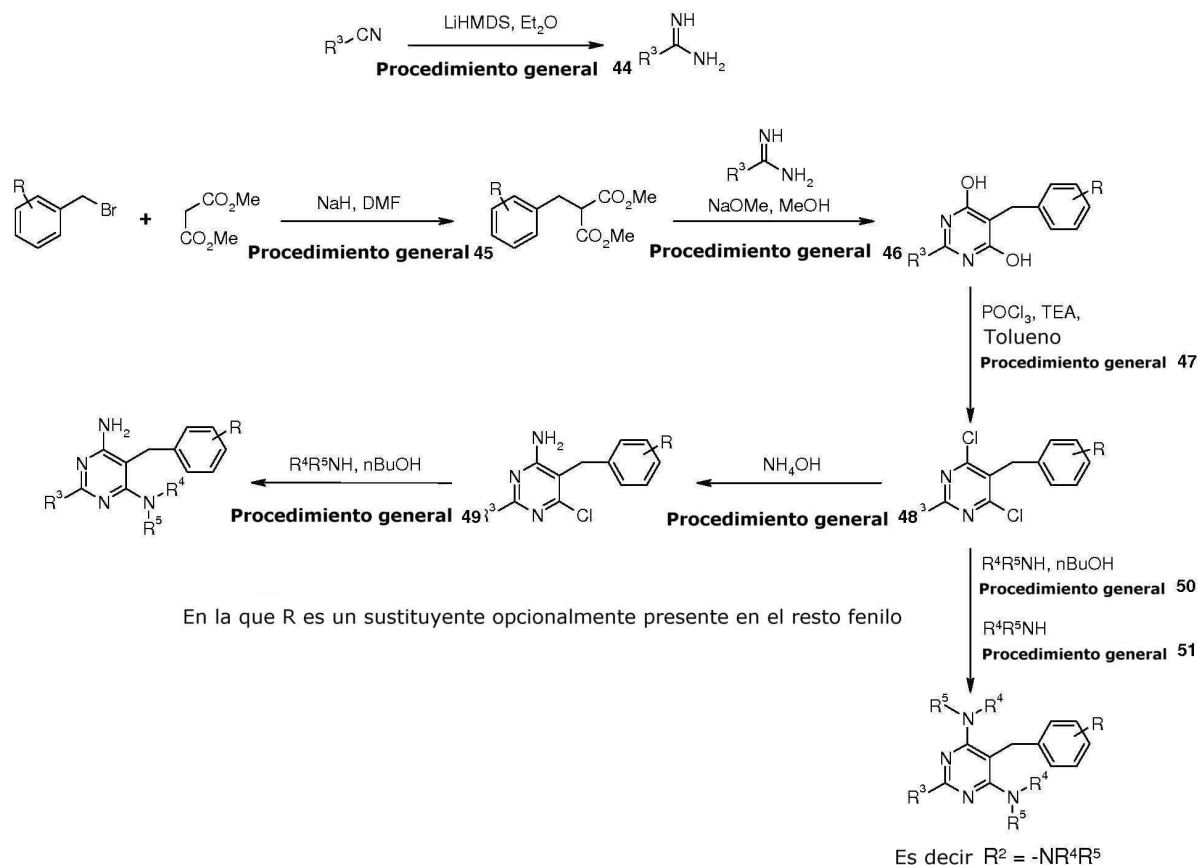
PM: 364,44

HPLCEM (Método A) [m/z]: 364

5 La Figura 60 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 63.

Cl50 [μM]: <50.

RUTA 14



10

Procedimiento general 44:

5-fluoropiridin-2-carboxamida

15

Se añadió trimetilaluminio (3,54 g, 49,14 mmol) gota a gota a una solución intensamente agitada de NH₄Cl (2,63 g, 49,14 mmol) en tolueno seco (20 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución de 5-fluoropiridin-2-carbonitrilo (2,00 g, 16,38 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Después del enfriamiento, la mezcla se puso en una suspensión intensamente agitada y refrigerada (0 °C) de dióxido de silicio (20,0 g) en cloroformo (150 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró y se lavó la torta de filtro con MeOH (x 3). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl 1 M (150 ml) y Et₂O (70 ml). La fase orgánica se separó y se desechó. La fase acuosa se basificó con NaOH acuoso saturado y se extrajo con cloroformo (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (394 mg, 17 %). El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM, por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

25

Procedimiento general 45:

Éster de dimetilo de ácido 2-bencil-malónico

30

Se puso éster de dimetilo de ácido malónico (369 μl, 3,22 mmol) gota a gota en una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 140 mg, 3,51 mmol) en DMF (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se refrigeró a 0 °C y se añadió gota a gota bromuro de bencilo (350 μl, 2,92 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió EtOAc (10 ml), seguido de solución acuosa saturada de NH₄Cl (10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en

35

columna con EtOAc/heptano (5:95) como eluyente para dar el compuesto del título (325 mg, 25 %).

PM: 222,24

HPLCEM (Método B): [m/z]: 223

5 **Éster de dimetilo de ácido 2-(2-fluorobencil)-malónico**

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 14, procedimiento general 45, éster de dimetilo de ácido malónico (2,0 ml, 17,46 mmol), NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,76 g, 19,05 mmol), 2-fluorobencilbromuro (2,1 ml, 19,05 mmol) en THF (60 ml) dieron el compuesto del título (1,80 g, 47 %).

10 PM: 240,23

HPLCEM (Método B): [m/z]: 241

Ejemplo 64

15 Procedimiento general 46:

5-bencil-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diol

20 Se puso NaOMe (316 mg, 5,85 mmol) en una solución de éster de dimetilo de ácido 2-bencil-maloico (650 mg, 2,92 mmol) y piridin-2-carboxamidina (354 mg, 2,92 mmol) en MeOH (15 ml). La mezcla de reacción se disolvió a temperatura ambiente durante 40 min y después a 70 °C durante 1 h. Después del enfriamiento se concentró la mezcla de reacción al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante estabilización en EtOAc para dar el compuesto del título (431 mg, 53 %).

PM: 279,29

25 HPLCEM (Método A): [m/z]: 280

La Figura 61 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 64.

Cl50 [μM]: >50.

30 **Ejemplo 65**

5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diol

35 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 14, procedimiento general 46, NaOMe (111 mg, 2,06 mmol), éster de dimetilo de ácido 2-(2-fluorobencil)-malónico (496 mg, 2,06 mmol) y piridin-2-carboxamidina (250 mg, 2,06 mmol) dieron el compuesto del título (361 mg, 59 %).

PM: 297,28

HPLCEM (Método A): [m/z]: 298

40 La Figura 62 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 65.

Cl50 [μM]: >50.

5-(2-fluorobencil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-pirimidin-4,6-diol

45 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 14, procedimiento general 46, NaOMe (153 mg, 2,83 mmol), éster de dimetilo de ácido 2-(2-fluorobencil)-malónico (680 mg, 2,83 mmol) y 5-fluoropiridin-2-carboximidamida (394 mg, 2,83 mmol) dieron el compuesto del título (597 mg, 67 %).

PM: 315,27

HPLCEM (Método B): [m/z]: 316

50

Ejemplo 66

Procedimiento general 47:

55 5-Bencil-4,6-dicloro-2-piridin-2-il-pirimidina

60 Una solución de POCl₃ (316 μl, 3,4 mmol) en tolueno (3 ml) se puso gota a gota en una suspensión de 5-bencil-2-(piridin-2-il)pirimidin-4,6-diol (430 mg, 1,54 mmol) y TEA (215 μl, 1,54 mmol) en tolueno (5 ml) a 100 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. Después del enfriamiento a temperatura ambiente y después a 0 °C, se añadió gota a gota agua (3 ml) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. El intento de la extracción con EtOAc fracasó, por tanto, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se basificó y con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con DCM (x 2), seguido de cloroformo (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (327 mg, 67 %).

PM: 316,19

65 HPLCEM (Método A): [m/z]: 317

La Figura 63 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del

Ejemplo 66.
CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 67

5 4,6-dicloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 14, procedimiento general 47, POCl_3 (69 μl , 0,74 mmol), 5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diol (100 mg, 0,34 mmol) y TEA (47 μl , 0,34 mmol) dieron el compuesto del título (112 mg, 77 %).

10 PM: 334,18

HPLCEM (Método A): [m/z]: 335

La Figura 64 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 67.

15 CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 68

20 4,6-dicloro-5-(2-fluorobencil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-pirimidina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 14, procedimiento general 47, POCl_3 (384 μl , 4,12 mmol), 5-(2-fluorobencil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-pirimidin-4,6-diol (590 mg, 1,87 mmol) y TEA (260 μl , 1,87 mmol) dieron el compuesto del título (496 mg, 75 %).

PM: 352,17

25 HPLCEM (Método A): [m/z]: 352

La Figura 65 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 68.

CI50 [μM]: >50.

30 **Ejemplo 69**

Procedimiento general 48:

35 5-bencil-6-cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina

Una suspensión de 5-bencil-4,6-dicloro-2-(piridin-2-il)pirimidina (50 mg, 0,16 mmol) en NH_4OH (solución al 35 % en agua, 1 ml, 9,3 mmol) se calentó en un tubo de microondas a 100 °C durante 30 min en el microondas. Se añadió EtOH (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante otros 30 min en el microondas. El sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó con EtOH (1 ml) y se secó al vacío para dar el compuesto del título (30 mg, 64 %).

PM: 296,75

HPLCEM (Método A): [m/z]: 297

La Figura 66 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 69.

45 CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 70

50 6-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 14, procedimiento general 48, 4,6-dicloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina (390 mg, 1,17 mmol) y NH_4OH (solución al 35 % en agua, 3,1 ml, 29,28 mmol) dieron el compuesto del título (334 mg, 91 %).

PM: 314,75

55 HPLCEM (Método A): [m/z]: 315

La Figura 67 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 70.

CI50 [μM]: >50.

60 6-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-pirimidin-4-ilamina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 14, procedimiento general 48, 4,6-dicloro-5-(2-fluorobencil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-pirimidina (377 mg, 1,07 mmol) y NH_4OH (solución al 35 % en agua, 2,9 ml, 26,76 mmol) dieron el compuesto del título (307 mg, 86 %).

65 PM: 332,74

HPLCEM (Método B): [m/z]: 333

Ejemplo 71

5 Procedimiento general 49:

5-bencil-*N*-isopropil-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

10 Se añadió isopropilamina (87 µl, 10,01 mmol) a una solución de 5-bencil-6-cloro-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina (30 mg, 0,1 mmol) en *n*-BuOH (1 ml) en un tubo de microondas. La mezcla se calentó a 193 °C durante 1 h en el microondas. Se añadió isopropilamina (1,0 ml, 11,61 mmol) y la mezcla se calentó a 193 °C durante otros 150 min en el microondas. Después del enfriamiento se añadió agua y el precipitado resultante se aisló mediante filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar el compuesto del título (29 mg, 90 %).

PM: 319,40

15 HPLCEM (Método A): [m/z]: 320,70

La Figura 68 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 71.

Cl50 [µM]: <50.

Ejemplo 72

5-(2-fluorobencil)-*N*-isopropil-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

25 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 14, procedimiento general 49, isopropilamina (273 µl, 3,18 mmol) y 6-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina (100 mg, 0,32 mmol) dieron el compuesto del título (58 mg, 54 %).

PM: 337,40

HPLCEM (Método A): [m/z]: 338

30 La Figura 69 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 72.

Cl50 [µM]: <50.

Ejemplo 73

35 5-bencil-6-morfolin-4-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 14, procedimiento general 49, 5-bencil-6-cloro-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-amina (30 mg, 0,1 mmol) y morfolina (1 ml) dieron el compuesto del título (35 mg, 100 %).

PM: 347,41

40 HPLCEM (Método A): [m/z]: 348

La Figura 70 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 73.

Cl50 [µM]: <50.

Ejemplo 74

5-(2-fluorobencil)-6-morfolin-4-il-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina

50 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 14, procedimiento general 49, 6-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina (100 mg, 0,32 mmol) y morfolina (1 ml) dieron el compuesto del título (111 mg, 96 %).

PM: 365,40

HPLCEM (Método A): [m/z]: 366

La Figura 71 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 74.

55 Cl50 [µM]: <50.

Ejemplo 75

Procedimiento general 50:

60 5-(2-fluorobencil)-*N,N*-diisopropil-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

65 Se puso isopropilamina (257 µl, 2,99 mmol) en una solución de 4,6-dicloro-5-(2-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidina (100 mg, 0,30 mmol) en *n*-BuOH (1 ml) en un tubo de microondas. La mezcla se calentó a 200 °C durante 5 h en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en

EtOAc (2 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (82 mg, 72 %).

PM: 379,48

HPLCEM (Método A): [m/z]: 380

5 La Figura 72 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 75.

CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 76

10

Procedimiento general 51:

4-[5-bencil-6-(morfolin-4-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-il]morfolina

15 Una solución de 5-bencil-4,6-dicloro-2-(piridin-2-il)pirimidina (65 mg, 0,21 mmol) en morfolina (1 ml) se calentó en un tubo de microondas a 200 °C durante 1 h en el microondas. La solución se diluyó con agua (3 ml) y se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó en Et₂O (4 ml) y se lavó con agua (x 2) y solución salina. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante titulación de Et₂O para dar el compuesto del título (25 mg, 29 %).

20 PM: 417,5

HPLCEM (Método A): [m/z]: 418

La Figura 73 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 76.

CI50 [μM]: >50.

25

Ejemplo 77

4-{5-[(2-fluorofenil)metil]-6-(morfolin-4-il)-2-(piridin-2-il)pirimidin-4-il}morfolina

30 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 14, procedimiento general 51, 4,6-dicloro-5-(2-fluorobencil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-pirimidina (100 mg, 0,30 mmol) y morfolina (1 ml) dieron el compuesto del título (60 mg, 46 %).

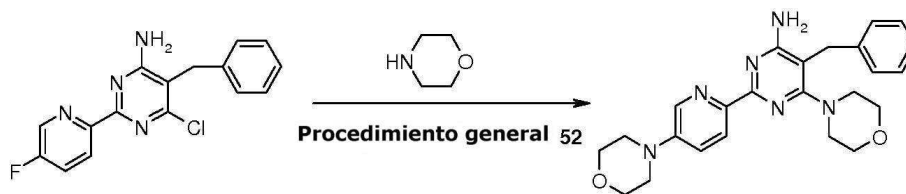
PM: 435,49

HPLCEM (Método A): [m/z]: 436

35 La Figura 74 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 77.

CI50 [μM]: >50.

RUTA 15



40

Procedimiento general 52:

Ejemplo 78

45

5-(2-fluorobencil)-6-morfolin-4-il-2-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-pirimidin-4-ilamina

Una solución de 6-cloro-5-(2-fluorobencil)-2-(5-fluoropiridin-2-il)-pirimidin-4-ilamina (100 mg, 0,30 mmol) en morfolina (1 ml) en un tubo de microondas se calentó a 200 °C durante 1 h en el microondas. Se añadió Et₂O (0,5 ml) y el precipitado resultante se aisló mediante filtración. El sólido se disolvió en EtOAc (2 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y agua. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante estabilización en Et₂O para dar el compuesto del título (100 mg, 74 %).

50

PM: 450,51,41

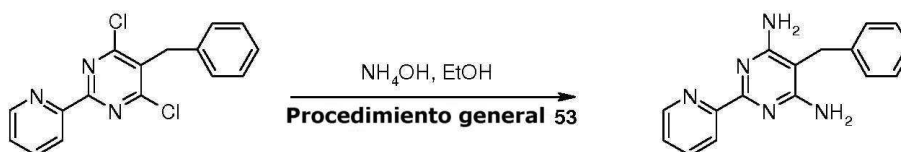
HPLCEM (Método A): [m/z]: 451

55 La Figura 75 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 78.

CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 79

RUTA 16



5

Procedimiento general 53:

5-bencil-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

10

Una suspensión de 5-bencil-4,6-dicloro-2-(piridin-2-il)pirimidina (50 mg, 0,16 mmol) en NH_4OH (1 ml, 9,3 mmol) y EtOH (1 ml) se calentó en un tubo de microondas a 130 °C durante 30 min en el microondas. La preparación se calentó de nuevo en etapas a 150 °C durante en total 60,5 h. La preparación se diluyó con agua y el sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó con Et_2O y se secó al vacío para dar el compuesto del título (32 mg, 73 %).

15 PM: 277,32

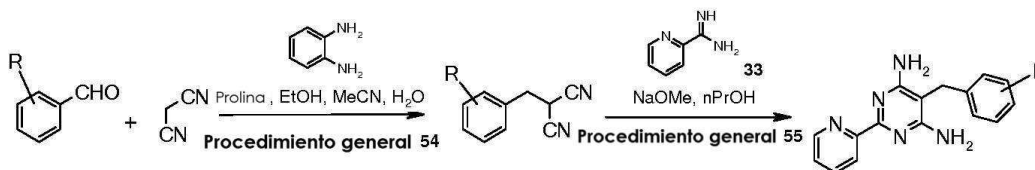
HPLCEM (Método A): [m/z]: 278

La Figura 76 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 79.

CI50 [μM]: <50.

20

RUTA 17



en la que R es uno o varios sustituyentes opcionalmente presentes

25 Procedimiento general 54:

2-(2-etoxi-bencil)-malononitrilo

Una solución de 2-etoxibenzaldehído (736 mg, 4,9 mmol) en EtOH (3 ml) se trató con malononitrilo (162 mg, 2,45 mmol) en EtOH (3 ml), benceno-1,2-diamina (265 mg, 2,45 mol) en MeCN (3 ml) y finalmente prolina (56 mg, 0,5 mmol) en agua (1 ml) y la solución se disolvió a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna con DCM/heptano (50:50-100) como eluyente para dar el compuesto del título (407 mg, 42 %). El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM, por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

35

2-(2-metoxi-5-metil-bencil)-malononitrilo

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 54, 2-metoxi-5-benzaldehído (736 mg, 4,9 mmol), malononitrilo (162 mg, 2,45 mmol), benceno-1,2-diamina (265 mg, 2,45 mol) y prolina (56 mg, 0,5 mmol) dieron el compuesto del título (474 mg, 48 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/heptano (25:75 - 100) como eluyente. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM, por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

40

2-(2,4-dimetoxi-bencil)-malononitrilo

45

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 54, 2,4-dimetoxibenzaldehído (814 mg, 4,9 mmol), malononitrilo (162 mg, 2,45 mmol), benceno-1,2-diamina (265 mg, 2,45 mol) y prolina (56 mg, 0,5 mmol) dieron el compuesto del título (325 mg, 31 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/heptano (25:75 - 100) como eluyente. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

50

2-(3-metoxi-bencil)-malononitrilo

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 54, 3-metoxibenzaldehído (2,26 g, 16,6 mmol), malononitrilo (0,55 g, 8,30 mmol), benceno-1,2-diamina (0,90 g, 8,30 mol) y prolina (0,19 g, 1,66 mmol)

55

dieron el compuesto del título (481 mg, 31 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/heptano (25:75 - 100). El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

5 2-(2-metil-bencil)-malononitrilo

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 54, 2-metilbenzaldehído (1,99 g, 16,6 mmol), malononitrilo (0,55 g, 8,30 mmol), benceno-1,2-diamina (0,90 g, 8,30 mol) y prolina (0,19 g, 1,66 mmol) dieron el compuesto del título (670 mg, 47 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/heptano (25:75 - 100) como eluyente. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

2-(3-metil-bencil)-malononitrilo

15 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 54, 3-metilbenzaldehído (1,99 g, 16,6 mmol), malononitrilo (0,55 g, 8,30 mmol), benceno-1,2-diamina (0,90 g, 8,30 mol) y prolina (0,19 g, 1,66 mmol) dieron el compuesto del título (862 mg, 61 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/heptano (25:75 - 100) como eluyente. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

20 2-(3-fluorobencil)-malononitrilo

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 54, 3-fluorobenzaldehído (2,06 g, 16,6 mmol), malononitrilo (0,55 g, 8,30 mmol), benceno-1,2-diamina (0,90 g, 8,30 mol) y prolina (0,19 g, 1,66 mmol) dieron el compuesto del título (410 mg, 63 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/heptano (25:75 - 100) como eluyente. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

2-(4-fluorobencil)-malononitrilo

30 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 54, 4-fluorobenzaldehído (2,06 g, 16,6 mmol), malononitrilo (0,55 g, 8,30 mmol), benceno-1,2-diamina (0,90 g, 8,30 mol) y prolina (0,19 g, 1,66 mmol) dieron el compuesto del título (1,34 g, 92 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/heptano (25:75 - 100) como eluyente. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

2-(3-clorobencil)-malononitrilo

40 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 54, 3-clorobenzaldehído (2,33 g, 16,6 mmol), malononitrilo (0,55 g, 8,30 mmol), benceno-1,2-diamina (0,90 g, 8,30 mol) y prolina (0,19 g, 1,66 mmol) dieron el compuesto del título (784 mg, 50 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/heptano (25:75 - 100) como eluyente. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

45 2-(2,5-difluorobencil)-malononitrilo

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 54, 2,5-difluoro-benzaldehído (2,36 g, 16,6 mmol), malononitrilo (0,55 g, 8,30 mmol), benceno-1,2-diamina (0,90 g, 8,30 mol) y prolina (0,19 g, 1,66 mmol) dieron el compuesto del título (650 mg, 41 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/heptano (25:75 - 100) como eluyente. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

2-(2-fluoro-4-metoxi-bencil)-malononitrilo

55 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 54, 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (2,36 g, 16,6 mmol), malononitrilo (0,55 g, 8,30 mmol), benceno-1,2-diamina (0,90 g, 8,30 mol) y prolina (0,19 g, 1,66 mmol) dieron el compuesto del título (470 mg, 20 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con DCM/heptano (25:75 - 100) como eluyente. El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

60 **Ejemplo 80**

Procedimiento general 55:

65 5-(2-etoxi-bencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) se puso en una solución de 2-(2-etoxibencil)-malononitrilo 110 (174 mg, 0,87 mmol) y piridin-2-carboximidamida (100 mg, 0,83 mmol) en *n*-PrOH (2 ml) en un tubo de microondas con N₂ y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en el microondas. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con agua (8 ml). La solución turbia se decantó y la goma remanente se trituró con Et₂O y MeCN (1:1, 2 ml) para dar el compuesto del título (26 mg, 10 %).

5 PM: 321,38

HPLCEM (Método A): [m/z]: 322

La Figura 77 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 80.

10 CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 81

5- (2-metoxi-5-metil-bencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

15

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 55, piridin-2-carboximidamida (100 mg, 0,83 mmol), 2-(2-metoxi-5-metil-bencil)-malononitrilo (174 mg, 0,87 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) dieron el compuesto del título (58 mg, 22 %) después de purificación mediante trituración en EtOH.

PM: 321,38

20 HPLCEM (Método A): [m/z]: 322

La Figura 78 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 81.

CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 82

5-(2,4-dimetoxi-bencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

25

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 55, piridin-2-carboximidamida (100 mg, 0,83 mmol), 2-(2,4-dimetoxi-bencil)-malononitrilo (188 mg, 0,87 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) dieron el compuesto del título (11 mg, 4 %) después de purificación mediante trituración en MeCN/Et₂O.

PM: 337,38

HPLCEM (Método A): [m/z]: 338

La Figura 79 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 82.

35 CI50 [μM]: <50.

Ejemplo 83

5-(3-metoxi-bencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

40

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 53, piridin-2-carboximidamida 33 (100 mg, 0,83 mmol), 2-(3-metoxi-bencil)-malononitrilo (162 mg, 0,87 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) dieron el compuesto del título (15 mg, 6 %) después de purificación mediante trituración en MeCN/Et₂O.

45 PM: 307,35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 308

La Figura 80 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 83.

CI50 [μM]: <50.

50

Ejemplo 84

5-(2-metil-bencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

55

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 55, piridin-2-carboximidamida (100 mg, 0,83 mmol), 2-(2-metil-bencil)-malononitrilo (148 mg, 0,87 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) dieron el compuesto del título (8 mg, 3 %) después de purificación mediante trituración en MeCN/Et₂O.

PM: 291,35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 292

La Figura 81 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 84.

60 CI50 [μM]: <50.

Ejemplo 85

5-(3-metil-bencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

5 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 55, piridin-2-carboxamida (100 mg, 0,83 mmol), 2-(3-metil-bencil)-malononitrilo (155 mg, 0,91 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) dieron el compuesto del título (40 mg, 15 %).

PM: 291,35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 292

10 La Figura 82 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 85.

Cl50 [μM]: <50.

Ejemplo 86

15

5-(3-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 55, piridin-2-carboxamida (100 mg, 0,83 mmol), 2-(3-fluorobencil)-malononitrilo (158 mg, 0,91 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) dieron el compuesto del título (49 mg, 18 %) después de purificación mediante trituración en MeCN/Et₂O.

20

PM: 295,31

HPLCEM (Método A): [m/z]: 296

La Figura 83 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 86.

25

Cl50 [μM]: <50.

Ejemplo 87

30

5-(4-fluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 55, piridin-2-carboxamida (100 mg, 0,83 mmol), 2-(4-fluorobencil)-malononitrilo (158 mg, 0,91 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) dieron el compuesto del título (23 mg, 9 %) después de purificación mediante trituración en MeCN/Et₂O.

PM: 295,31

35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 296

La Figura 84 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 87.

Cl50 [μM]: <50.

40

Ejemplo 88

5-(3-clorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

45 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 55, piridin-2-carboxamida (100 mg, 0,83 mmol), 2-(3-clorobencil)-malononitrilo (173 mg, 0,91 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) dieron el compuesto del título (23 mg, 9 %) después de purificación mediante trituración en MeCN/Et₂O.

PM: 311,77

HPLCEM (Método A): [m/z]: 313

50

La Figura 85 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 88.

Cl50 [μM]: <50.

Ejemplo 89

55

5-(2,5-difluorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 55, piridin-2-carboxamida (100 mg, 0,83 mmol), 2-(2,5-difluorobencil)-malononitrilo (175 mg, 0,91 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) dieron el compuesto del título (21 mg, 7 %) después de purificación mediante trituración en MeCN/Et₂O.

60

PM: 313,30

HPLCEM (Método A): [m/z]: 314

La Figura 86 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 89.

Cl50 [μM]: <50.

65

Ejemplo 90

5-(2-fluoro-4-metoxi-bencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

5 De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 55, piridin-2-carboxamida (100 mg, 0,83 mmol), 2-(2-fluoro-4-metoxi-bencil)-malononitrilo (186 mg, 0,91 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) dieron el compuesto del título (14 mg, 5 %) después de purificación mediante titulación de MeCN/Et₂O.

PM: 325,34

HPLCEM (Método A): [m/z]: 326

10 La Figura 87 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 90.

Cl₅₀ [μM]: <50.**Ejemplo 91**

15

5-(4-metoxi-bencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 53, piridin-2-carboxamida (100 mg, 0,83 mmol), 2-(4-metoxi-bencil)-malononitrilo (186 mg, 0,91 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) en MeOH (2 ml) dieron el compuesto del título (72 mg, 28 %) después de purificación mediante trituración en MeCN/Et₂O.

20

PM: 307,35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 308

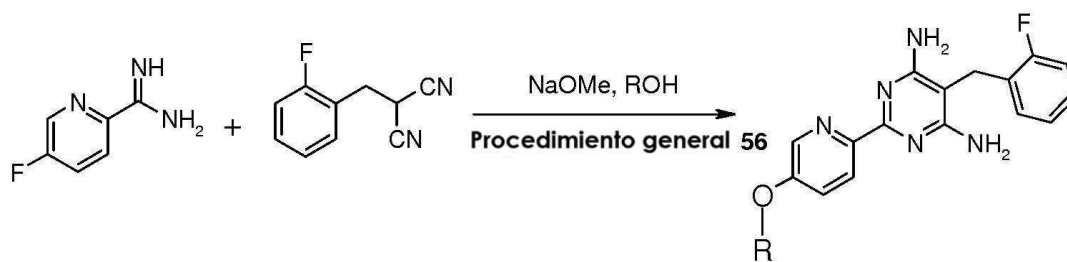
La Figura 88 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 91.

25

Cl₅₀ [μM]: >50.**Ejemplo 92**

30

RUTA 18



en la que R resulta de la definición de alcoxi opcionalmente sustituido
o ariloxi opcionalmente sustituido

Procedimiento general 56:

35 5-(2-fluorobencil)-2-(5-metoxi-piridin-2-il)-pirimidin-4,6-diamina

Se puso NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) en una solución de 2-(2-fluoro-bencil)-malononitrilo (138 mg, 0,72 mmol) y 5-fluoro-piridin-2-carboxamida (100 mg, 0,72 mmol) en MeOH (2 ml) en un tubo de microondas en N₂ y la mezcla de se calentó a 150 °C durante 1 h en el microondas. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con agua (8 ml). La solución turbia se decantó y la goma remanente se trituró con Et₂O y MeCN (1:1, 2 ml) para dar el compuesto del título (33 mg, 14 %).

40

PM: 325,35

HPLCEM (Método A): [m/z]: 326

La Figura 89 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 92.

45

Cl₅₀ [μM]: <50.**Ejemplo 93**

50 5-(2-fluorobencil)-2-(5-propoxy-piridin-2-il)-pirimidin-4,6-diamina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 17, procedimiento general 56, 5-fluoro-piridin-2-carboxamida (100 mg, 0,72 mmol), 2-(2-fluoro-bencil)-malononitrilo (138 mg, 0,72 mmol) y NaOMe (89 mg, 1,65 mmol) en *n*-PrOH (2 ml) dieron el compuesto del título (9 mg, 4 %) después de purificación mediante HPLC preparativa (condiciones

básicas).

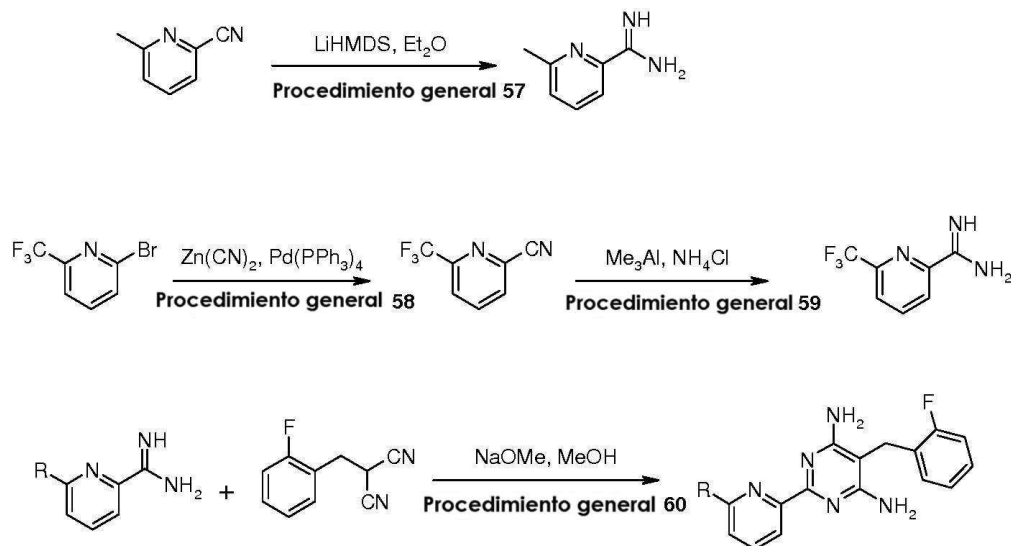
PM: 353,40

HPLCEM (Método A): [m/z]: 355

5 La Figura 90 muestra el cromatograma de CL, el espectro de EM y el cromatograma de EM del compuesto Ejemplo 93.

Cl50 [μM]: <50.

RUTA 19



en la que R es un sustituyente opcionalmente presente

10

Procedimiento general 57:

6-metil-piridin-2-carboxamidina

15

Se puso hexametildisilazida de litio (solución 1 M en THF, 36,0 ml, 36,0 mmol) en una solución de 6-metil-2-piridincarbonitrilo (2,0 g, 16,9 mmol) en Et₂O (30 ml) a 0 °C. La preparación se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche. La preparación se refrigeró a 0 °C y se añadió HCl 3 M (54 ml) y la preparación se agitó durante 30 min. Se añadió agua (135 ml) y la fase orgánica se separó y se desechó. La fase acuosa se basificó con NaOH acuoso saturado a pH 14 y se extrajo con DCM (x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,55 g, 66 %). El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

20

Procedimiento general 58:

25

6-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo

Se puso tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,20 g, 2,77 mmol) en una solución de 2-bromo-6-trifluorometilpiridina (3,13 g, 13,85 mmol) y Zn(CN)₂ (1,63 g, 13,85 mmol) en DMF con N₂. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante una noche. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/heptano (4:1 - 1:1) como eluyente para dar el compuesto del título (1,34 g, 56 %). El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN de 1 H.

30

35

Procedimiento general 59:

6-trifluorometil-piridin-2-carboxamidina

40

Se puso trimetilaluminio (2,10 g, 29,11 mmol) gota a gota en una solución intensamente agitada de NH₄Cl (1,56 g, 29,11 mmol) en tolueno seco (15 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota una solución de 6-trifluorometil-piridin-2-carbonitrilo (1,67 g, 9,703 mmol) en tolueno (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 h. Después del enfriamiento se pasó la mezcla a una suspensión intensamente agitada y refrigerada (0 °C) de dióxido de silicio (20,0 g) en cloroformo (150 ml) y se agitó durante 10 min. La mezcla se filtró y se lavó la torta de filtro con MeOH (x 3). El filtrado se concentró al vacío. El

45

residuo se disolvió en HCl 1 M (150 ml) y Et₂O (70 ml). La fase orgánica se separó y se desechó. La fase acuosa se basificó con NaOH acuoso saturado y se extrajo con cloroformo (x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (980 mg, 53 %). El compuesto no se pudo comprobar mediante HPLCEM. Por tanto, la estructura se confirmó mediante RMN.

5

Ejemplo 94

Procedimiento general 60:

10 5-(2-fluorobencil)-2-(6-metil-piridin-2-il)-pirimidin-4,6-diamina

Se puso NaOMe (200 mg, 3,70 mmol) en una solución de 2-(2-fluorobencil)-malononitrilo (387 mg, 2,22 mmol) y 6-metil-piridin-2-carboximidamida (200 mg, 1,48 mmol) en MeOH (4 ml) en un tubo de microondas con N₂, y la mezcla se calentó a 150 °C durante 1 h en el microondas. Después del enfriamiento, la mezcla se diluyó con agua (8 ml) y se trató con ultrasonidos, el precipitado resultante se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío, el residuo se trituró en EtOAc y se secó al vacío para dar el compuesto del título (24 mg, 5 %).

15

PM: 309,34

HPLCEM (Método A): [m/z]: 310

La Figura 91 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 94.

20

Cl50 [μM]: >50.

Ejemplo 95

25 5-(2-fluorobencil)-2-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-pirimidin-4,6-diamina

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 19, procedimiento general 60, 2-(2-fluorobencil)-malononitrilo (101 mg, 0,58 mmol), 6-trifluorometil-piridin-2-carboximidamida (100 mg, 0,53 mmol) y NaOMe (57 mg, 1,06 mmol) en MeOH (2 ml) dieron el compuesto del título (31 mg, 16 %) después de purificación mediante trituración en Et₂O/MeCN.

30

PM: 363,31

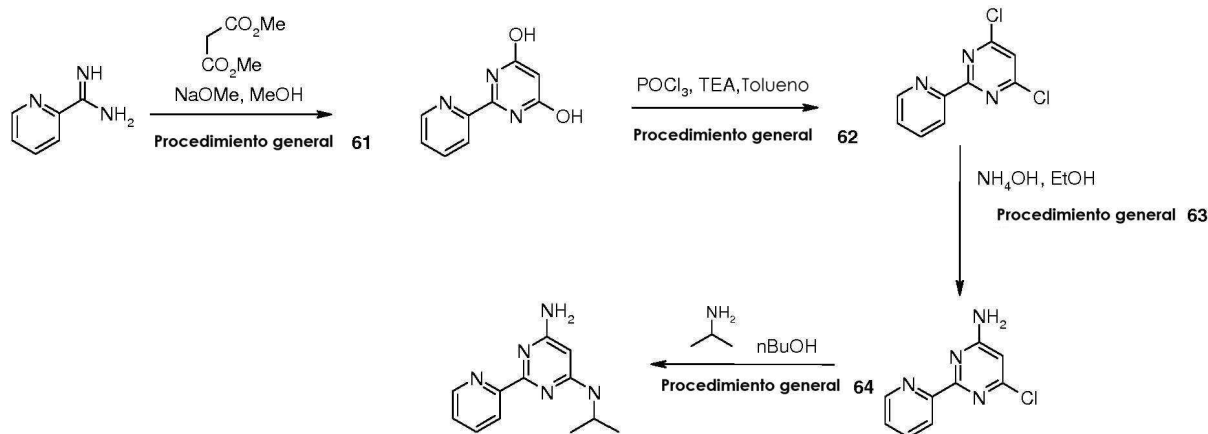
HPLCEM (Método A): [m/z]: 364

La Figura 92 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 95.

35

Cl50 [μM]: >50.

RUTA 20

**Ejemplo 96**

Procedimiento general 61:

45 2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diol

45

Se puso NaOMe (0,22 g, 4,13 mmol) en una solución de éster de dimetilo de ácido malónico (0,55 g, 4,13 mmol) y piridin-2-carboxamidina (0,5 g, 84,13 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 40 min, lo que condujo a la formación de un precipitado. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (2 ml) y EtOAc (2 ml) y el precipitado se trituró y aisló mediante filtración para dar el compuesto del título (0,54 g, 69 %).

50

PM: 189,17

HPLCEM (Método A): [m/z]: 190

La Figura 93 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 96.

CI50 [μ M]: >50.

5 Procedimiento general 62:

4,6-dicloro-2-piridin-2-il-pirimidina

10 Se puso POCl_3 (2,7 ml, 28,97 mmol) gota a gota en una solución de 2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diol 140 (532 mg, 2,81 mmol) en tolueno (3,7 ml) a 0 °C. Se añadió TEA (1,57 ml, 11,25 mmol) gota a gota y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente antes de que se calentara durante 1 h a 110 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se enfrió rápidamente mediante adición de hielo/agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 y agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (310 mg, 49 %).

15 PM: 226,06

HPLCEM (Método B): [m/z]: 226

Ejemplo 97

20 Procedimiento general 63:

6-cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina

25 Se puso NH_4OH (solución al 35 % en agua, 2,0 ml, 18,58 mmol) en una solución de 4,6-dicloro-2-piridin-2-il-pirimidina (210 mg, 0,93 mmol) en EtOH (2 ml) en un tubo de microondas y la mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min en el microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante trituración en alcohol isopropílico para dar el compuesto del título (135 mg, 70 %).

PM: 206,63

HPLCEM (Método A): [m/z]: 207

30 La Figura 94 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 97.

CI50 [μ M]: >50.

Ejemplo 98

35

Procedimiento general 64:

N-isopropil-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

40 Se puso isopropilamina (181 μ l, 2,42 mmol) en una solución de 6-cloro-2-piridin-2-il-pirimidin-4-ilamina (100 mg, 0,48 mmol) en *n*-BuOH (1 ml) en un tubo de microondas y la mezcla se calentó a 180 °C durante 1 h en el microondas, se añadió isopropilamina (181 μ l, 2,42 mmol) y la mezcla se calentó a 180 °C durante otras 7 h en el microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 ml) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (2 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (2 ml) y agua (2 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante trituración en Et_2O para dar el compuesto del título (32 mg, 29 %).

45 PM: 229,28

HPLCEM (Método A): [m/z]: 230

50 La Figura 95 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 98.

CI50 [μ M]: <50.

Ejemplo 99

55 5-metoxi-2-piridin-2-il-4-pirrolidin-1-il-pirimidina

PM: 256,30

Fabricante: Key Organics

HPLCEM (Método A): [m/z]: 256,95

60 La Figura 96 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 99.

CI50 [μ M]: <50.

Ejemplo 100

5-metoxi-4-(4-metil-piperazin-1-il)-2-piridin-2-il-pirimidina

- 5 PM: 285,34
 Fabricante: Key Organics
 HPLCEM (Método E): [m/z]: 286
 La Figura 97 muestra los espectros/cromatogramas del compuesto del Ejemplo 100.
 CI50 [μ M]: >50.

10

Ejemplo 101

(5-metoxi-2-piridin-2-il-pirimidin-4-il)-metil-fenil-amina

- 15 PM: 292,36
 Fabricante: Key Organics
 HPLCEM (Método A): [m/z]: 293
 La Figura 98 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 101.
 20 CI50 [μ M]: <50.

Ejemplo 102

5-metoxi-4-fenoxi-2-piridin-2-il-pirimidina

- 25 PM: 279,29
 Fabricante: Key Organics
 HPLCEM (Método A): [m/z]: 280
 La Figura 99 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 102.
 30 CI50 [μ M]: >50.

Ejemplo 103

35 5-(2-metoxi-bencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

- PM: 307,35
 Fabricante: Key Organics
 HPLCEM (Método A): [m/z]: 308
 40 La Figura 100 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 103.
 CI50 [μ M]: <50.

Ejemplo 104

45 5-(2,4-diclorobencil)-2-piridin-2-il-pirimidin-4,6-diamina

- PM: 346,21
 Fabricante: Key Organics
 HPLCEM (Método A): [m/z]: 347
 50 La Figura 101 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 104.
 CI50 [μ M]: <50.

Ejemplos 105-112

En los siguientes ejemplos se han usado los métodos analíticos descritos a continuación:

60 HPLC-EM analítica

Método A

- Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 100 mm, columna 3 mm)
 Velocidad de flujo: 0,6 ml/min
 65 Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 µl

Temperatura de columna: 40 °C

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

5 Eluyente: 0 min a 5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 5 min a 5,4 min, 100 % de disolvente B; 5,4 min a 5,42 min, gradiente constante del 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 5,42 min a 7,00 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B

10 Método B

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 50 mm, 3 mm)

Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

15 Velocidad de flujo: 1 ml/min

Volumen de inyección: 3 ml

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: 0 a 2,5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 2,5 min a 2,7 min, 100 % de disolvente B; 2,71 a 3,0 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

20

Método C

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 30 mm, columna 3 mm)

Velocidad de flujo: 1 ml/min

25 Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 ml

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

30 Eluyente: 0 min a 1,5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 1,5 min a 1,6 min, 100 % de disolvente B; 1,60 min, a 1,61 min, gradiente constante del 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 1,61 min a 2,00 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

Detección EM mediante el uso de Waters LCT o LCT Premier o ZQ o ZMD

Detección UV mediante el uso de la matriz de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV

35 HPLC preparativa – condiciones neutras

Columna: Waters SunFire Prep C18 OBD (5 mm 19 x 100 mm) Velocidad de flujo: 20 ml/min

Disolvente A: agua

Disolvente B: Acetonitrilo

Volumen de inyección: 1000 µl

40 Temperatura de columna: temperatura ambiente

Detección: UV dirigido

Eluyente: 0 min a 2 min, 5 % de disolvente B + 95 % de disolvente A; 2 min a 2,5 min gradiente constante al 10 % de disolvente B + 90 % de disolvente A, 2,5 min a 14,5 min gradiente constante al 100 % de disolvente B; 14,5 min a 16,5 min 100 % de disolvente B; 16,5 a 16,7 min gradiente constante al 5 % B + 95 % A; 16,7 min a 17,2 min 5 % de disolvente B + 95 % de disolvente A.

45

Módulos de HPLC semi-preparativa Gilson con detector UV 119 y software de control 5.11 Unipoint

Bombas auxiliares Waters 515

Detector UV Waters 2487

Automuestreador y recolector de fracciones Gilson 215

50

Se llevó a cabo cromatografía instantánea de gel de sílice en gel de sílice de malla 230-400 o en cartuchos pre-empaquetados de dióxido de silicio.

55 Se llevaron a cabo reacciones de microondas mediante el uso de aparatos de microondas enfocados CEM Discover o Explorer.

Denominaciones de los compuestos

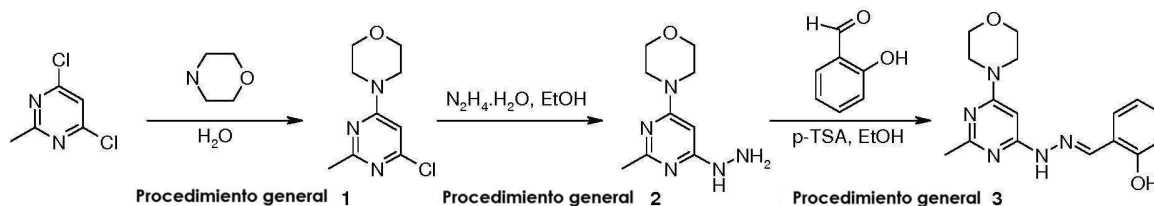
60 Algunos compuestos se aislaron como sales de TFA o HCl, lo que no se refleja en su nombre químico. En el marco de la presente invención, los nombres químicos significan respectivamente el compuesto en forma neutra al igual que sus sales de TFA o cualquier otra sal, en particular una sal farmacéuticamente compatible, siempre que sea aplicable.

Abreviaturas

| | |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| AcOH | ácido acético |
| n-BuOH | <i>n</i> -butanol |
| cat. | catalítico |
| d | día(s) |
| DCE | 1,2-dicloroetano |
| DCM | diclorometano |
| DIPEA | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina |
| DMAP | 4-dimetilaminopiridina |
| EDC.HCl | clorhidrato de <i>N</i> -[3-(dimetilamino)propil]- <i>N'</i> -etilcarbodiimida |
| Et ₂ O | éter de dietilo |
| EtOAc | acetato de etilo |
| EtOH | etanol |
| h | hora(s) |
| HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| MeOH | metanol |
| min | minuto(s) |
| PM | peso molecular |
| i-PrOH | isopropanol |
| STAB | triacetoxiborhidruro de sodio |
| TEA | triethylamina |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| THF | tetrahidrofurano |
| p-TSA | ácido para-toluenosulfónico |

RUTA 1

5



Procedimiento general 1:

10 4-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-morfolina

Una mezcla de morfolina (2,36 ml, 27,0 mmol) y 4,6-dicloro-2-metil-pirimidina (2,0 g, 12,3 mmol) en agua (20 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. La preparación se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). El precipitado resultante se aisló mediante filtración para dar el compuesto del título (1,90 g, 72 % de rendimiento).

15 PM: 213,67

HPLCEM (Método B): [m/z]: 214

Procedimiento general 2:

20 (2-metil-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazina

Una mezcla de hidrazina monohidrato (150 ml, 3,09 mmol) y 4-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)-morfolina (300 mg, 1,40 mmol) en EtOH (3 ml) se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió hidrazina monohidrato adicional (200 ml, 4,20 mmol) y la preparación se calentó a reflujo durante otras 24 h. La preparación se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado resultante se aisló mediante filtración para dar el compuesto del título (246 mg, 84 % de rendimiento).

25

PM: 209,25

HPLCEM (Método B): [m/z]: 210

30 **Ejemplo 105**

Procedimiento general 3:

2-[(2-metil-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazonmetil]-fenol 2-hidroxi-benzaldehído (15 ml, 0,14 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (cat.) se pusieron en una solución de (2-metil-6-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazina (30 mg, 0,14 mmol) en EtOH (0,6 ml). La preparación se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. El precipitado

35

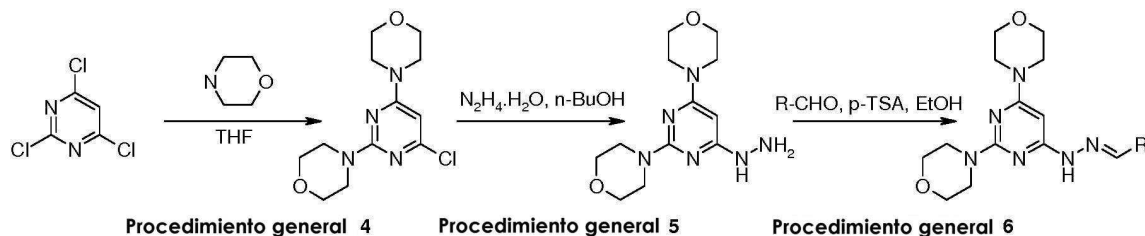
resultado se aisló mediante filtración. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/heptano (55 %) como eluyente para dar el compuesto del título (24 mg, 55 % de rendimiento).

PM: 313,36

5

El compuesto del título no era estable en condiciones de HPLCEM – Estructura confirmada mediante RMN.

RUTA 2



10

en la que R es un sustituyente adecuado de un aldehído dado

Procedimiento general 4:

2,6-di-morfolinil-4-cloropirimidina

15

Se añadió gota a gota morfolina (4,74 ml, 54,52 mmol) a solución de 2,4,6-tricloro-pirimidina (2,0 g 10,90 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C. La preparación se dejó calentar a temperatura ambiente y se calentó durante 16 h a 50 °C. La preparación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con Et₂O (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/heptano (gradiente del 20-30 %) como eluyente para dar el compuesto del título (2,52 g, 82 % de rendimiento).

20

PM: 284,75

HPLCEM (Método B): [m/z]: 285

25

Procedimiento general 5:

(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazina

30

Se puso hidrazina monohidrato (256 ml, 5,27 mmol) gota a gota en una solución de 2,6-di-morfolinil-4-cloropirimidina (300 mg, 1,05 mmol) en *n*-BuOH (1,2 ml). La preparación se calentó a reflujo durante 16 h. La preparación se concentró al vacío. El residuo en bruto se trituró con EtOH para dar el compuesto del título (276 mg, 94 % de rendimiento).

PM: 280,33

HPLCEM (Método B): [m/z]: 281

35

Ejemplo 106

Procedimiento general 6:

40

Se puso *N*-benciliden-*N*-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazina ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (cat.) en una solución de (2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazina (50 mg, 0,18 mmol) y benzaldehído (18,2 ml, 0,18 mmol) en EtOH (2 ml). El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se trituró con una solución de Et₂O, MeOH y DCM (1:1:1) para dar el compuesto del título (13 mg, 18 % de rendimiento).

PM: 368,44

45

HPLCEM (Método A): [m/z]: 369

La Figura 102 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 106.

Cl₅₀ [μM]: >50.

50

Ejemplo 107

4-[(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazonometil]-benceno-1,3-diol

55

De forma similar, mediante el uso de la Ruta 2, procedimiento general 6, ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (cat.), (2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazina (50 mg, 0,18 mmol) y 2,4-dihidroxi-benzaldehído (24,6 mg, 0,18 mmol) en EtOH (2 ml) dieron el compuesto del título (34 mg, 51 % de rendimiento) después de purificación mediante trituración

en EtOH.

PM: 400,44

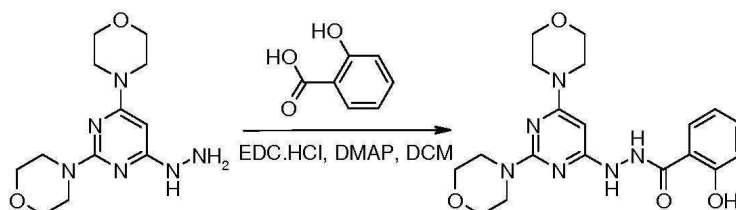
HPLCEM (Método A): [m/z]: 401

La Figura 103 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 107.

CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 108

10 RUTA 3



Procedimiento general 7

Procedimiento general 7:

15

Se puso *N*-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazida de ácido 2-hidroxi-benzoico EDC.HCl (97 mg, 0,49 mmol) en una solución de (2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazina (127 mg, 0,48 mmol), ácido 2-hidroxi-benzoico (63 mg, 0,48 mmol) y DMAP (cat.) en DCM y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones neutras), seguido de trituración en Et₂O/EtOAc para dar el compuesto del título (8 mg, 4 % de rendimiento).

20

PM: 400,44

HPLCEM (Método A): [m/z]: 401

La Figura 104 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 108.

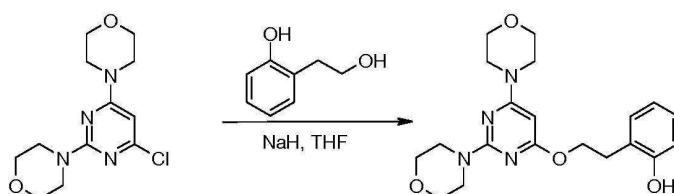
25

CI50 [μM]: >50.

Ejemplo 109

30 RUTA 4

30



Procedimiento general 8

Procedimiento general 8:

35 2-[2-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il-oxi)-etil]-fenol

Se puso hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 14 mg, 0,35 mmol) en una solución de 2,6-di-morfolinil-4-cloro-pirimidina (50 mg, 0,18 mmol) y 2-(2-hidroxi-etil)-fenol (24 mg, 0,18 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C en N₂ en un tubo de microondas. La preparación se dejó calentar a temperatura ambiente y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces, el tubo de microondas se enjuagó con N₂, se selló y se calentó a 120 °C en el microondas durante 11 h. La preparación se diluyó con agua (1 ml) y se neutralizó mediante adición gota a gota de HCl acuoso 0,1 M. La solución resultante se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/heptano (gradiente de 30-45 %) como eluyente para dar el compuesto del título (17 mg, 25 % de rendimiento).

45

PM: 386,45

HPLCEM (Método A): [m/z]: 387

La Figura 105 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 109.

50

CI50 [μM]: >50.

Procedimiento general 12:

2-[1-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenol

- 5 Se añadió TEA (148 ml, 1,07 mmol) a una solución de éster de metilo de ácido 2-hidroxi-bencimínico HCl (167 mg, 0,89 mmol) en MeOH (3,5 ml). Después de 30 min se añadió (2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-hidrazina (275 mg, 0,98 mmol) y la preparación se calentó a reflujo durante 6 h. En un matraz independiente se puso cloruro de acetilo (69 ml, 0,98 mmol) gota a gota en MeOH (3,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Esto se puso en la mezcla de reacción principal a 0 °C. La preparación se agitó a temperatura ambiente durante 10 min antes de
- 10 que se concentrara al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (5 ml) y se añadió éster de trietilo de ácido ortofórmico (5 ml). La preparación se calentó a 100 °C durante 30 min. Después de enfriamiento a 85 °C se añadió adicionalmente EtOH (3 ml) y la preparación se mantuvo durante 30 min a 85 °C. Después del enfriamiento a temperatura ambiente se basificó la mezcla con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/heptano (25 %) como eluyente. El sólido resultante se tituló con MeOH para dar el compuesto del título (40 mg, 11 % de rendimiento).

PM: 409,45

HPLCEM (Método A): [m/z]: 410

20 Ejemplo 111

Procedimiento general 13:

2-[1-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenóxido de sodio

- 25 Se puso NaOH (solución 0,1 M en agua, 0,5 ml, 48,8 mmol) en una suspensión de 2-[1-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenol (20 mg, 48,8 mmol) en EtOH/THF (1:20, 5,25 ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título (21 mg, 100 % de rendimiento).

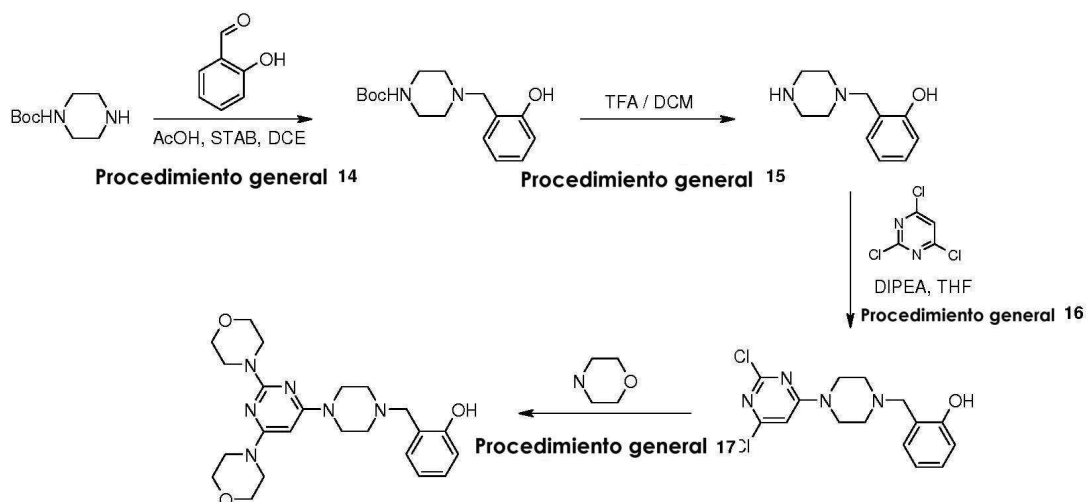
PM: 408,44 (anión)

30 HPLCEM (Método A): [m/z]: 410

La Figura 107 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 111.

Cl50 [μM]: >50.

35 RUTA 7



Procedimiento general 14:

40 Éster de *tert*-butilo de ácido 4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-carboxílico

- Se puso ácido acético (308 ml, 5,37 mmol) en una solución de éster de *tert*-butilo de ácido piperazina-1-carboxílico (1,0 g, 5,37 mmol) y 2-hidroxi-benzaldehído (570 ml, 5,37 mmol) en DCE a través de tamiz molecular 4 μ. La preparación se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (2,28 g, 10,74 mmol). Después de agitación durante otras 16 h se inactivó la preparación con MeOH (10 ml). Después de agitación durante 30 min se filtró la mezcla y se concentró el filtrado al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/heptano (25 %) como eluyente para dar el compuesto del título (0,69 g, 44 % de rendimiento).

PM: 292,38
HPLCEM (Método B): [m/z]: 293

Procedimiento general 15:

5 2-piperazin-1-ilmetil-fenol

Se disolvió éster de *tert*-butilo de ácido 4-(2-hidroxi-bencil)-piperazin-1-carboxílico (0,69 g, 2,36 mmol) en TFA/DCM (1:3, 7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar el compuesto del título como sal de TFA (0,99 g, 100 % de rendimiento).

10 PM: 192,26
HPLCEM (Método B): [m/z]: 193

Procedimiento general 16:

15 2-[4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-fenol

Se puso DIPEA (0,5 ml, 2,85 mmol) en una solución de sal de ácido 2-piperazin-1-ilmetil-fenol-trifluoroacético (400 mg, 0,95 mmol) en THF (5 ml) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La solución resultante se puso gota a gota en una solución agitada de 2,4,6-tricloropirimidina (109 ml, 0,95 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C y la preparación se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (6 ml) y se extrajo con EtOAc (x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/heptano (25 %) como eluyente para dar el compuesto del título (145 mg, 35 % de rendimiento).

20 PM: 339,23
HPLCEM (Método B): [m/z]: 339

Ejemplo 112

30 Procedimiento general 17:

2-[4-(2,6-di-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-fenol

Una solución de 2-[4-(2,6-dicloro-pirimidin-4-il)-piperazin-1-ilmetil]-fenol (128 mg, 0,38 mmol) en morfolina (4 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se trituró en EtOAc para dar el compuesto del título (84 mg, 50 % de rendimiento).

35 PM: 440,55
HPLCEM (Método A): [m/z]: 441

La Figura 108 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 112.
CI50 [μM]: >50.

Ejemplos 113-117

En los siguientes ejemplos se usaron los métodos analíticos descritos a continuación:

HPLC-EM analítica

50 Método A

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 100 mm, columna 3 μm)

Velocidad de flujo: 0,6 ml/min

55 Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 μl

Temperatura de columna: 40 °C

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

60 Eluyente: 0 min a 5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 5 min a 5,4 min, 100 % de disolvente B; 5,4 min a 5,42 min, gradiente constante del 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; 5,42 min a 7,00 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B

65

Método B

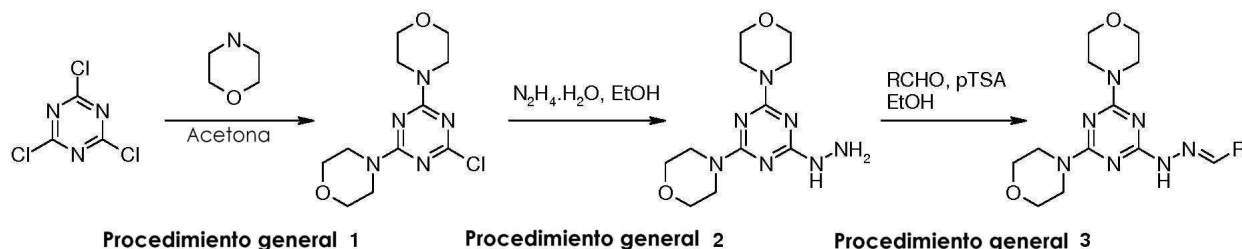
- Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 50 mm, 3 μ m)
 Disolvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua
 5 Disolvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo
 Velocidad de flujo: 1 ml/min
 Volumen de inyección: 3 μ l
 Longitud de onda de detección UV: 215 nm
 10 Eluyente: 0 a 2,5 min, gradiente constante del 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; 2,5 min a 2,7 min, 100 % de disolvente B; 2,71 a 3,0 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.
 Detección EM mediante uso de Waters LCT o LCT Premier o ZQ o ZMD
 Detección UV mediante uso de matriz de fotodiodos Waters 2996 o Waters 2787 UV o Waters 2788 UV

- 15 Se llevó a cabo cromatografía instantánea de gel de sílice en gel de sílice malla 230-400 o en cartuchos pre-empaquetados de sílice.

Abreviaturas

| | |
|-------|-------------------------------------------|
| d | día(s) |
| DCM | diclorometano |
| DIPEA | <i>N,N</i> -disopropiletilamina |
| EtOAc | acetato de etilo |
| EtOH | etanol |
| h | hora(s) |
| HPLC | cromatografía líquida de alto rendimiento |
| min | minutos |
| PM | peso molecular |
| p-TSA | ácido para-toluenosulfónico |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| THF | tetrahidrofurano |

20 RUTA 1



en la que R es un sustituyente adecuado de un aldehído dado

Procedimiento general 1:

- 25 2-cloro-4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina

- Una solución de morfolina (4,0 ml, 45,8 mmol) en agua (2 ml) se puso en una solución de cloruro de cianuro (2,0 g, 10,9 mmol) en acetona (30 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,75 h. Se añadió agua (50 ml) y el precipitado resultante se aisló mediante filtración, se lavó con agua y se secó a 40 °C al vacío para dar el compuesto del título (2,84 g, 91 %).

- 30 PM: 285,74
 HPLCEM (Método B): [m/z]: 286

35 Procedimiento general 2:

(4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-hidrazina

- 40 Se puso hidrazina hidrato (0,88 ml, 1,75 mmol) en una solución de 2-cloro-4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina 1 (100 mg, 0,35 mmol) en EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después del enfriamiento se aisló el sólido resultante mediante filtración y se lavó con EtOH para dar el compuesto del título (85 mg, 86 %).

- PM: 281,32
 HPLCEM (Método B): [m/z]: 282

Ejemplo 113

Procedimiento general 3:

5 2-[(4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-hidrazonometil]-fenol

Se pusieron 2-hidroxibenzaldehído (15 μ l, 0,14 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (2 mg, 0,01 mmol) en una solución de (4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-hidrazina (40 mg, 0,14 mmol) en EtOH (0,5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1,25 h. Se añadió 2-hidroxibenzaldehído (3 μ l) adicional y se continuó la agitación durante 30 min a 0 °C y a temperatura ambiente durante 18 h. Finalmente, la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 h. Después del enfriamiento se aisló el precipitado resultante mediante filtración y se lavó con EtOH. El sólido en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con MeOH/DCM (2 %) como eluyente para dar el compuesto del título (25 mg, 46 %).

PM: 385,43

HPLCEM (Método A): [m/z]: 386

15 La Figura 109 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 113.

Cl50 [μ M]: >50.

Ejemplo 114

20 4-[(4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-hidrazonometil]-benceno-1,3-diol. De forma similar, mediante el uso de la Ruta 1, procedimiento general 3, (4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-hidrazina (40 mg, 0,14 mmol), 2,4-dihidroxibenzaldehído (19 mg, 0,14 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (2 mg, 0,08 mmol) dieron el compuesto del título (20 mg, 36 %) después de purificación mediante cromatografía en columna con MeOH/DCM (gradiente de 0 - 3 %) como eluyente.

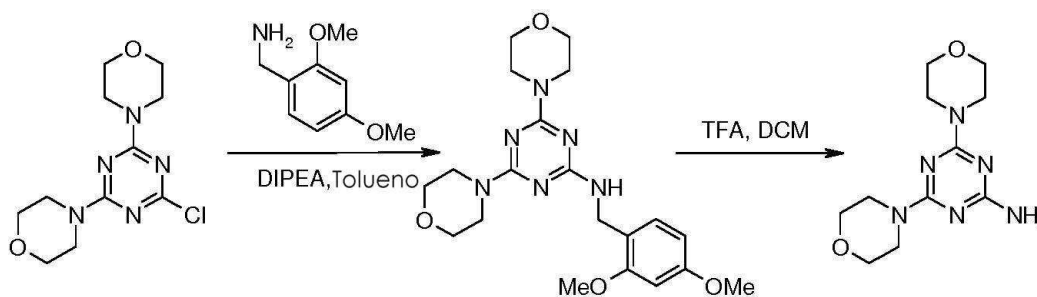
PM: 401,43

HPLCEM (Método A): [m/z]: 402

La Figura 110 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 114.

30 Cl50 [μ M]: >50.

RUTA 2



Procedimiento general 4

Procedimiento general 5

35

Procedimiento general 4:

(2,4-dimetoxi-bencil)-(4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (comprendido en la invención)

40 Se puso 2,4-dimetoxibencilamina (0,79 ml, 5,25 mmol) en una solución de 2-cloro-4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (0,5 g, 1,75 mmol) en tolueno (10 ml), seguido de DIPEA (0,61 ml, 3,50 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 18 h. Después del enfriamiento se filtró la suspensión resultante a través de Zelite y se lavó con tolueno. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La fase orgánica se lavó con agua (x 2) y solución salina, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con MeOH/DCM (gradiente del 0-5 %) como eluyente para dar el compuesto del título (0,64 g, 88 %).

PM: 416,48

HPLCEM (Método B): [m/z]: 417

Ejemplo 115

50

Procedimiento general 5:

4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-ilamina

Se puso TFA (2,5 ml) en una solución de (2,4-dimetoxi-bencil)-(4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (0,50 g, 1,20 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua y se agitó la mezcla durante 1 h. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y Na₂CO₃ (ac) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. Un cuarto del residuo en bruto (60 mg) se purificó mediante cromatografía en columna con MeOH/DCM como eluyente para dar el compuesto del título (54 mg, ~68 % en total).

PM: 266,31

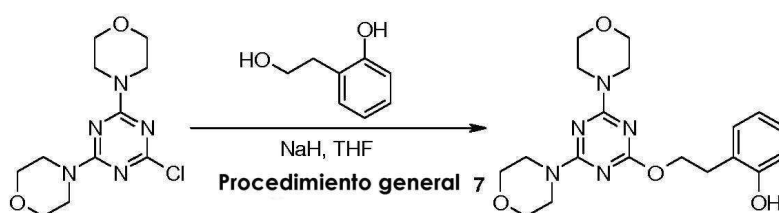
HPLCEM (Método A): [m/z]: 267

La Figura 111 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 115.

Cl50 [μM]: >50.

Ejemplo 116

RUTA 4 (Ruta 3 véase el Ejemplo 12).



2-[2-(4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-iloxi)-etil]-fenol

Se puso 2-(2-hidroxi-etil)-fenol (73 mg, 0,53 mmol) en una solución de 2-cloro-4,6-di-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (151 mg, 0,53 mmol) en THF (3 ml), seguido de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral; 14 mg, 1,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se calentó a 70 °C durante 18 h. Después del enfriamiento se distribuyó la mezcla entre agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc/heptano (gradiente de 0-40 %) como eluyente, seguido de trituración en DCM/heptano para dar el compuesto del título (30 mg, 15 %).

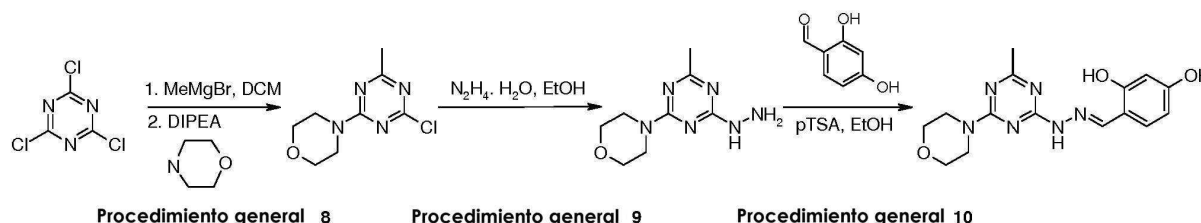
PM: 387,44

HPLCEM (Método A): [m/z]: 388

La Figura 113 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 116.

Cl50 [μM]: >50.

RUTA 5



Procedimiento general 8:

2-cloro-4-metil-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina

Se puso bromuro de metilmagnesio (3 M en éter; 3,4 ml, 10,4 mmol) en una solución de cloruro de cianuro (2,0 g, 10,9 mmol) en DCM sin agua (40 ml) a 0 °C. Después de la adición completa, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se refrigeró a 0 °C y se añadió morfolina (0,96 ml, 10,9 mmol) gota a gota, seguido de DIPEA (1,9 ml, 10,9 mmol) y la preparación se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla resultante se filtró a través de Zelite. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna con MeOH/DCM (gradiente del 0-10 %) como eluyente para dar el compuesto del título (0,54 g, 23 %).

PM: 214,66

HPLCEM (Método B): [m/z]: 215

Procedimiento general 9:

(4-metil-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-hidrazina

- 5 Se puso hidrazina hidrato (0,18 ml, 2,35 mmol) en una solución de 2-cloro-4-metil-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazina (100 mg, 0,47 mmol) en EtOH (1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriamiento a 0 °C, el sólido resultante se aisló mediante filtración y se lavó con EtOH para dar el compuesto del título (64 mg, 65 %).
PM: 210,24
HPLCEM (Método B): [m/z]: 211

10

Ejemplo 117

Procedimiento general 10:

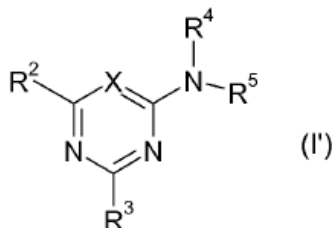
- 15 4-[(4-metil-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-hidrazonometil]-benceno-1,3-diol

- Se pusieron 2,4-dihidroxibenzaldehído (40 mg, 0,29 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (3,5 mg, 0,02 mmol) en una solución de (4-metil-6-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)-hidrazina (60 mg, 0,29 mmol) en EtOH (1 ml) a 0 °C, y se agitó la mezcla durante 1,5 h. El precipitado resultante se aisló mediante filtración y se lavó con EtOH. El sólido combinado y el filtrado se purificaron mediante cromatografía en columna con amoníaco 2 M en MeOH/DCM (gradiente de 0-7 %) como eluyente, seguido de trituración en alcohol isopropílico para dar el compuesto del título (13,5 mg, 14 %).
PM: 330,35
HPLCEM (Método A): [m/z]: 331

- 25 La Figura 114 muestra el cromatograma de EM, el espectro de EM y el cromatograma de PDA del compuesto del Ejemplo 117.
CI50 [µM]: >50.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I')



5

en la que

10 X presenta el significado de C-R¹, en donde
R¹ se selecciona del grupo que está compuesto por:

- hidrógeno,
- halógeno,
- alquilo dado el caso sustituido,
- 15 - alcoxi dado el caso sustituido

R² y R³ son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo compuesto por:

- 20 - hidrógeno,
- hidroxilo,
- halógeno,
- carboxilo,
- resto ácido sulfónico (-SO₃H),
- 25 - aminocarbonilo dado el caso sustituido,
- aminosulfonilo dado el caso sustituido,
- amino dado el caso sustituido,
- alquilo dado el caso sustituido,
- acilo dado el caso sustituido,
- 30 - alcoxycarbonilo dado el caso sustituido,
- aciloxi dado el caso sustituido,
- alcoxi dado el caso sustituido,
- alquenilo dado el caso sustituido,
- alquinilo dado el caso sustituido,
- 35 - arilo dado el caso sustituido,
- heterociclilo dado el caso sustituido;

R⁴ y R⁵ son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

- 40 - hidrógeno,
- amino dado el caso sustituido,
- alquil-, aril- o heterociclilsulfonilo dado el caso sustituidos,
- alquilo dado el caso sustituido,
- alquenilo dado el caso sustituido,
- alquinilo dado el caso sustituido,
- 45 - acilo dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- heterociclilo dado el caso sustituido o
- en la que R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos configuran un anillo de 3 a 8
- 50 miembros saturado o insaturado dado el caso sustituido, que puede contener, dado el caso, otros heteroátomos;

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos,
para el uso en el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro.

55 2. Compuestos para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en los que

R² y R³ son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo compuesto por:

- hidrógeno,
- halógeno,
- amino dado el caso sustituido,
- alquilo dado el caso sustituido,
- alcoxi dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- heterociclilo dado el caso sustituido;

5

R⁴ y R⁵ son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

10

- hidrógeno,
- amino dado el caso sustituido,
- alquilo dado el caso sustituido,
- arilo dado el caso sustituido,
- heterociclilo dado el caso sustituido o

15

- en la que R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos configuran un anillo de 5 a 6 miembros saturado o insaturado dado el caso sustituido, que puede contener, dado el caso, otros heteroátomos;

20

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

3. Compuestos para el uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 2, en los que

25

R² y R³ son iguales o distintos y se seleccionan del grupo compuesto por:

- hidrógeno,
- amino dado el caso sustituido,
- alquilo dado el caso sustituido,
- heterociclilo dado el caso sustituido,

30

R⁴ y R⁵ son iguales o distintos y se seleccionan, respectivamente, del grupo que está compuesto por:

- hidrógeno,
- amino dado el caso sustituido,
- alquilo dado el caso sustituido,
- heterociclilo dado el caso sustituido; o

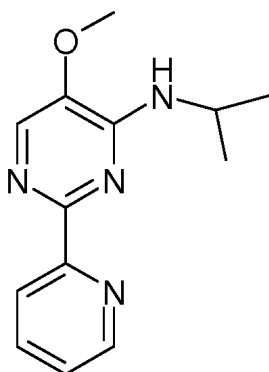
35

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos configuran un anillo de 5 a 6 miembros saturado o insaturado dado el caso sustituido, que puede contener, dado el caso, de uno a dos heteroátomos adicionales;

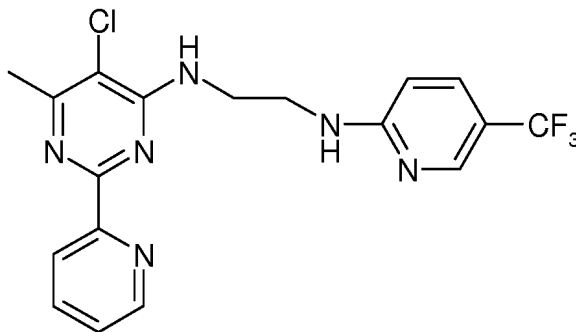
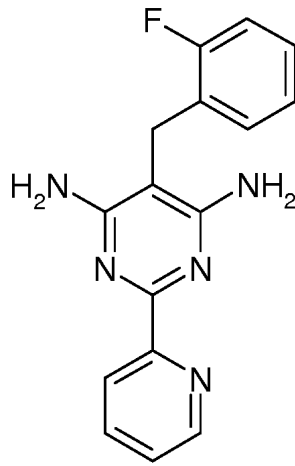
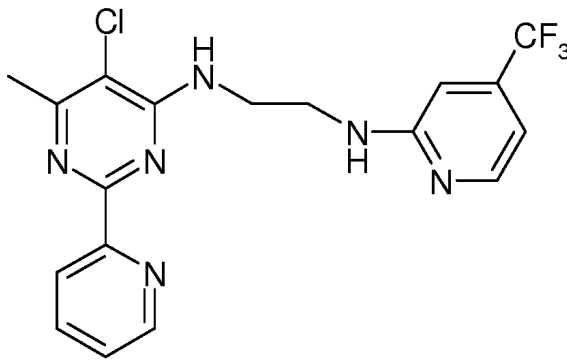
40

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

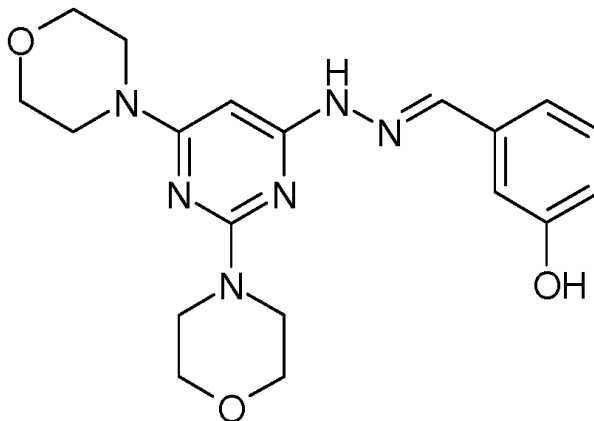
4. Compuestos para el uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, seleccionados de:

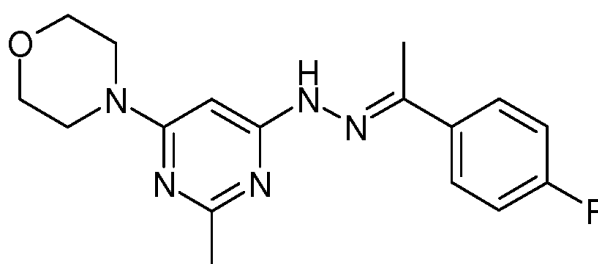
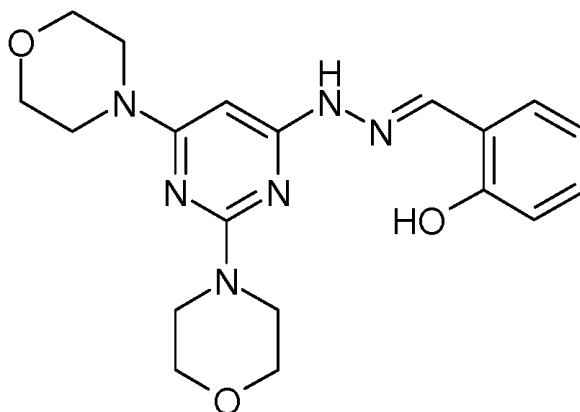
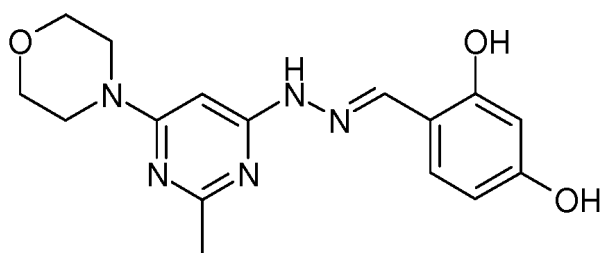


45



5





5

o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos.

5. Compuestos para el uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 4, en donde las alteraciones del metabolismo del hierro están seleccionadas de enfermedades por déficit de hierro y/o anemias.

6. Compuestos para el uso de acuerdo con una o varias de las reivindicaciones 1 a 5, en donde las alteraciones del metabolismo del hierro están seleccionadas de: enfermedades por déficit de hierro y/o anemias, en particular anemias en cáncer, anemia desencadenada por quimioterapia, anemia desencadenada por inflamación (AI), anemias en insuficiencia cardíaca congestiva (CHF; congestive heart failure), anemia en insuficiencia renal crónica estadio 3-5 (CKD 3-5; chronic kidney diseases stage 3-5), anemia desencadenada por inflamación crónica (ACD), anemia en artritis reumatoide (RA; rheumatoid arthritis), anemia en lupus eritematoso sistémico (SLE; systemic lupus erythematosus) y anemia en enfermedades intestinales inflamatorias (IBD; inflammatory bowel diseases).

7. Composición que contiene uno o varios de los compuestos, tal como se definen en una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, así como uno o varios vehículos y/o coadyuvantes y/o disolventes farmacéuticos para el uso en el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro.

8. Preparado de combinación que contiene uno o varios de los compuestos, tal como se definen en una o varias de las reivindicaciones 1 a 6, así como al menos otro compuesto para el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro así como de los síntomas asociados a esto, preferentemente un compuesto que contiene hierro, para el uso en el tratamiento de alteraciones del metabolismo del hierro.

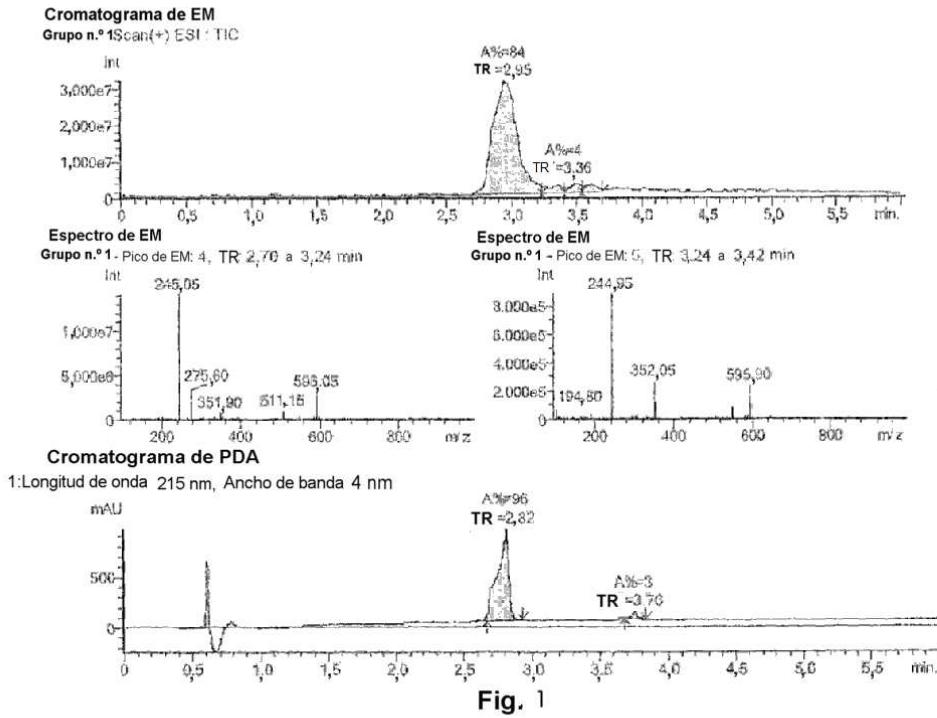


Fig. 1

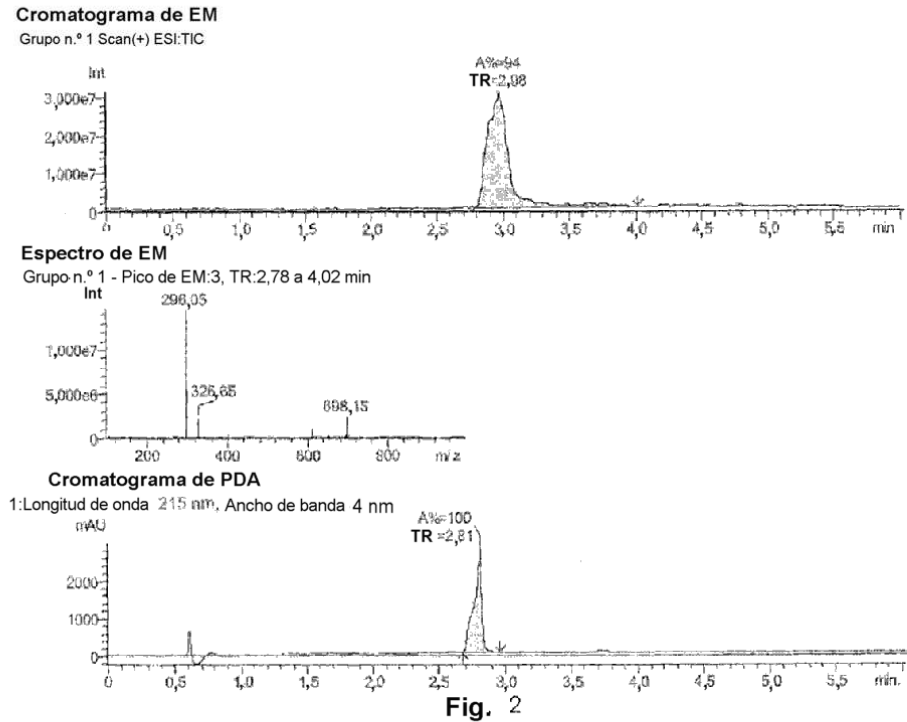


Fig. 2

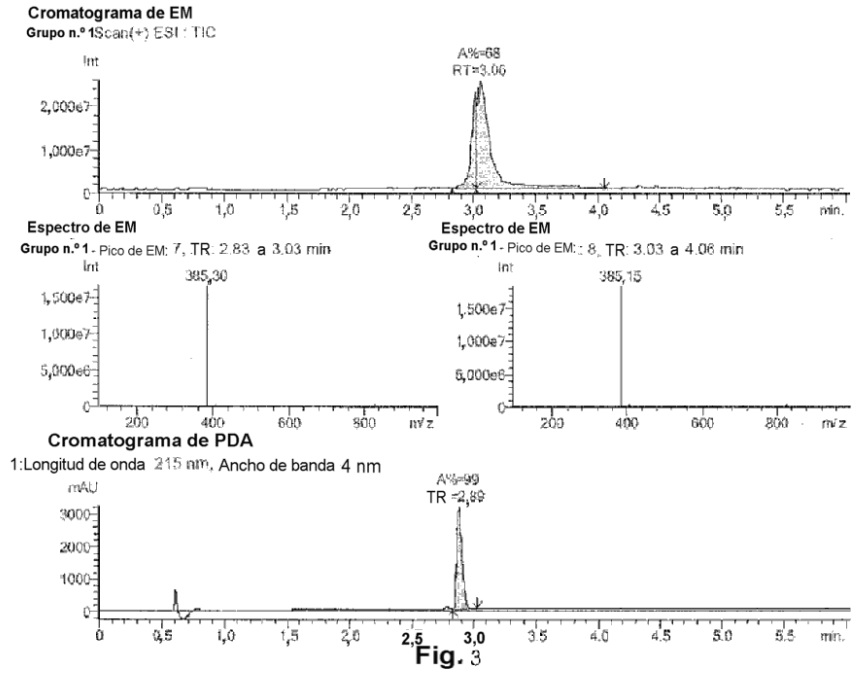


Fig. 3

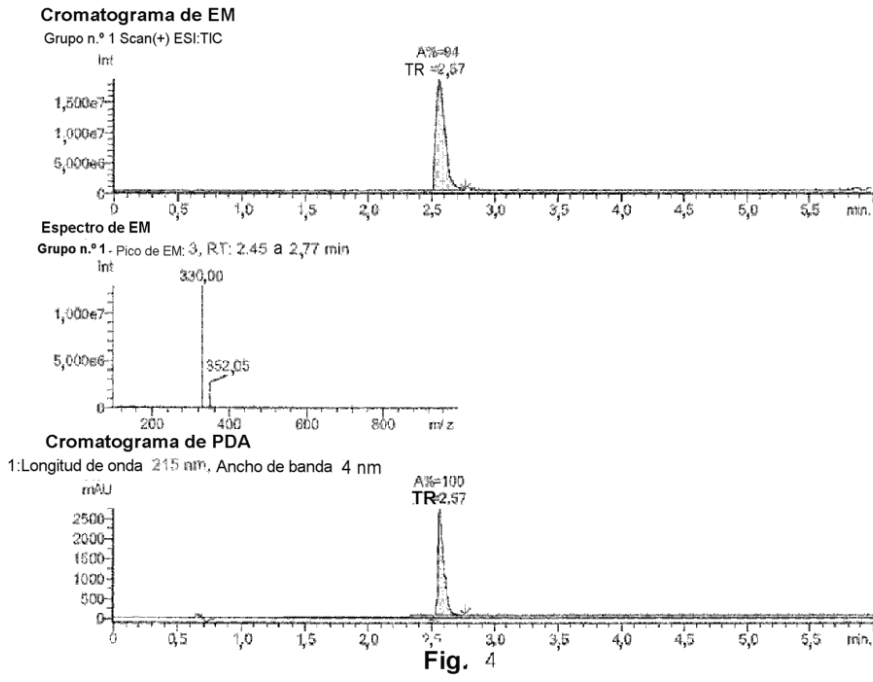


Fig. 4

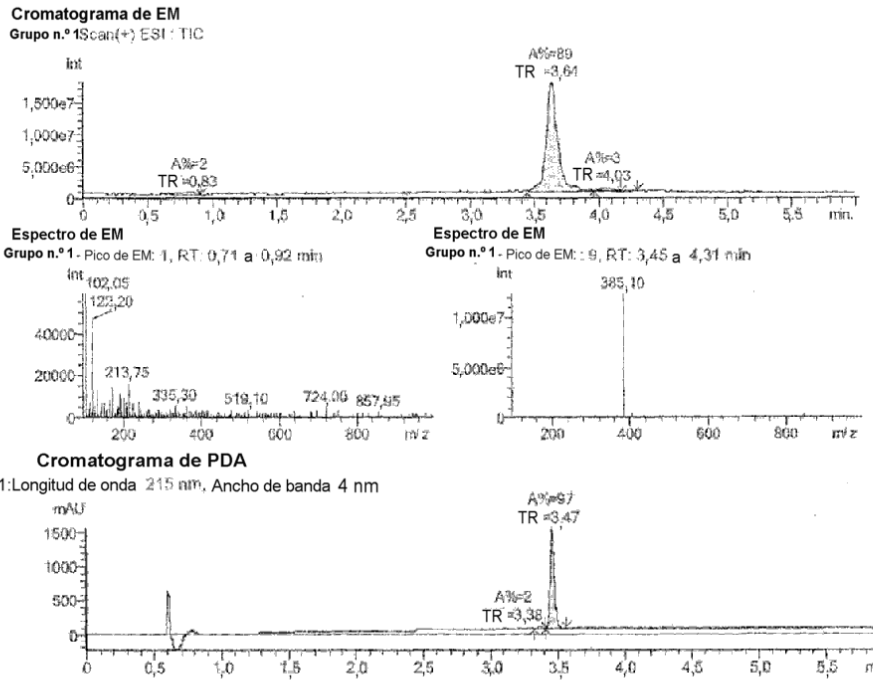


Fig. 5

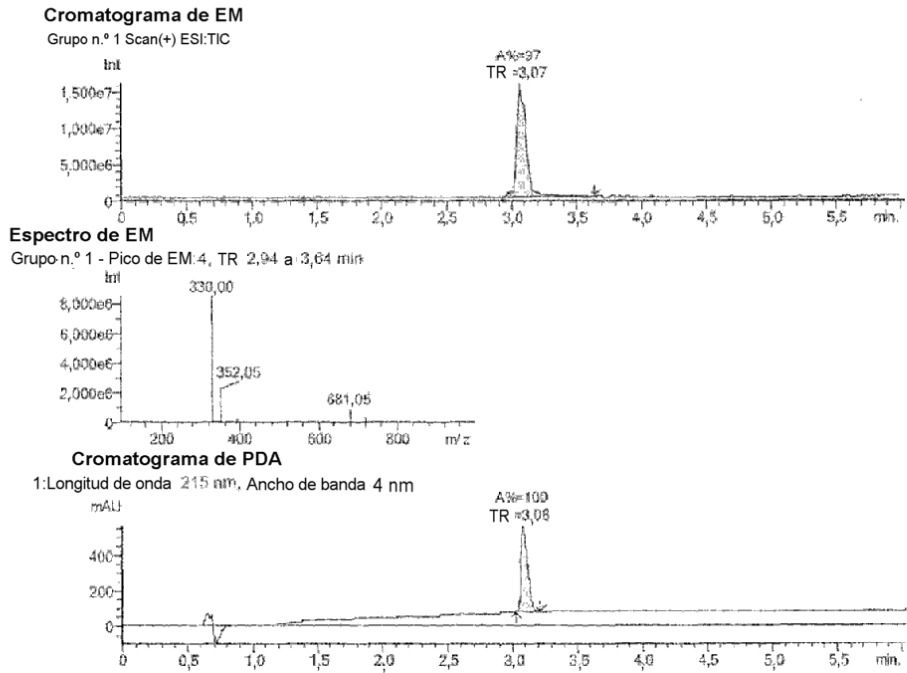
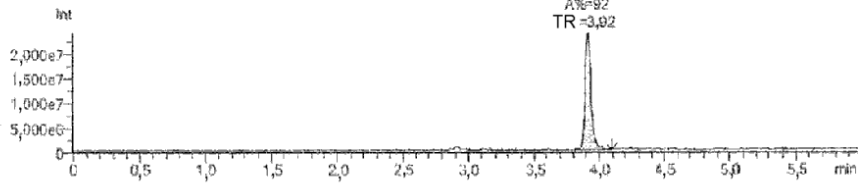


Fig. 6

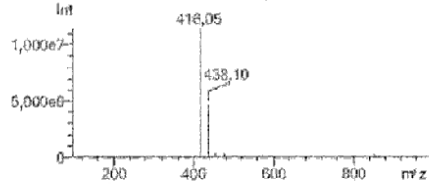
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de EM: 2, TR 3,83 a 4,10 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

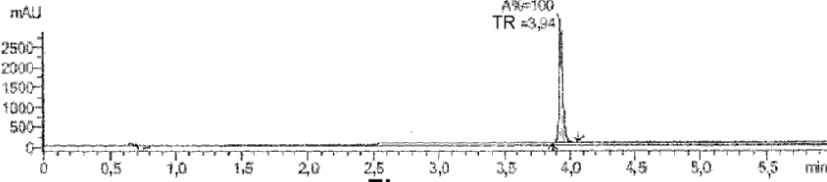
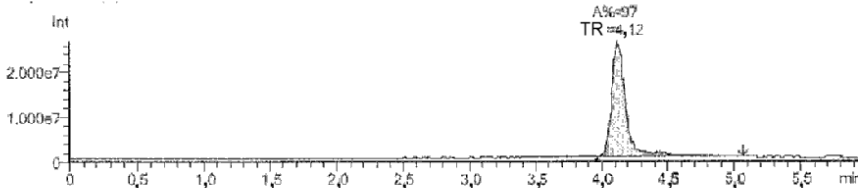


Fig. 7

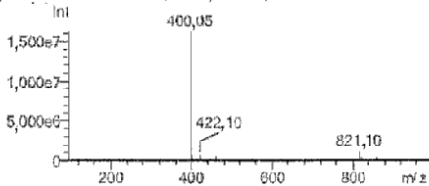
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de EM: 3, TR 3,98 a 5,08 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

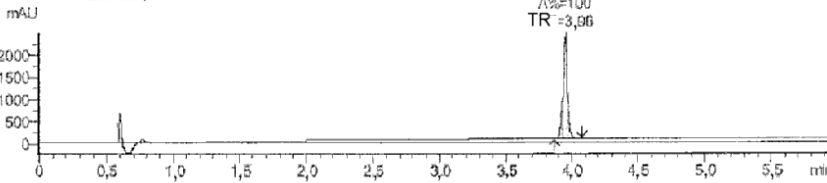
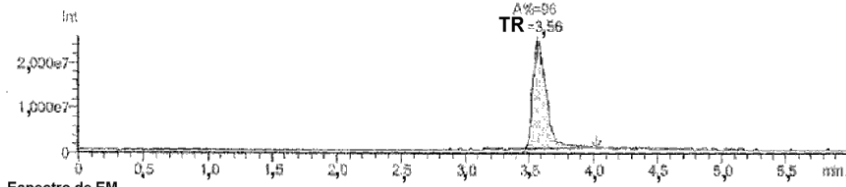


Fig. 8

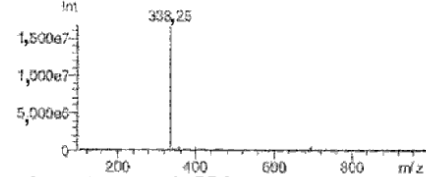
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de EM: 5, TR 3.48 a 4.03 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

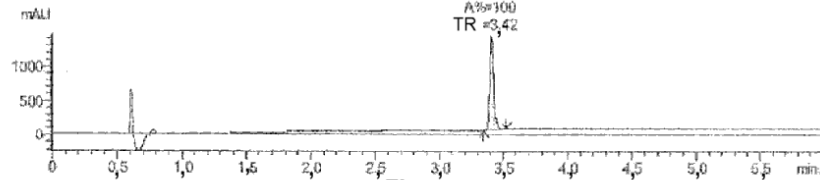
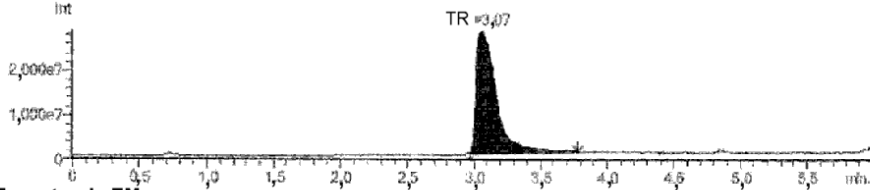


Fig. 9

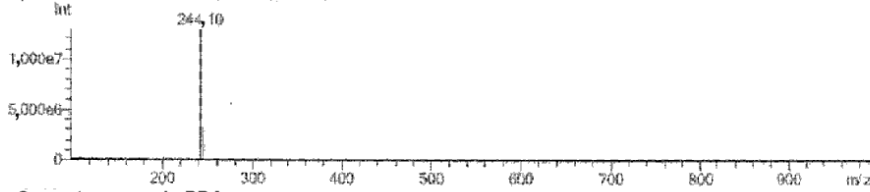
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 3, TR: 3,00 a 3,26 min.



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

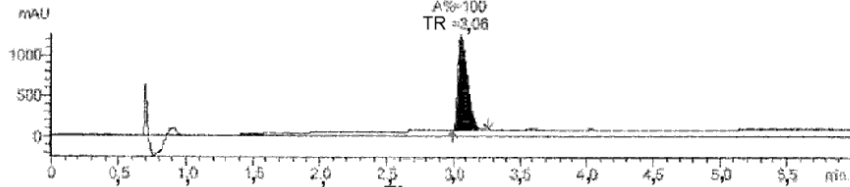
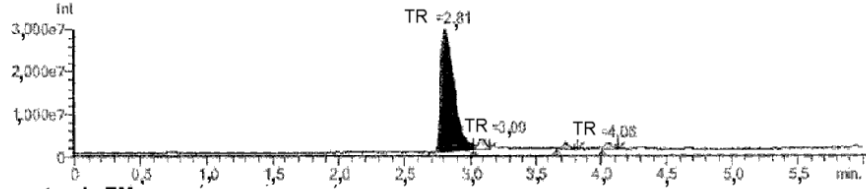


Fig. 10

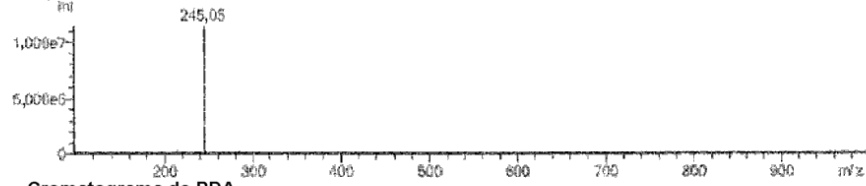
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2, TR: 2,75 a 2,98 min.



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm. Ancho de banda 4 nm

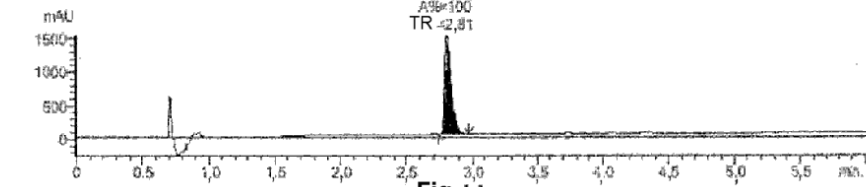
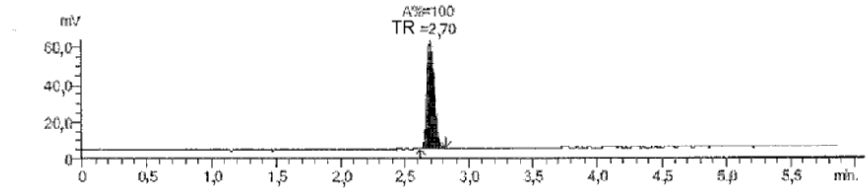


Fig. 11

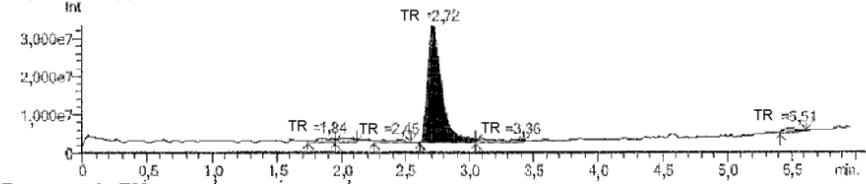
Cromatograma de CL

CL n.º 6: Detector de ELS



Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 7, TR: 2,68 a 2,81 min.

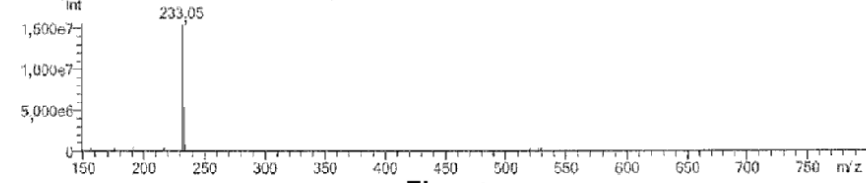


Fig. 12

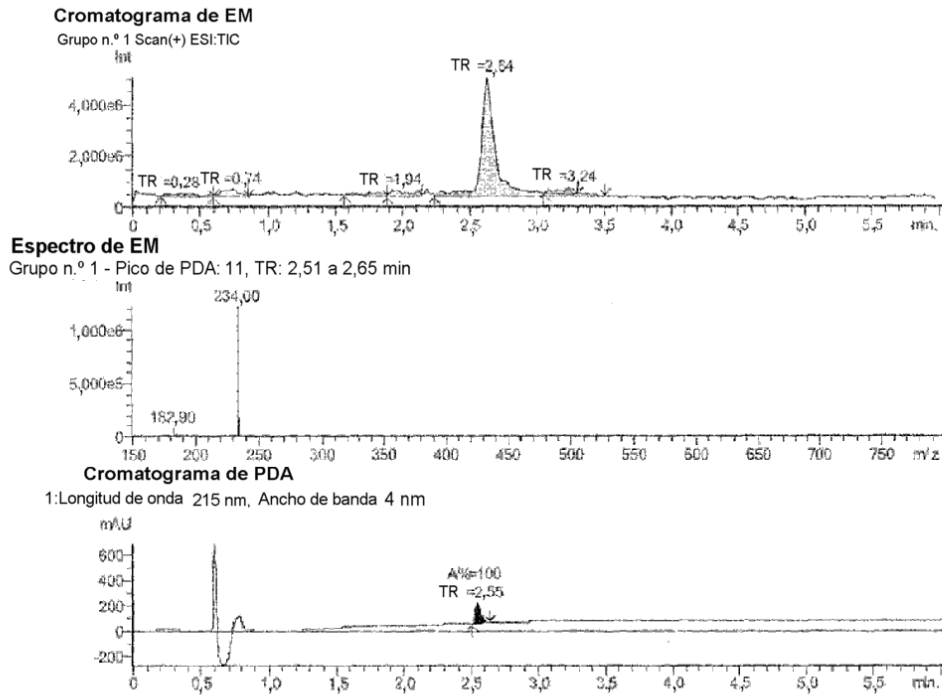


Fig. 13

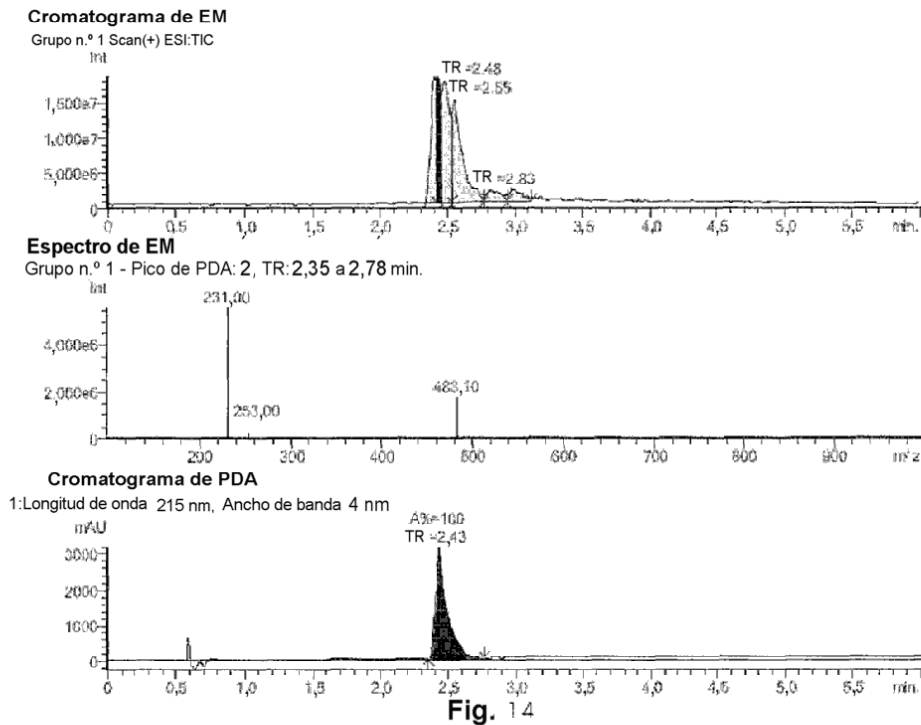
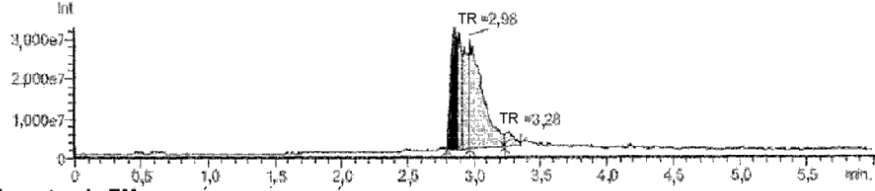


Fig. 14

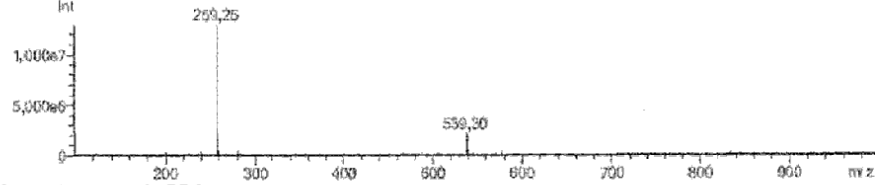
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 1, TR: 2,82 a 3,21 min.



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

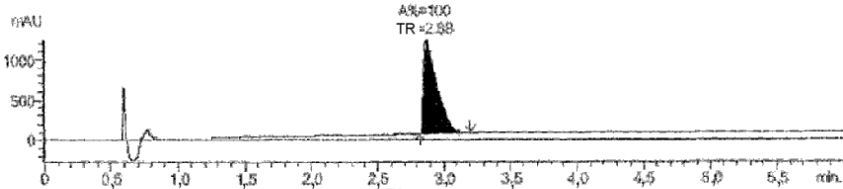
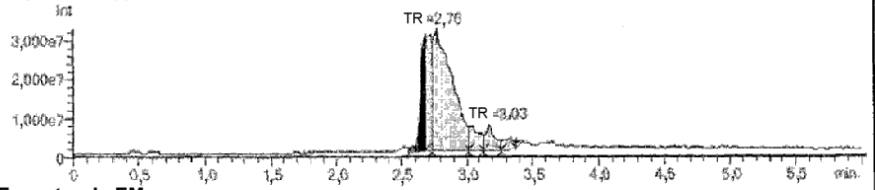


Fig. 15

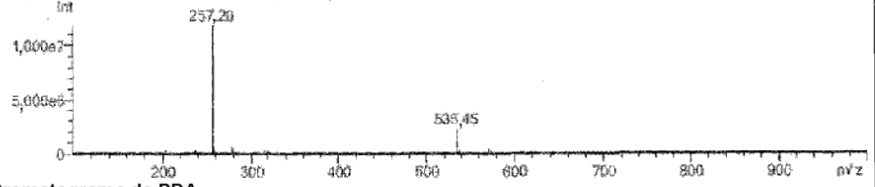
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2, TR: 2,64 a 3,07 min.



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

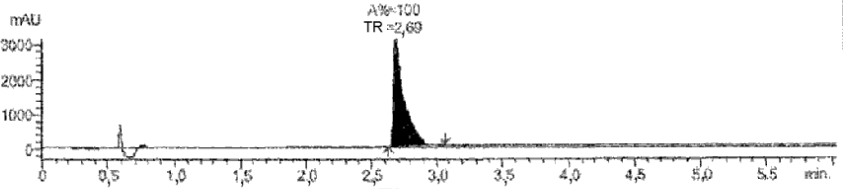


Fig. 16

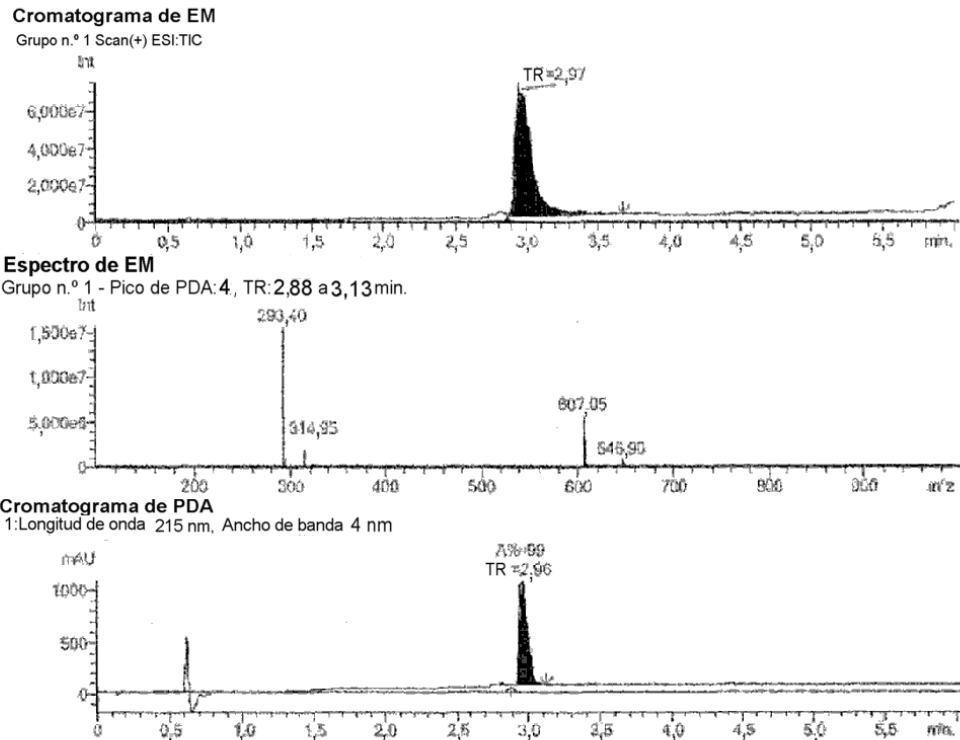


Fig. 17

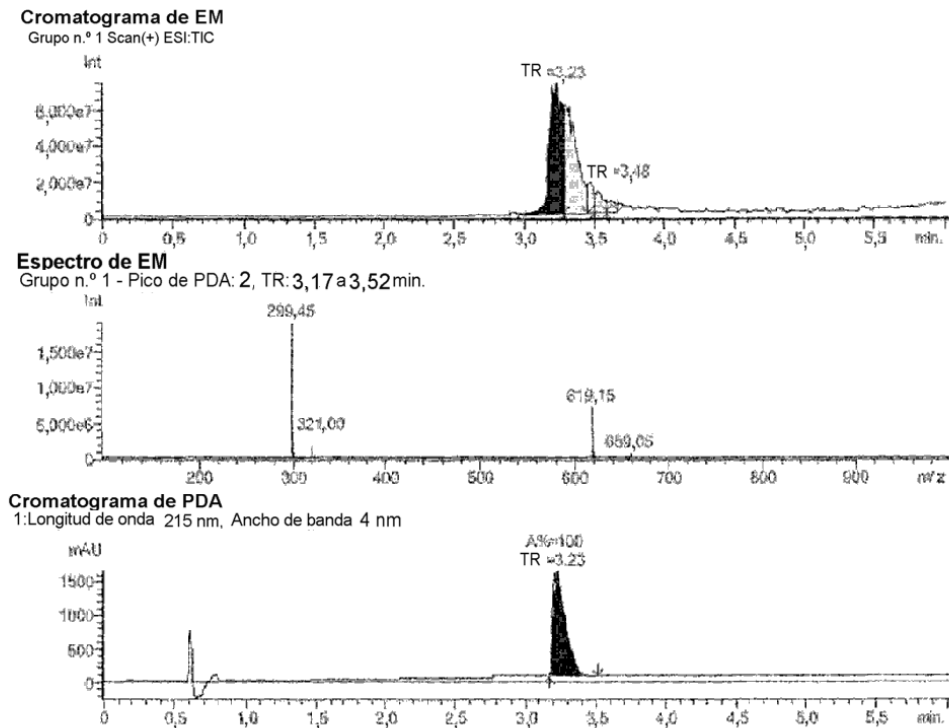
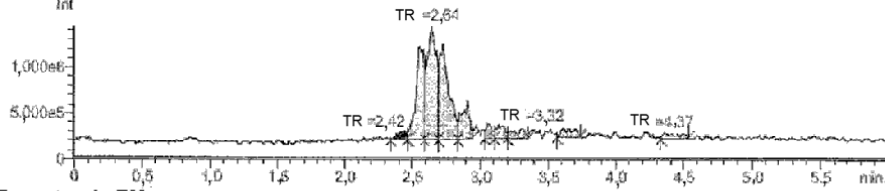


Fig. 18

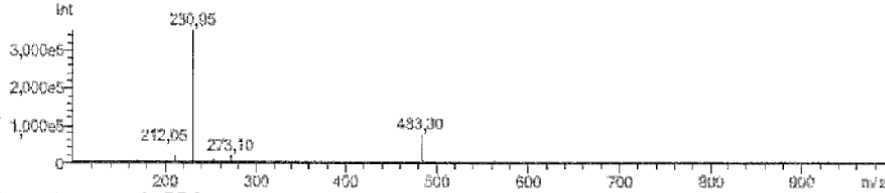
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2, TR: 2,35 a 2,83 min.



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

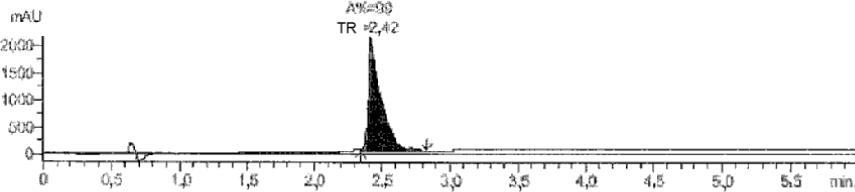
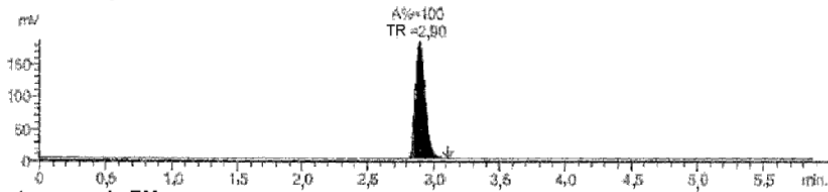


Abb. 19

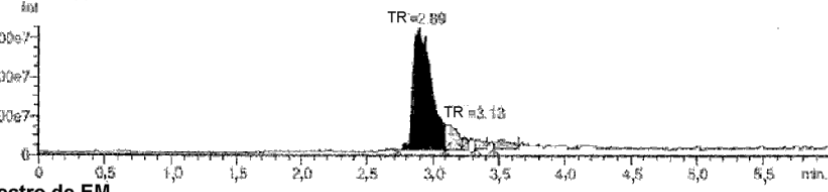
Cromatograma de CL

CL n.º 6: Cromatograma de ELS



Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2, TR: 2,85 a 3,11 min.

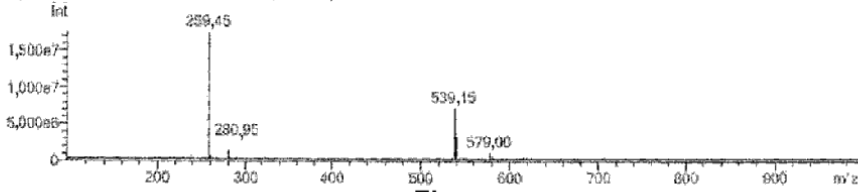
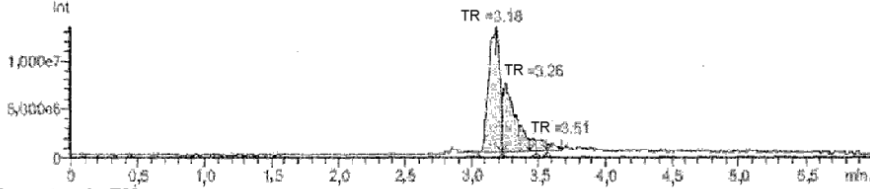


Fig. 20

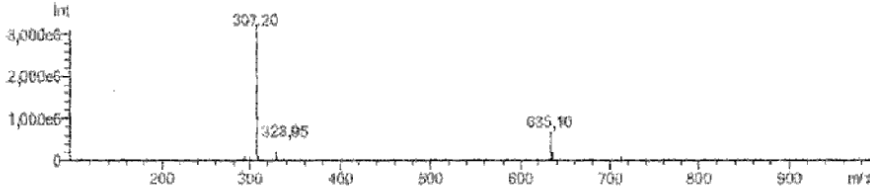
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2, TR: 2,64 a 3,07 min.



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

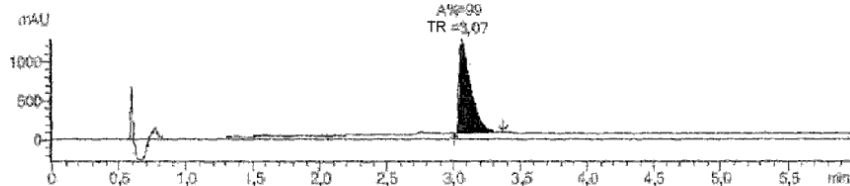
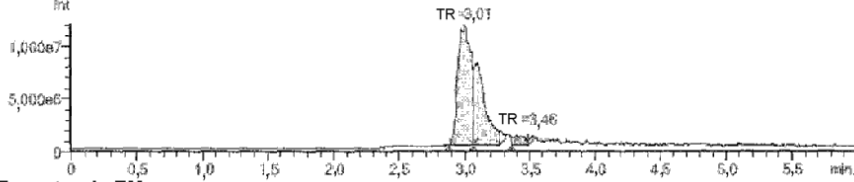


Fig. 21

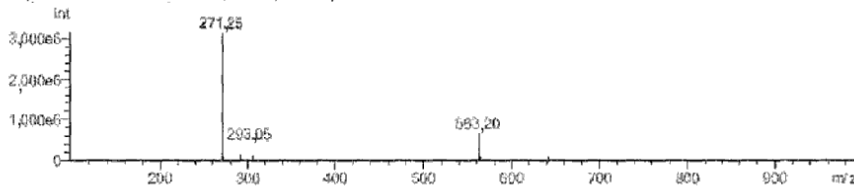
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 1, TR: 2,83 a 3,28 min.



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

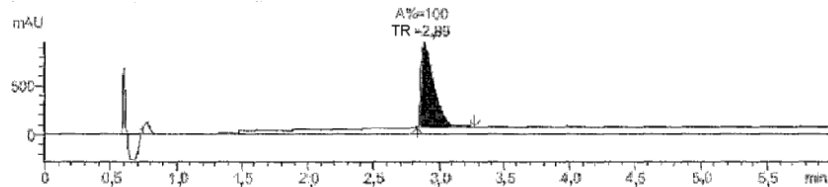


Fig. 22

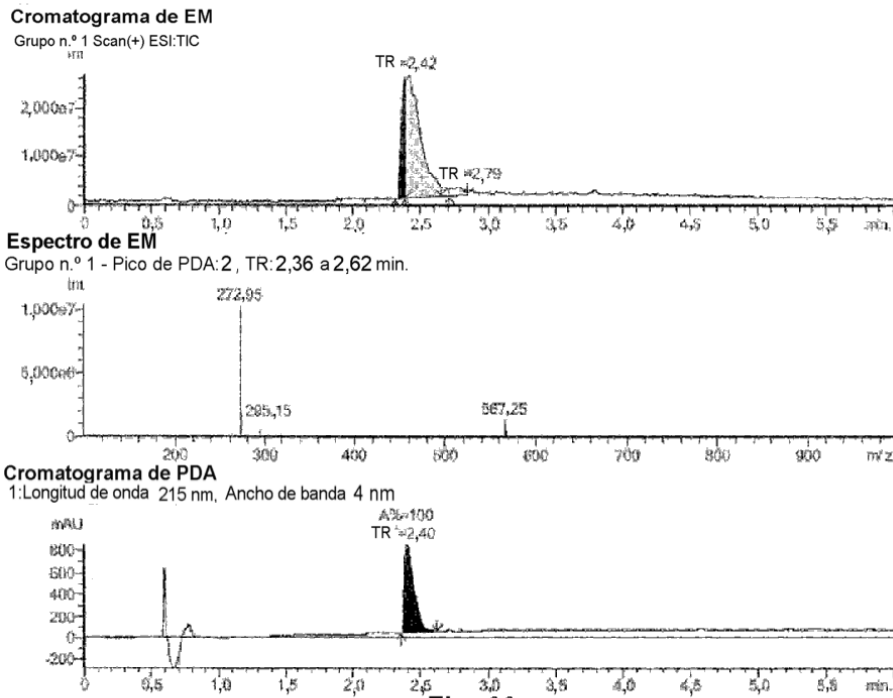


Fig. 23

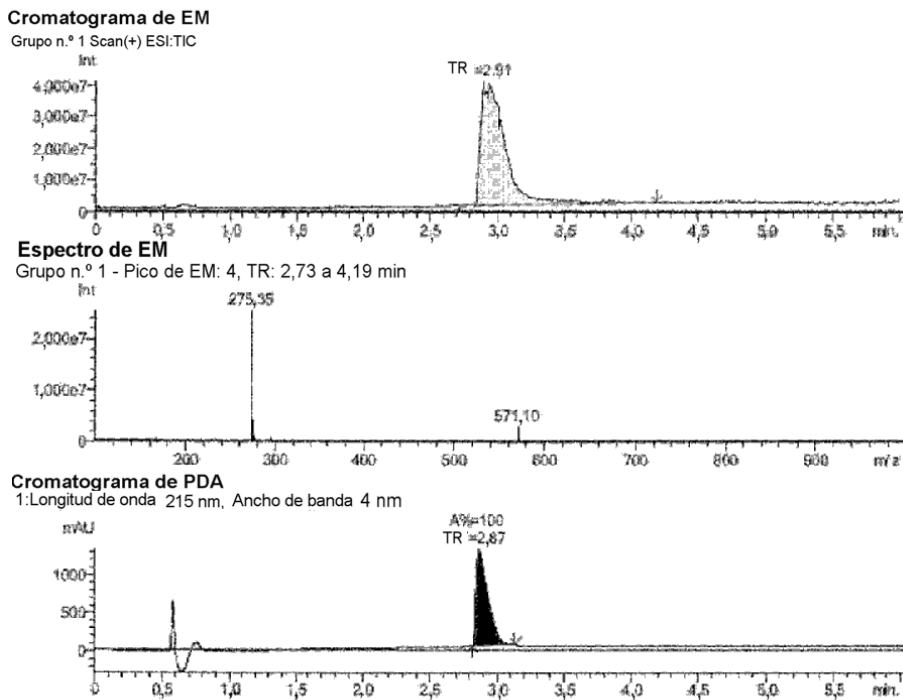
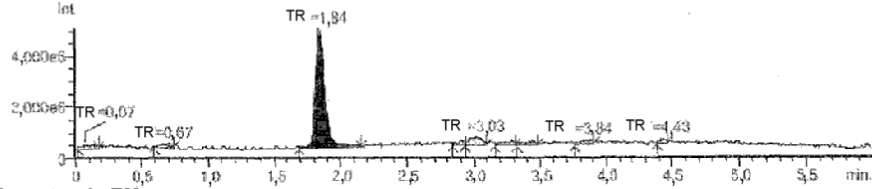


Fig. 24

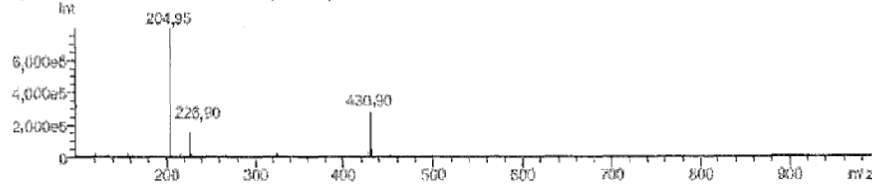
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA:3, TR: 1,77 a 2,01 min.



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

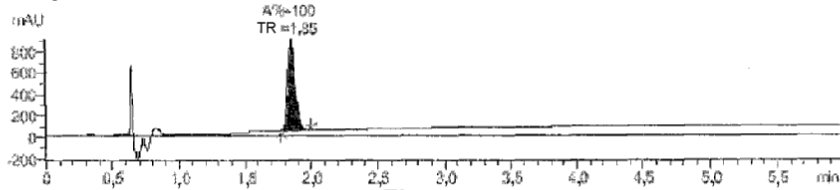
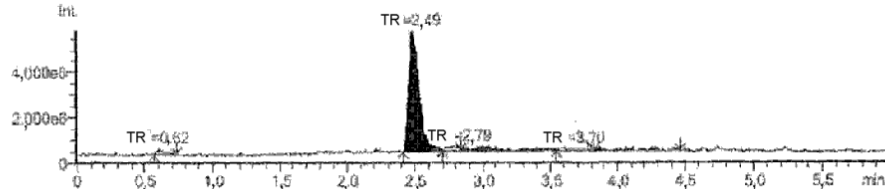


Fig. 25

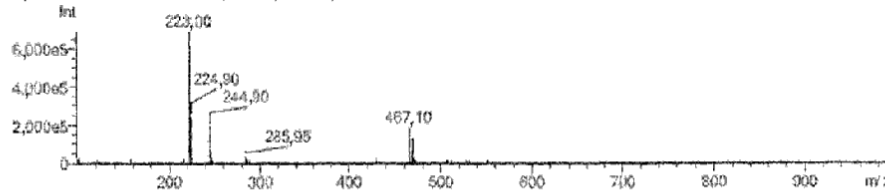
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA:2, TR: 2,43 a 2,68 min.



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

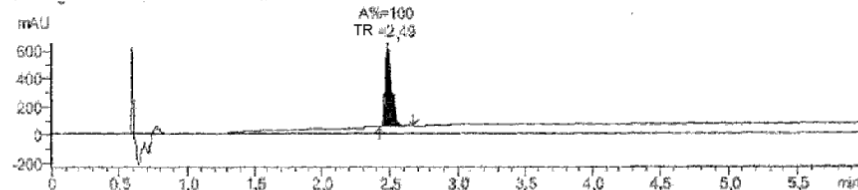
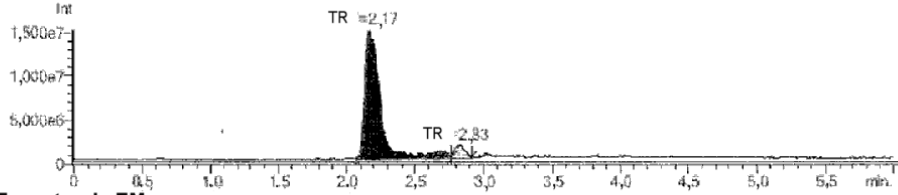


Fig. 26

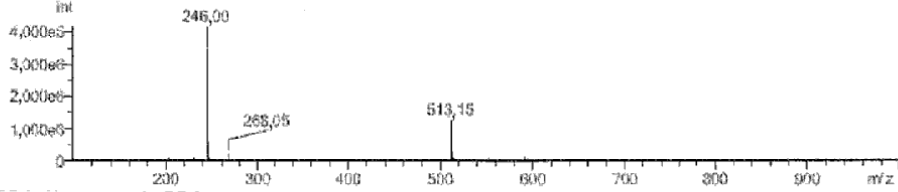
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2, TR: 2,10 a 2,36 min.



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

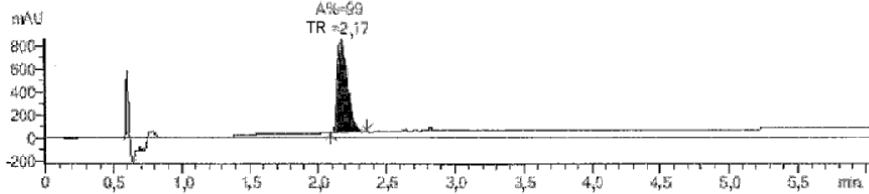
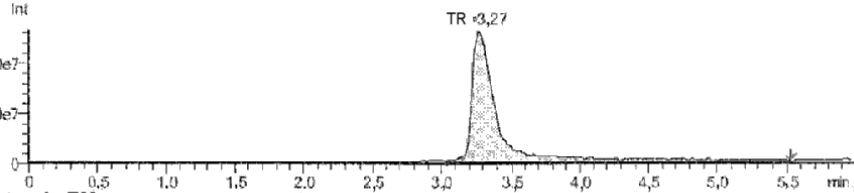


Fig. 27

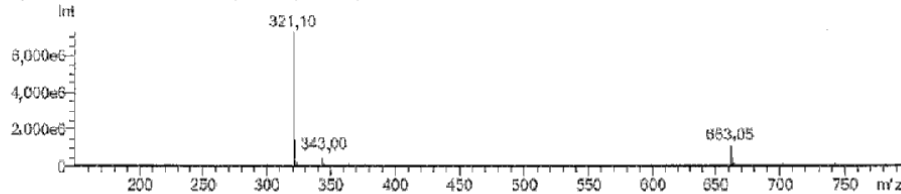
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 12, TR: 3,19 a 3,54 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

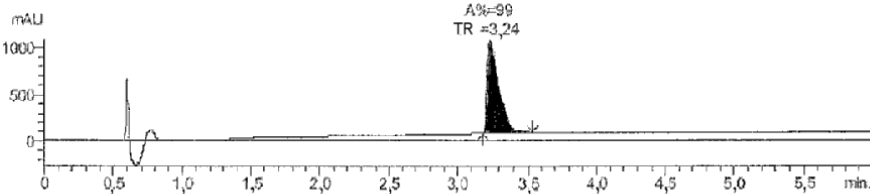
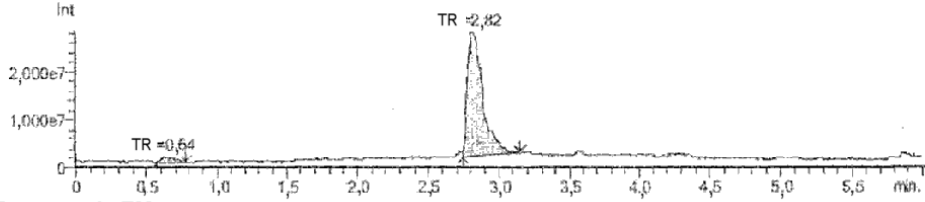


Fig. 28

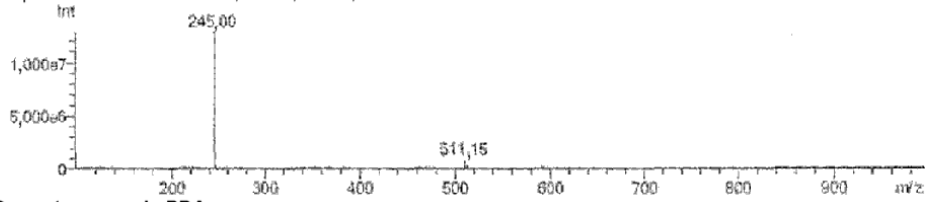
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 4, TR: 2,75 a 2,90 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

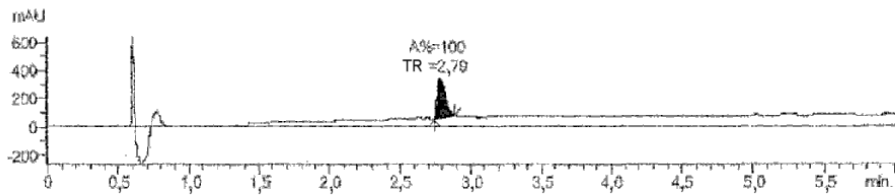
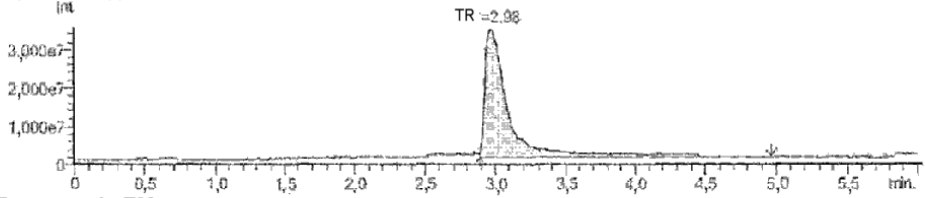


Fig. 29

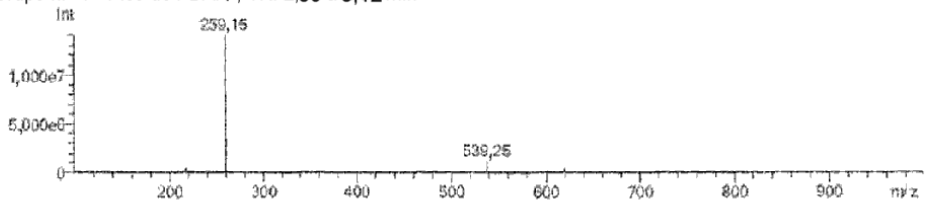
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 7, TR: 2,89 a 3,12 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

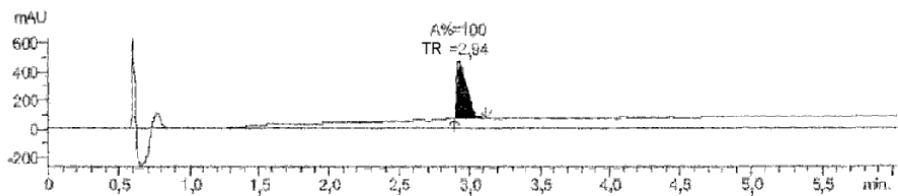
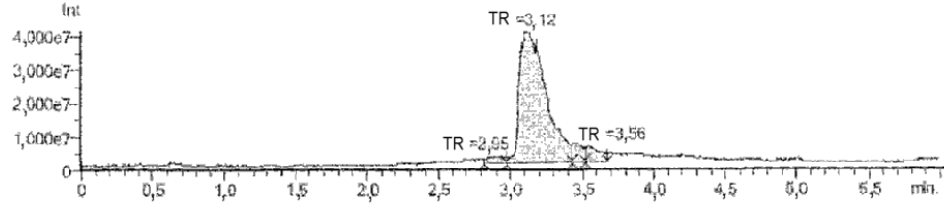


Fig. 30

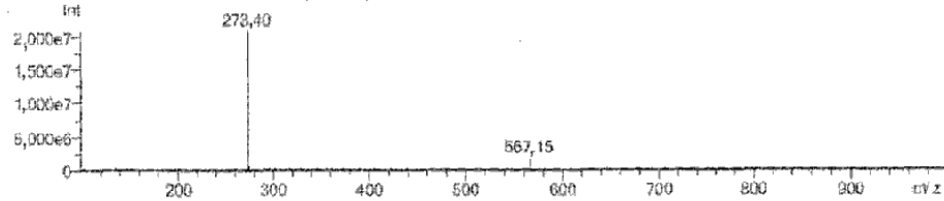
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 3, TR: 3,03 a 3,29 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

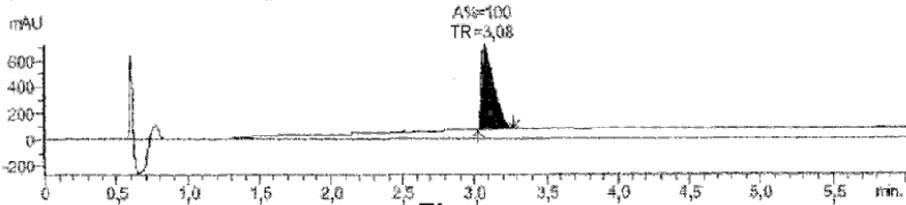
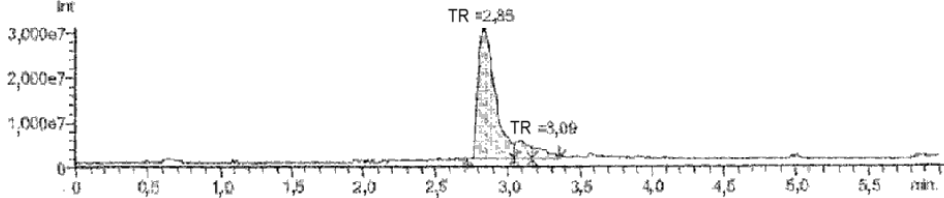


Fig. 31

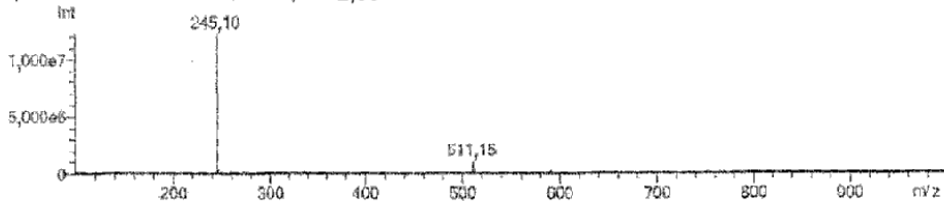
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2, TR: 2,75 a 2,95 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

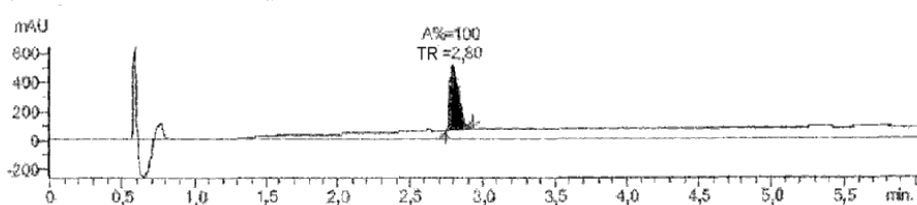
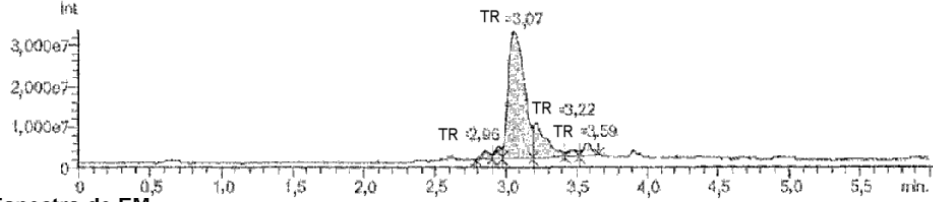


Fig. 32

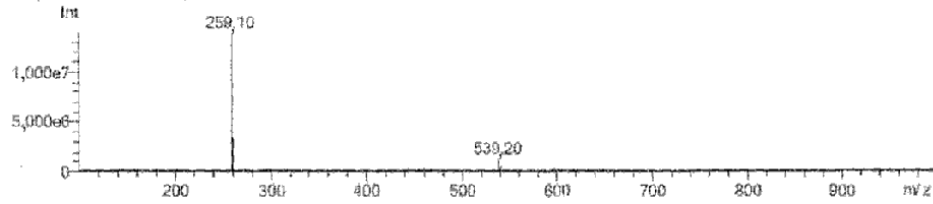
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5, TR: 2,97 a 3,15 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

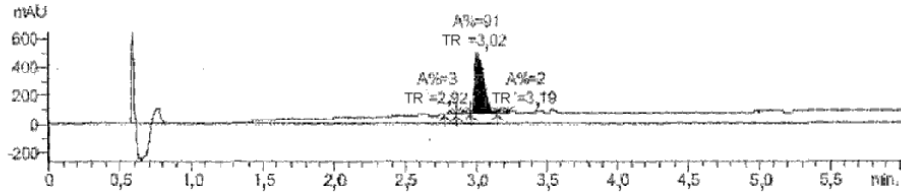
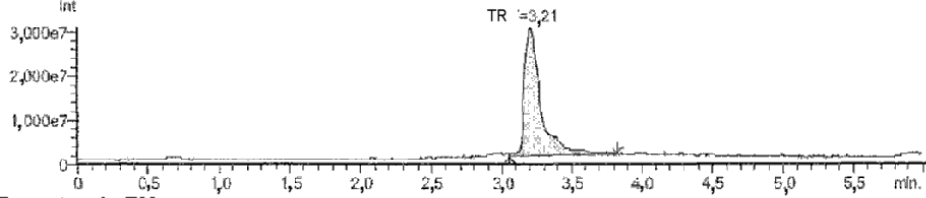


Fig. 33

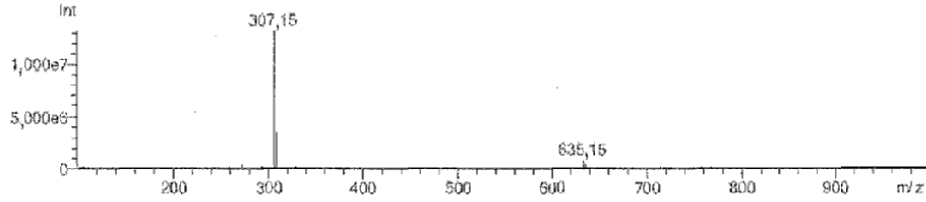
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5, TR: 3,13 a 3,28 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

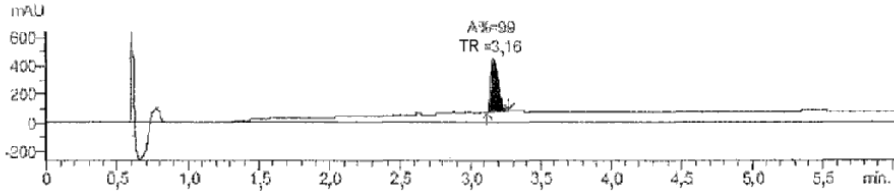
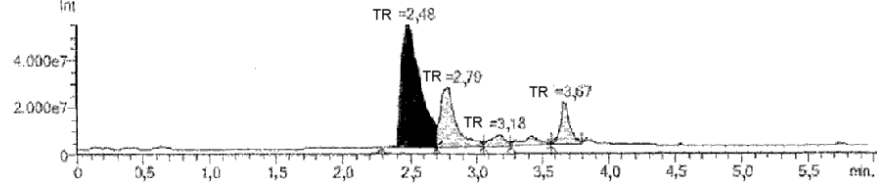


Fig. 34

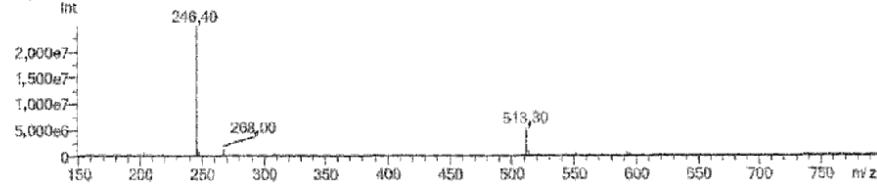
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 7, TR: 2,43 a 2,62 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

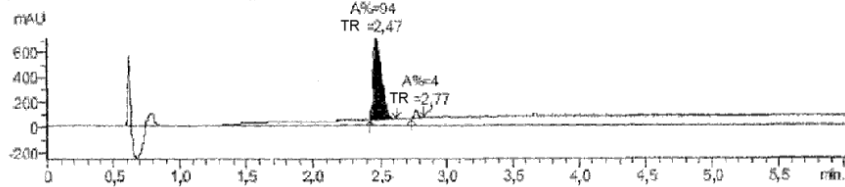
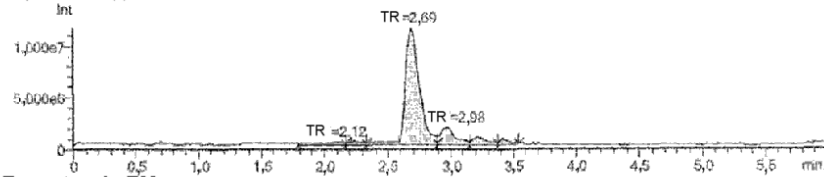


Fig. 35

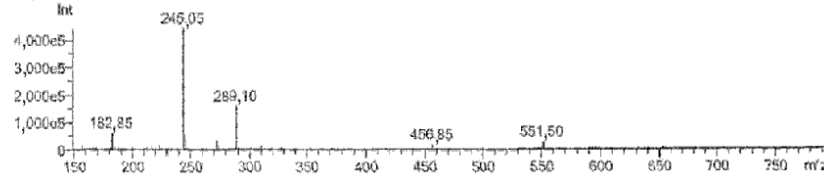
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 11, TR: 2,85 a 2,95 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

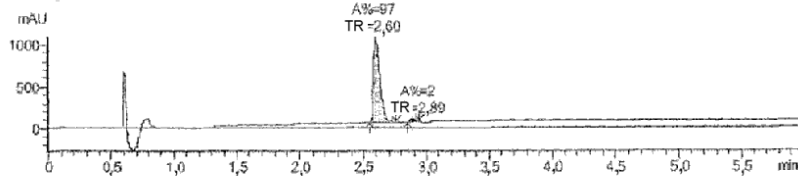
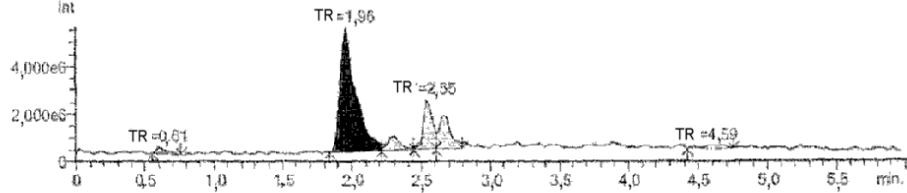


Fig. 36

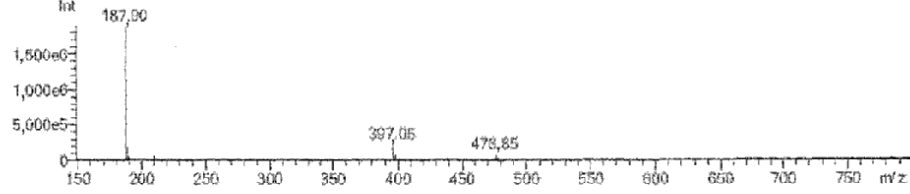
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 4, TR: 1,89 a 2,13 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

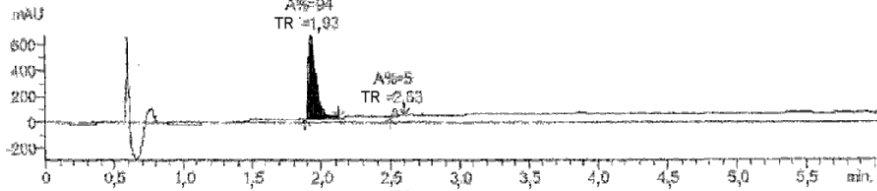
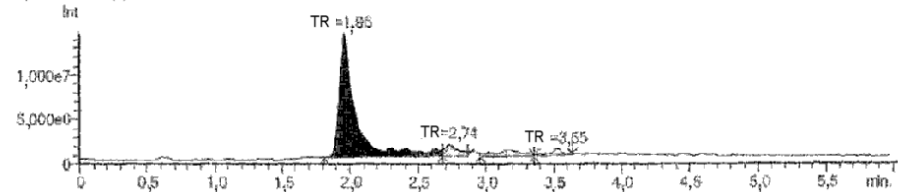


Fig. 37

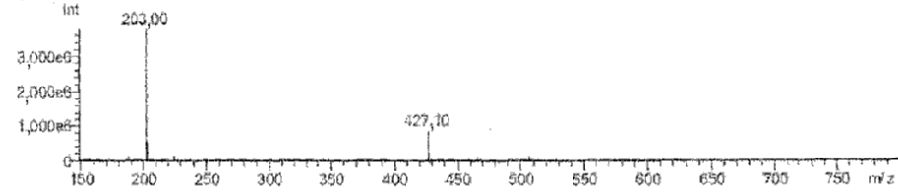
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2, TR: 1,90 a 2,15 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

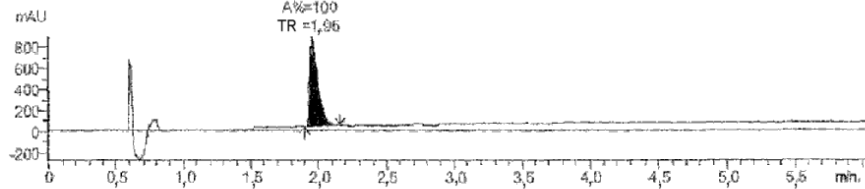
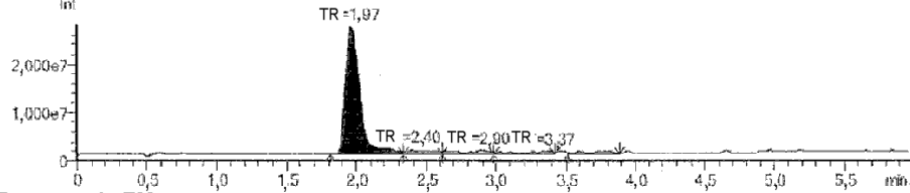


Fig. 38

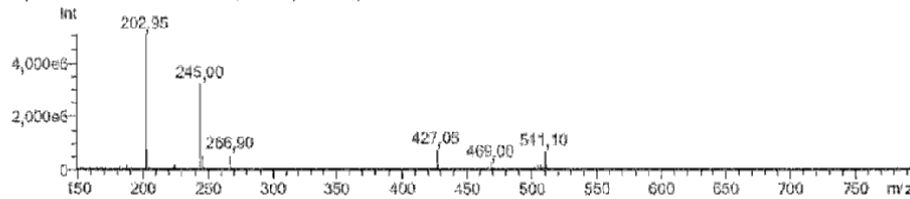
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 4, TR: 1,90 a 2,12 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

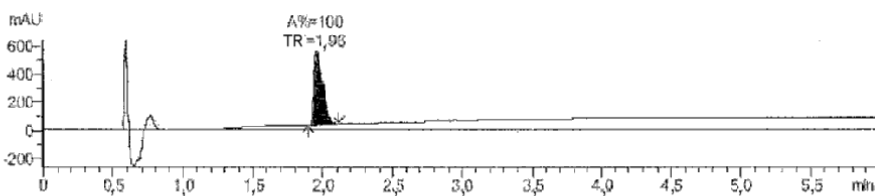
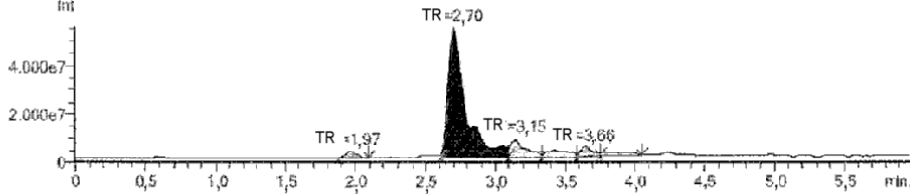


Fig. 39

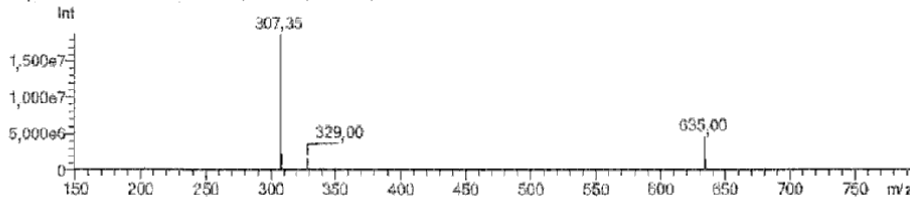
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 6, TR: 2,66 a 2,84 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

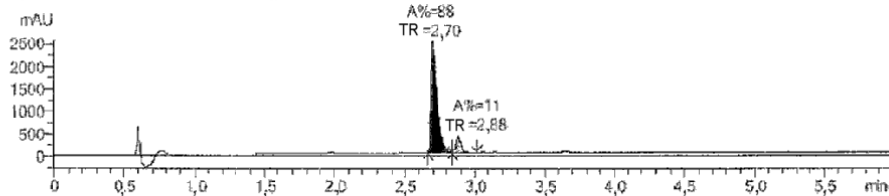
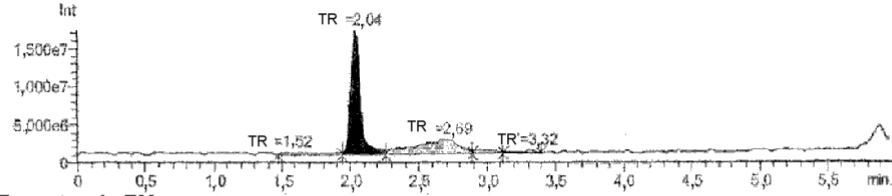


Fig. 40

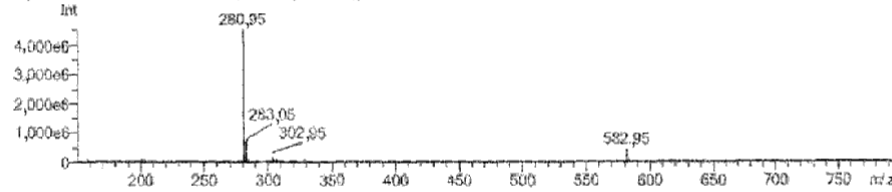
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2, TR: 1,99 a 2,15 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

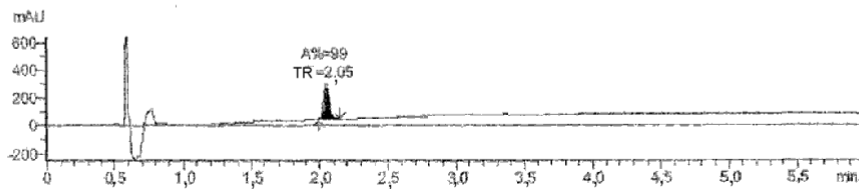
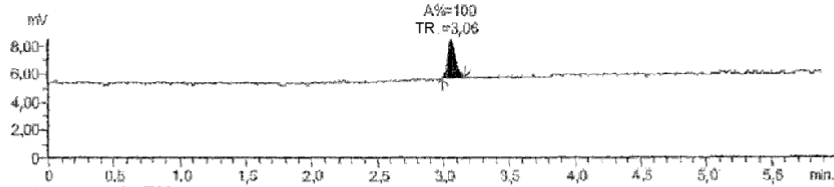


Fig. 41

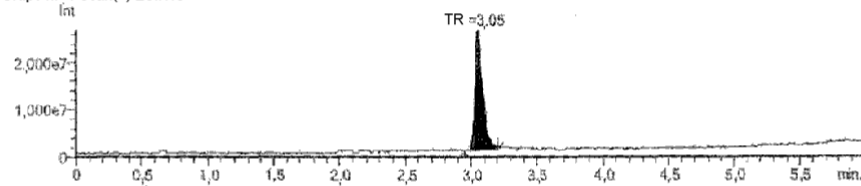
Cromatograma de CL

CL n.º 6: Detector de ELS



Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 3, TR: 3,00 a 3,16 min

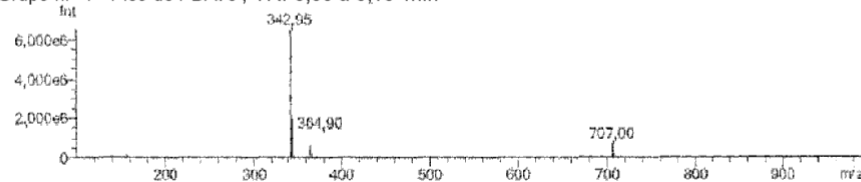
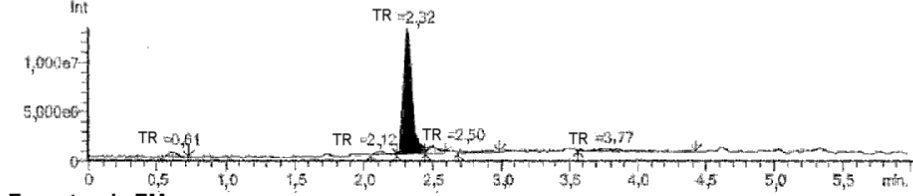


Fig. 42

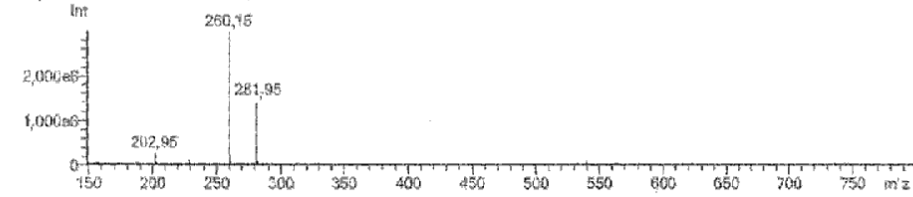
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5, TR: 2,28 a 2,44 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

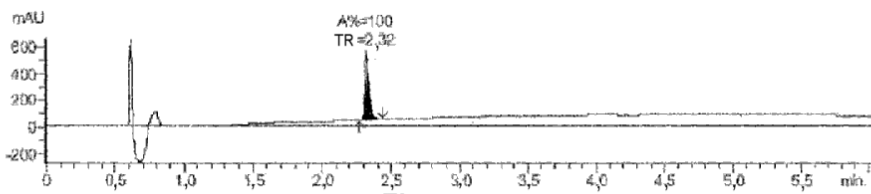
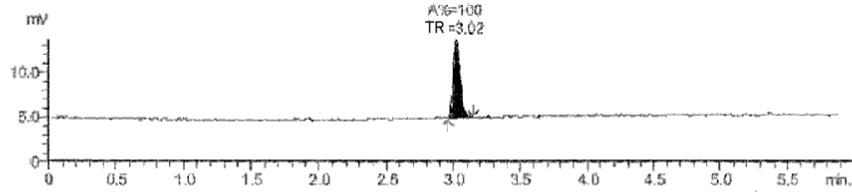


Fig. 43

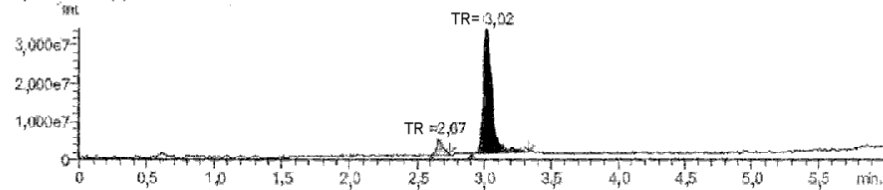
Cromatograma de CL

CL n.º 6: Detector de ELS



Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 3, TR: 2,96 a 3,12 min

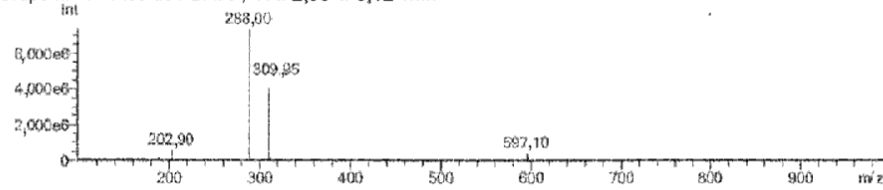
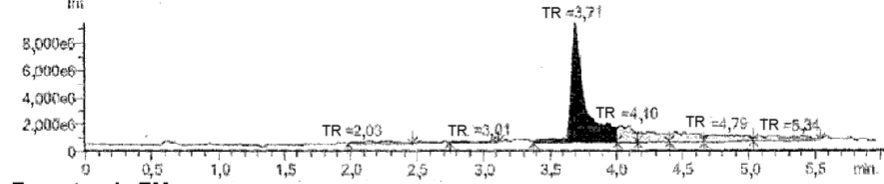


Fig. 44

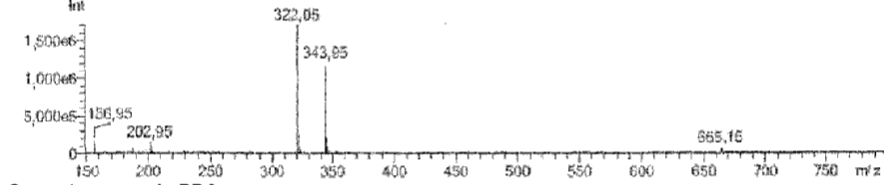
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 8, TR: 3,67 a 3,87 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

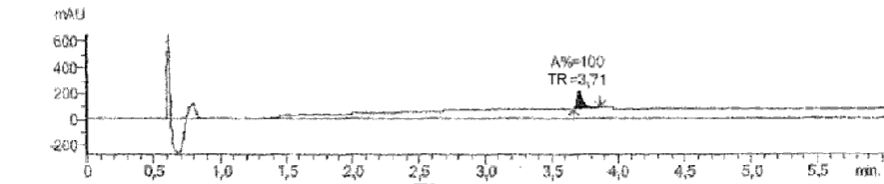
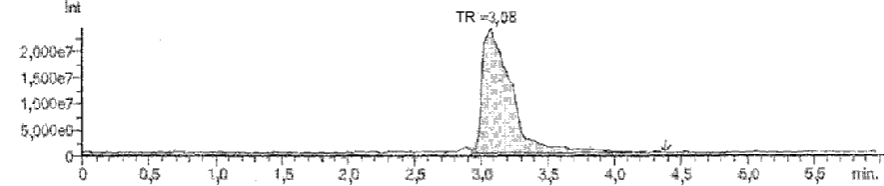


Fig. 45

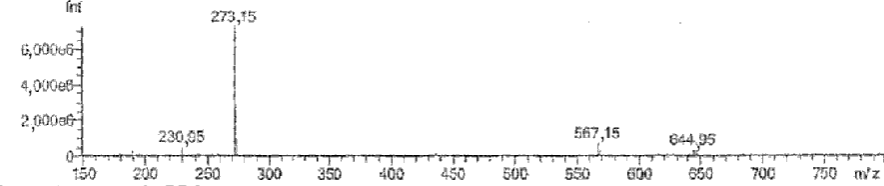
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 11, TR: 2,91 a 3,37 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

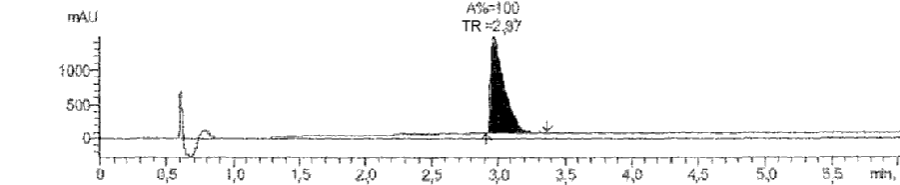


Fig. 46

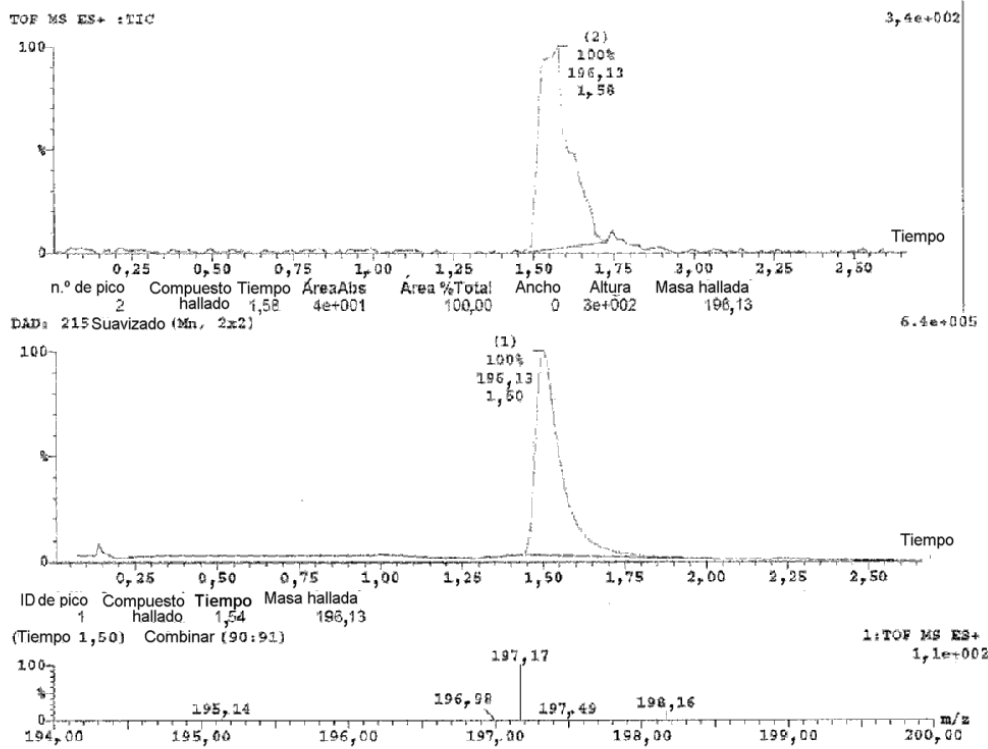
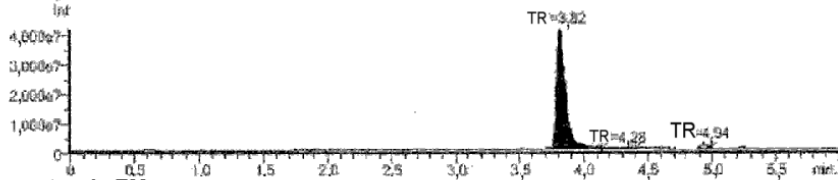


Fig. 47

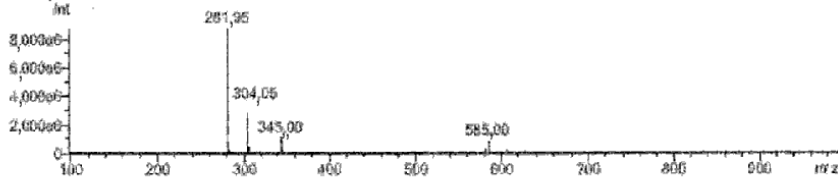
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 4, TR: 3,77 a 3,95 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

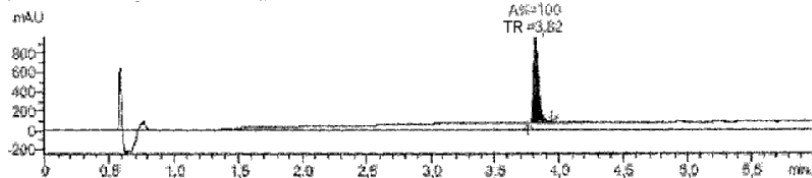
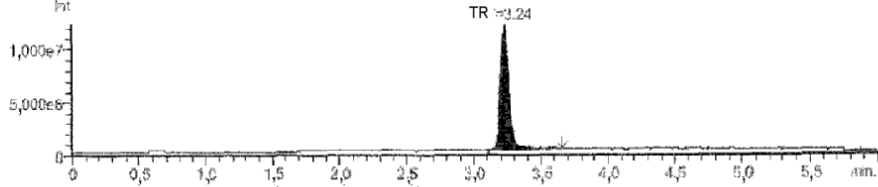


Fig. 48

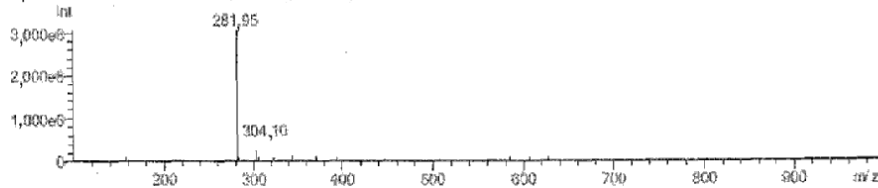
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5, TR: 3,18 a 3,38 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

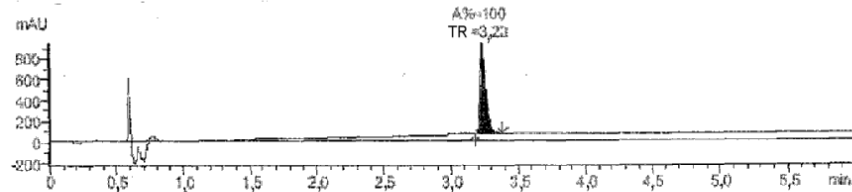
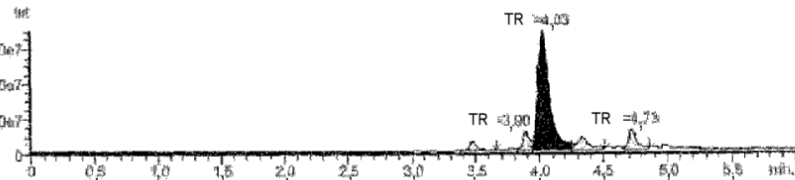


Fig. 49

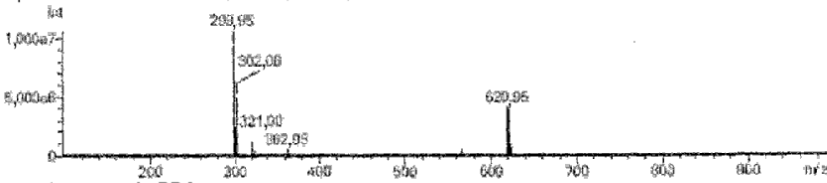
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 4, TR: 3,97 a 4,19 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

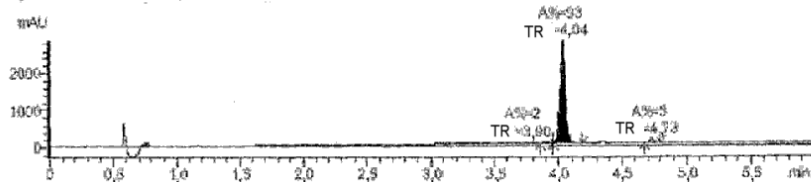


Fig. 50

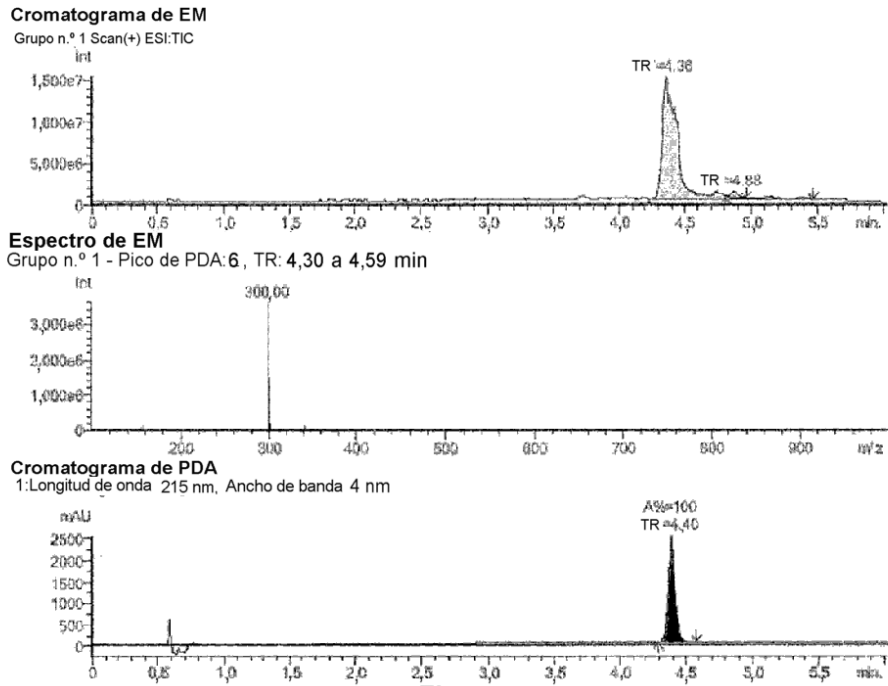


Fig. 51

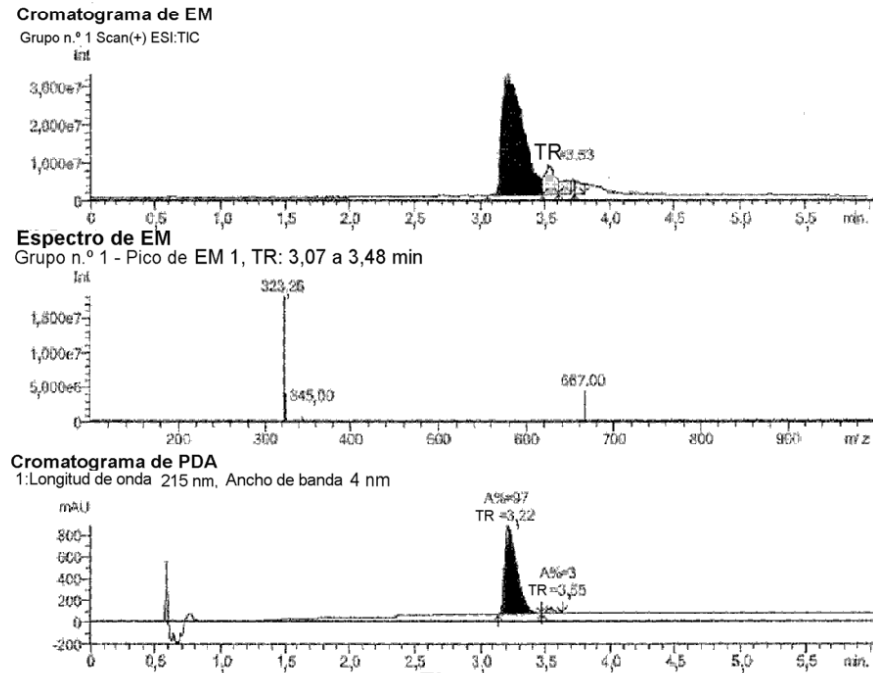
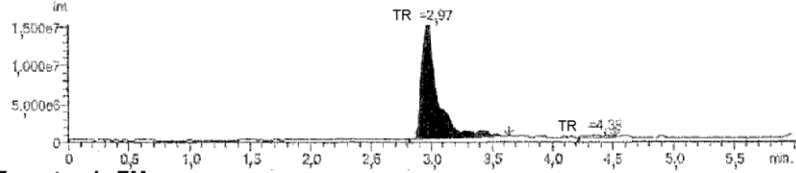


Fig. 52

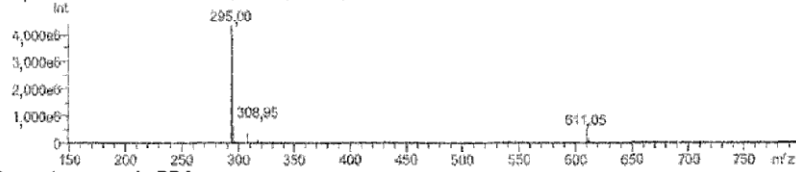
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 10, TR: 2,89 a 3,20 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

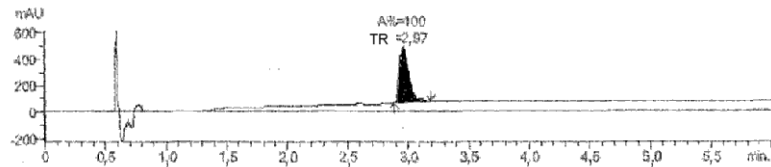
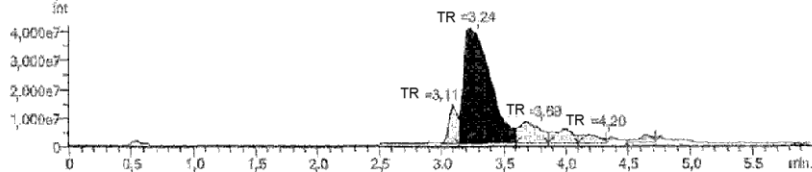


Fig. 53

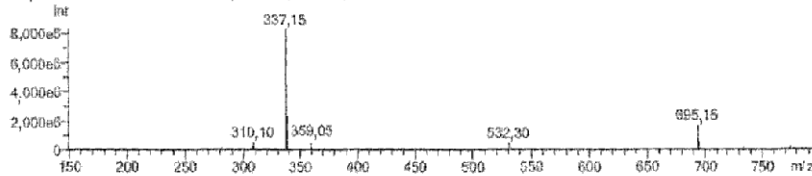
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 8, TR: 3,18 a 3,87 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

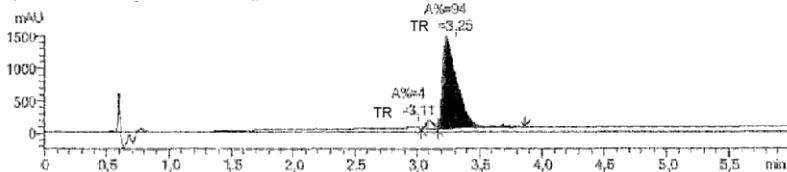
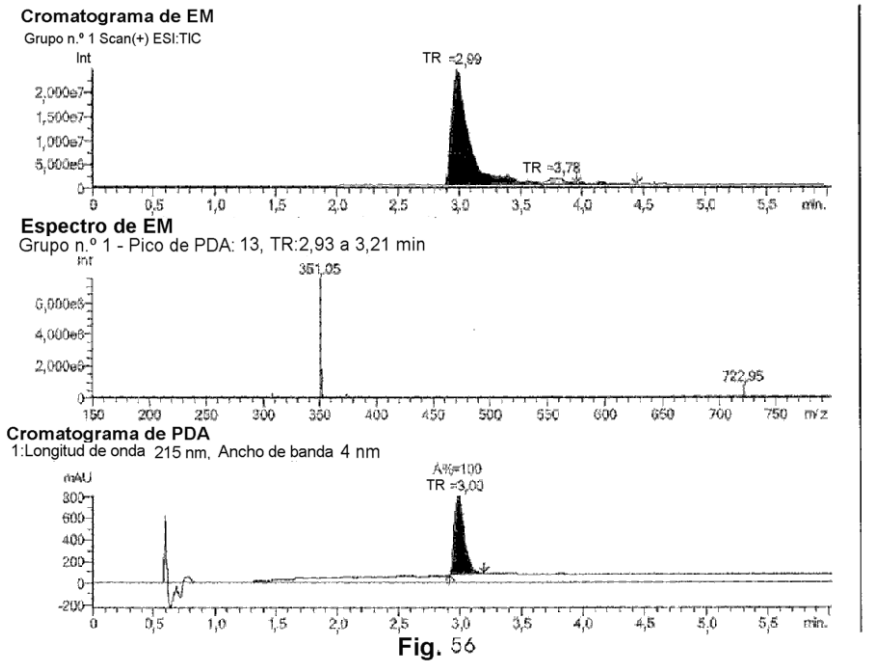
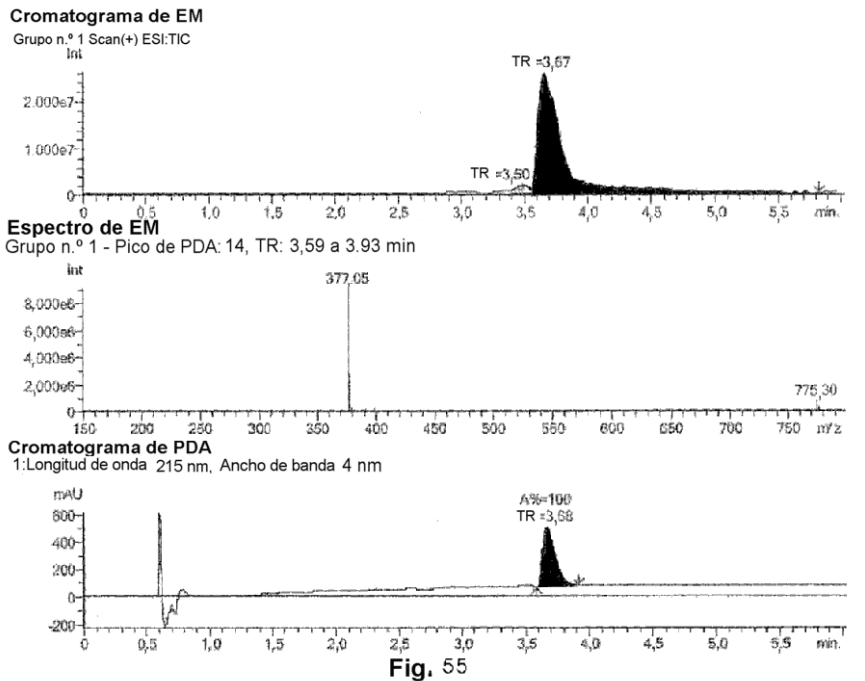
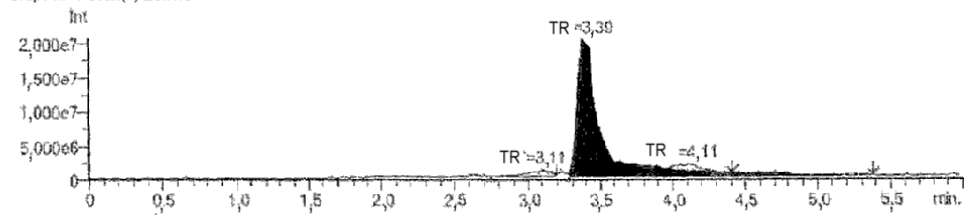


Fig. 54



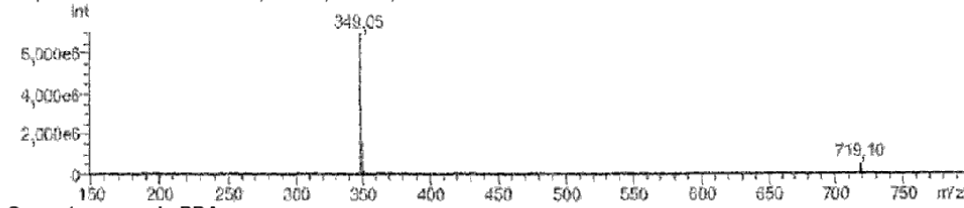
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 10, TR: 3,33 a 3,62 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

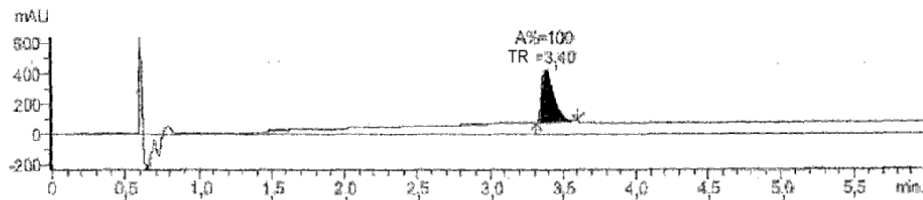
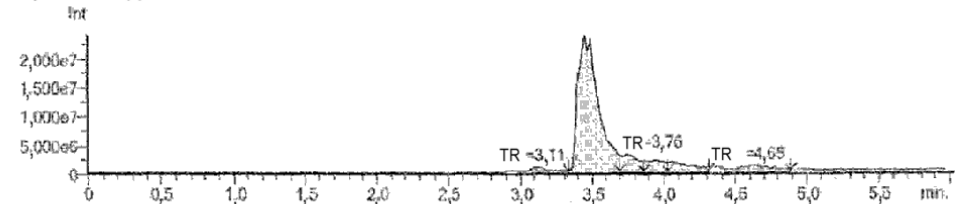


Fig. 57

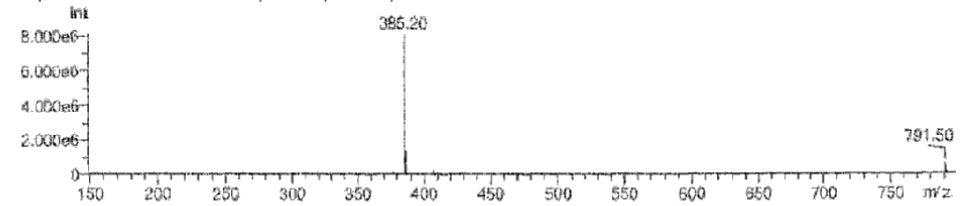
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 13, TR: 3,38 a 3,73 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

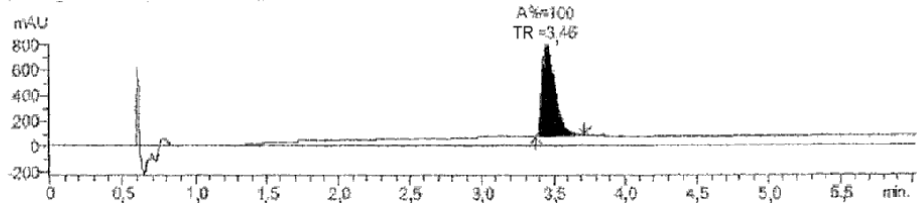
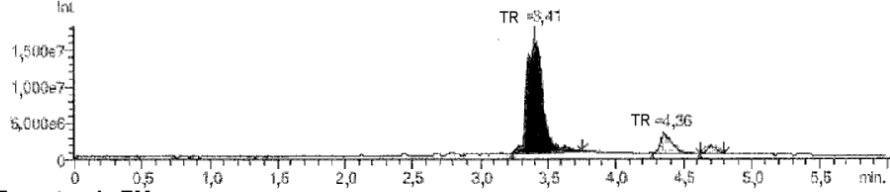


Fig. 58

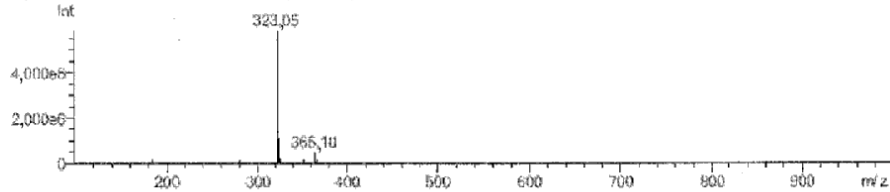
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 6 , TR: 3,33 a 3,60 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

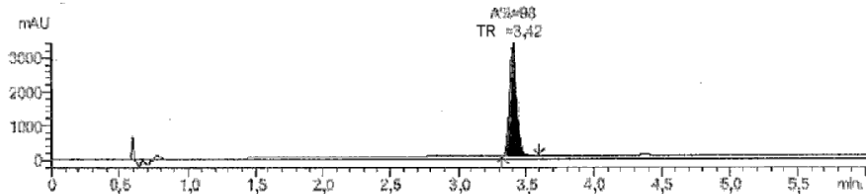
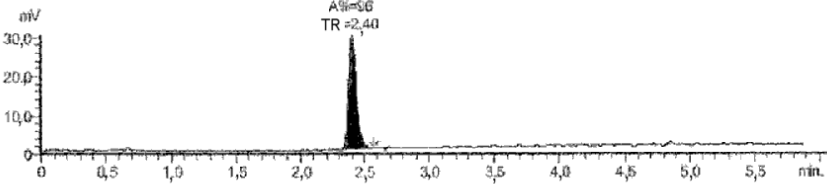


Fig. 59

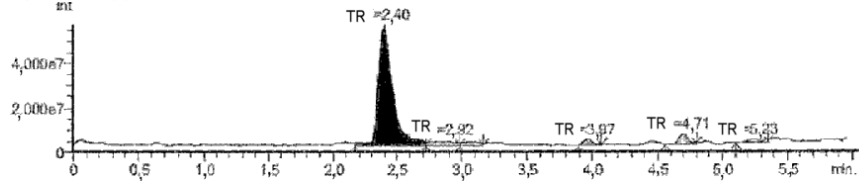
Cromatograma de CL

CL n.º 6: Detector de ELS



Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 6, TR: 2,36 a 2,49 min

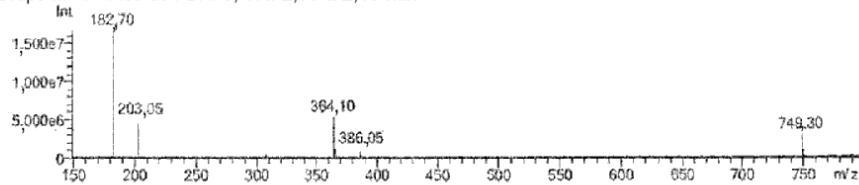
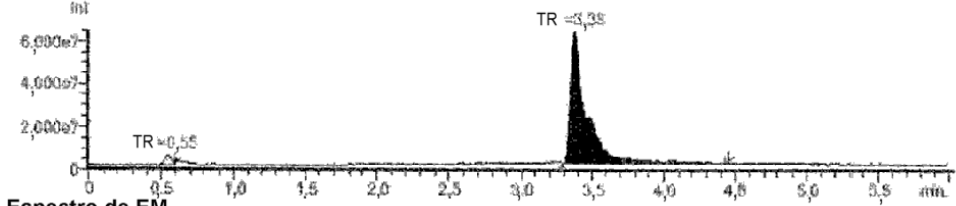


Fig. 60

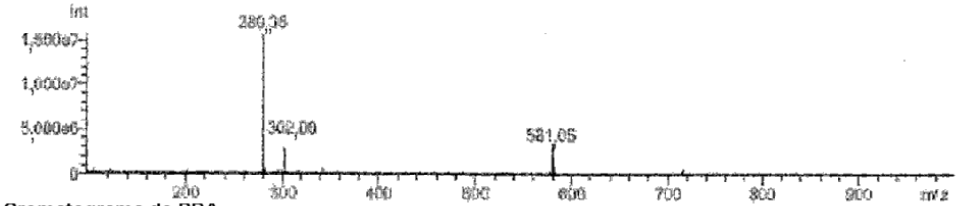
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 7, TR: 3,30 a 3,53 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

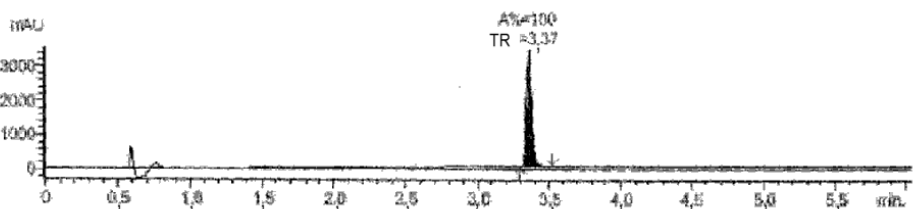
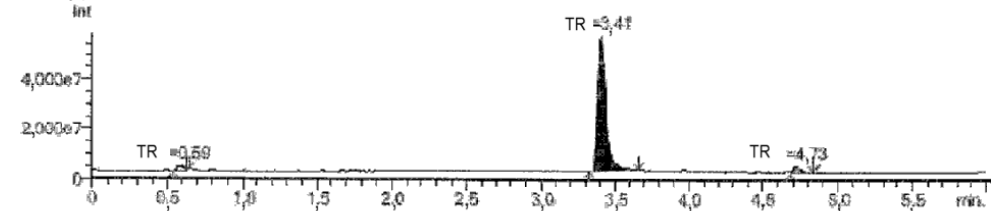


Fig. 61

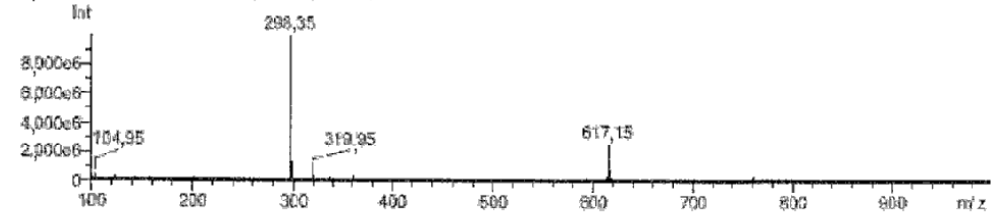
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 7, TR: 3,37 a 3,57 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

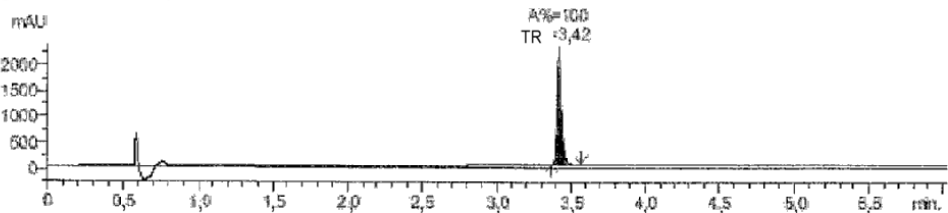
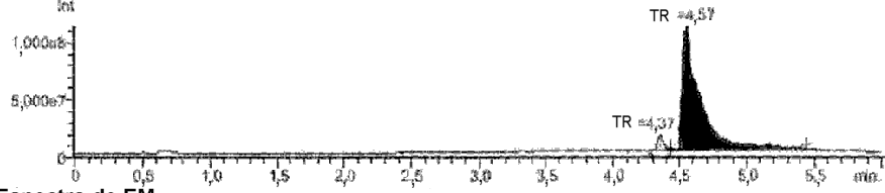


Fig. 62

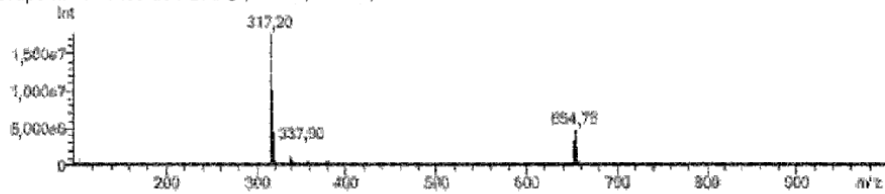
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5 , TR: 4,49 a 4,68 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

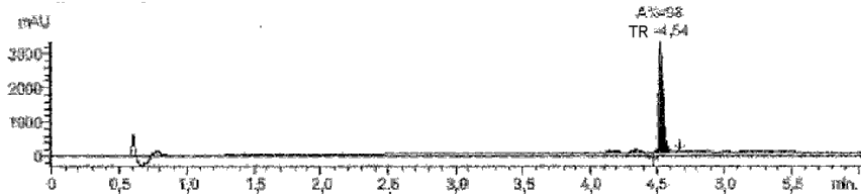
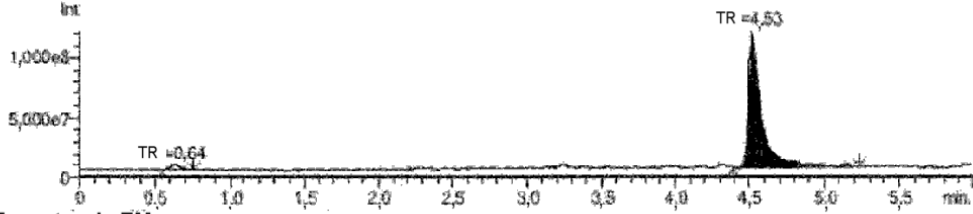


Fig. 63

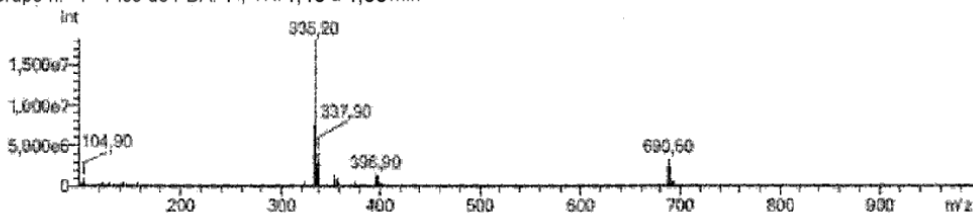
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 7 , TR: 4,46 a 4,63 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

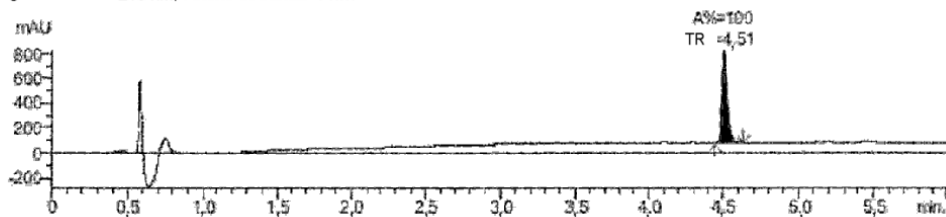


Fig. 64

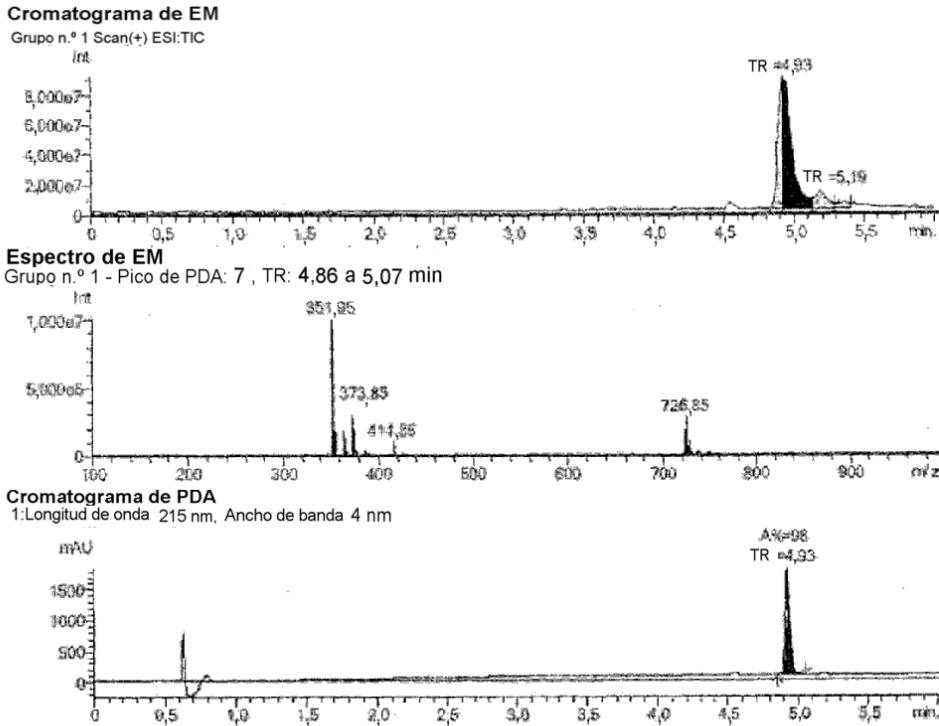


Fig. 65

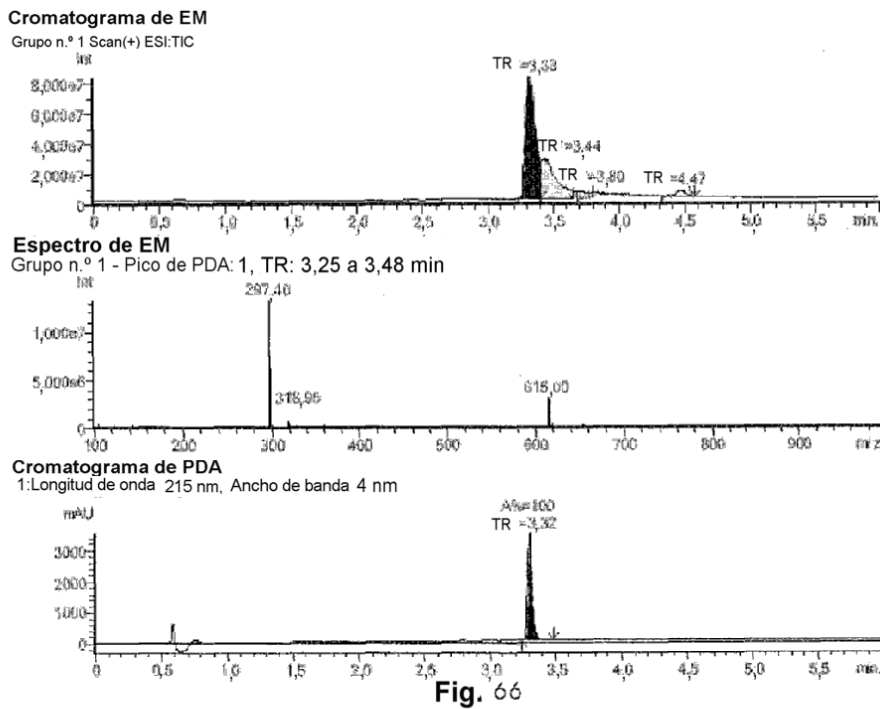
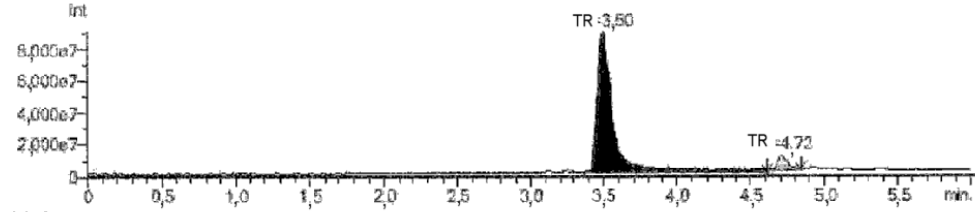


Fig. 66

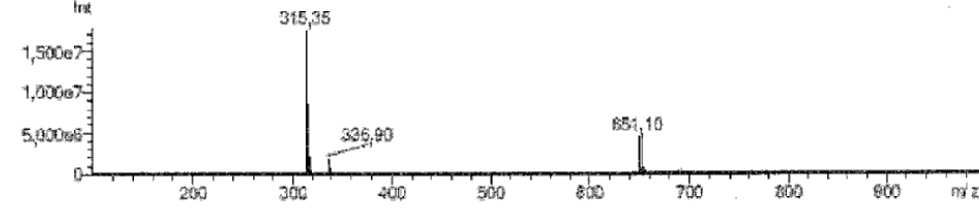
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5, TR: 3,44 a 3,63 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

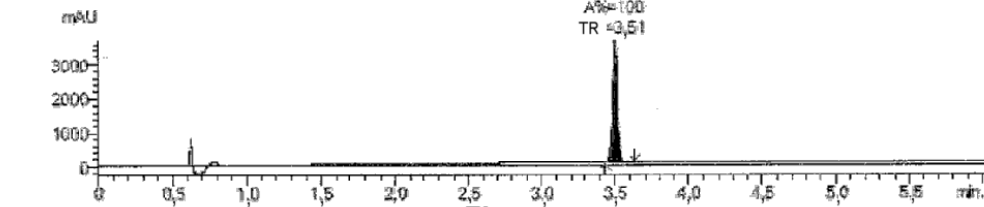
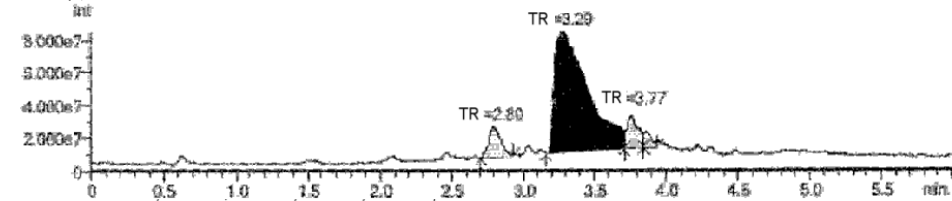


Fig. 67

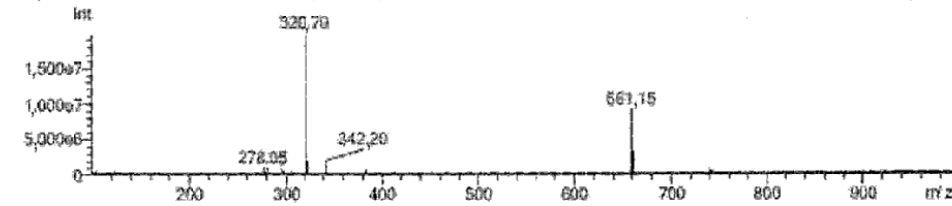
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 6, TR: 3,20 a 3,56 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

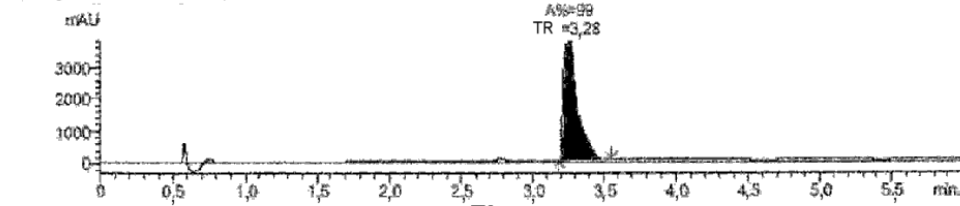
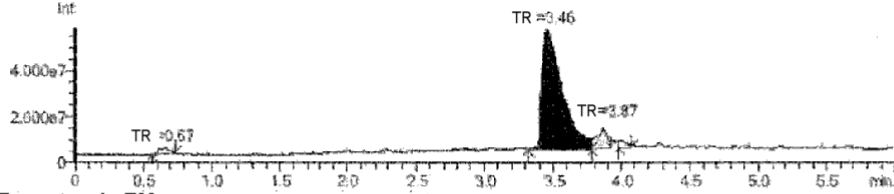


Fig. 68

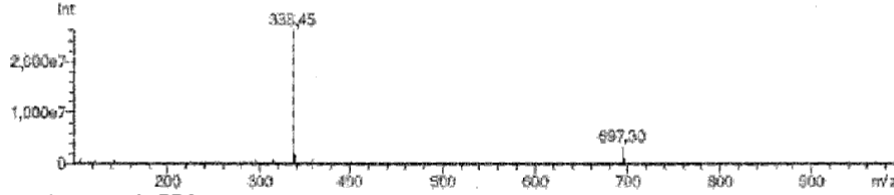
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5 , TR: 3,40 a 3,63 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

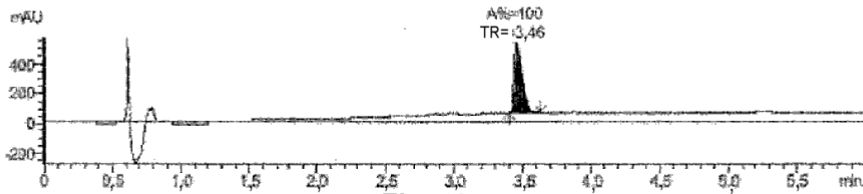
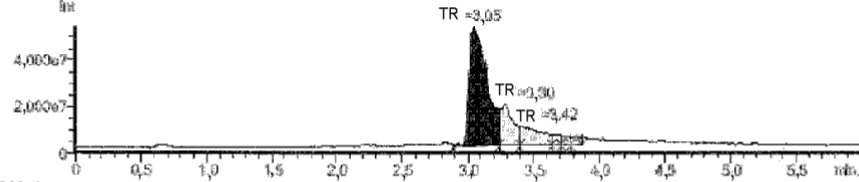


Fig. 69

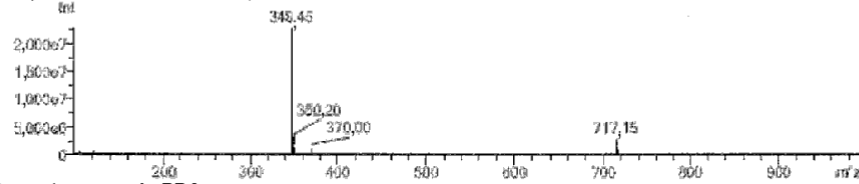
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2 , TR: 2,97 a 3,22 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

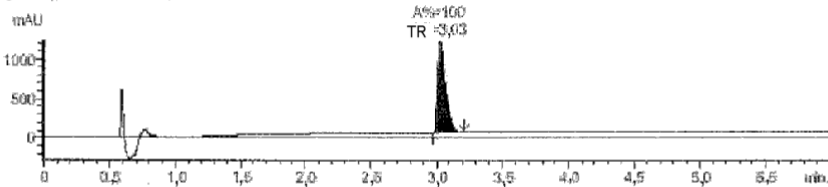
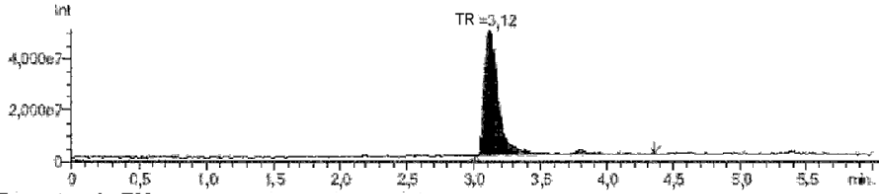


Fig. 70

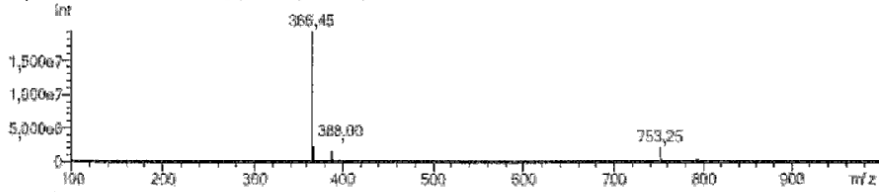
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5 , TR: 3,06 a 3,25 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

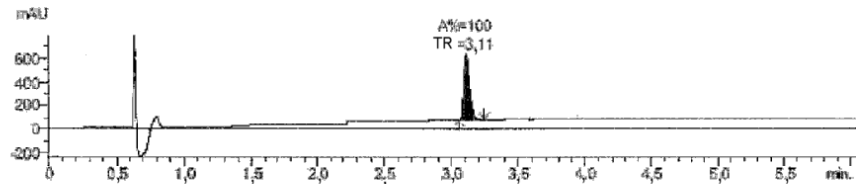
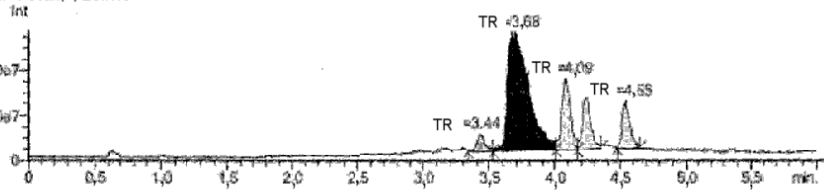


Fig. 71

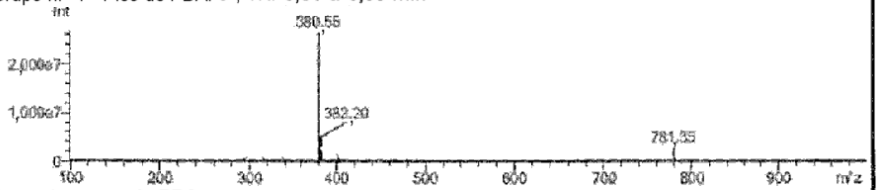
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 9 , TR: 3,64 a 3,85 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

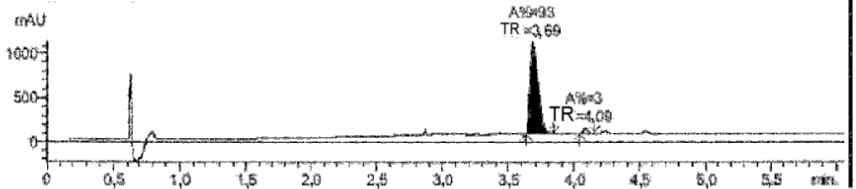
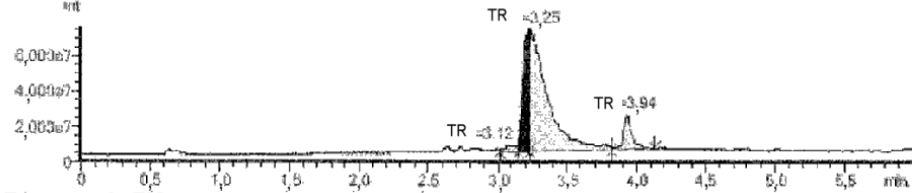


Fig. 72

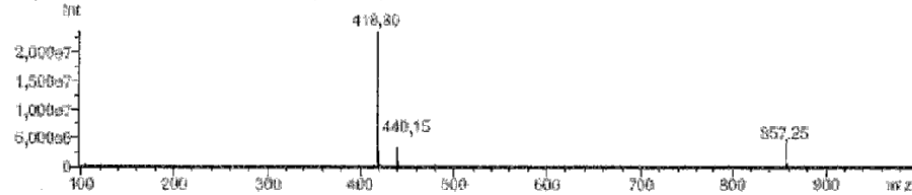
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 7 , TR: 3,15 a 3,39 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

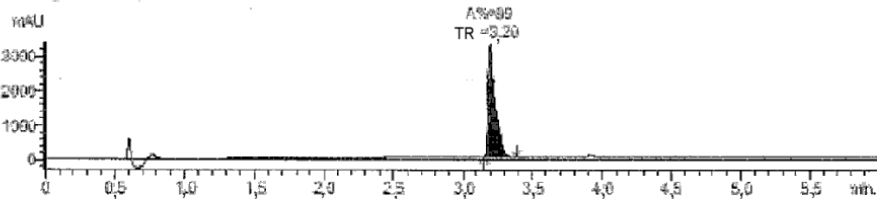
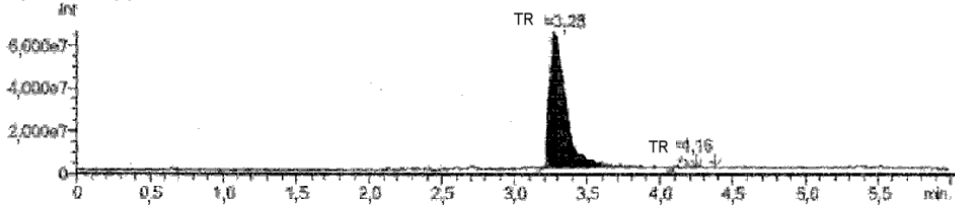


Fig. 73

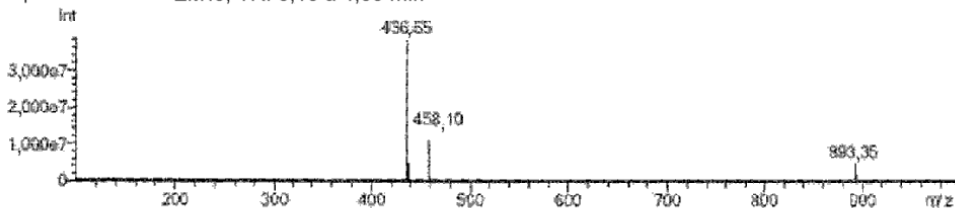
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de EM:6, TR: 3,18 a 4,38 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

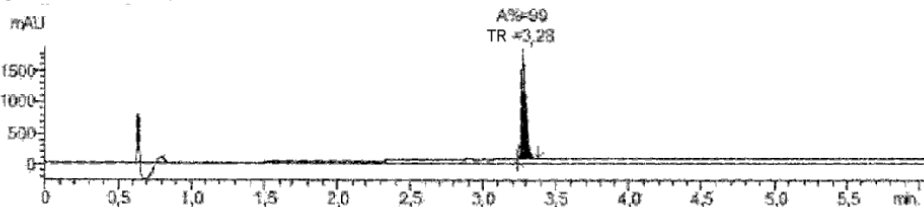


Fig. 74

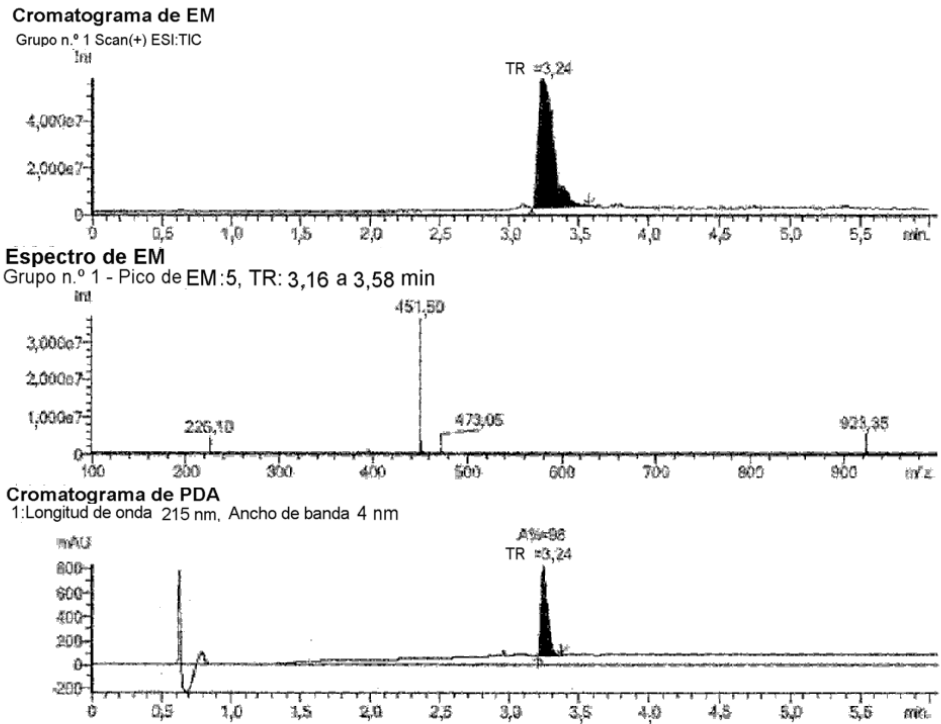


Fig. 75

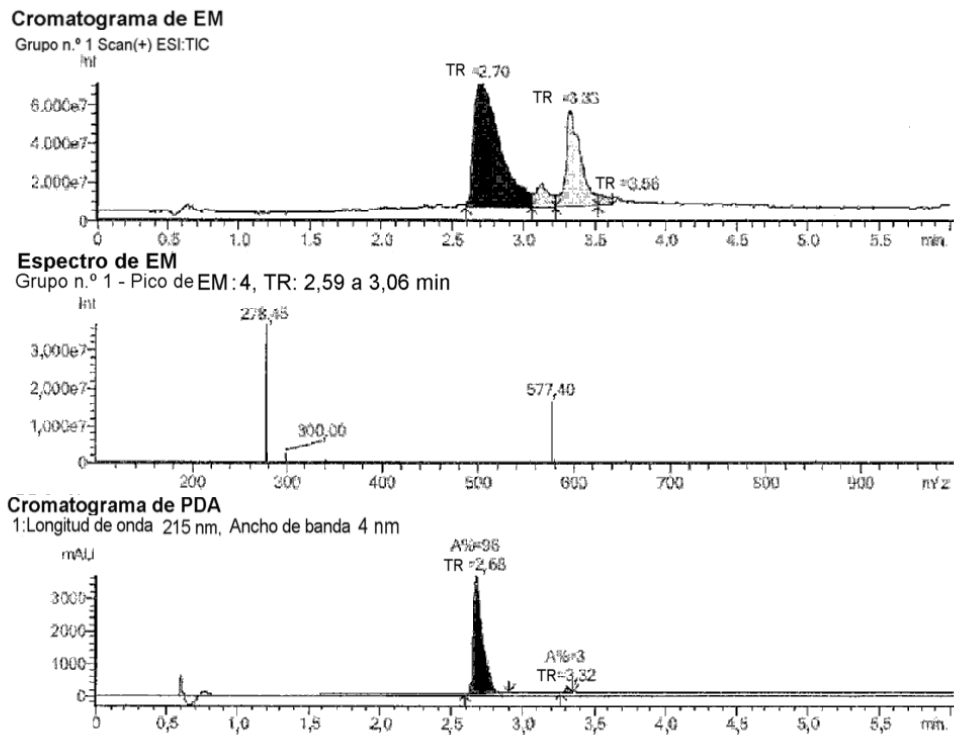
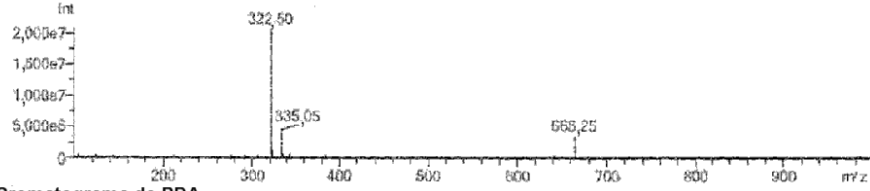


Fig. 76

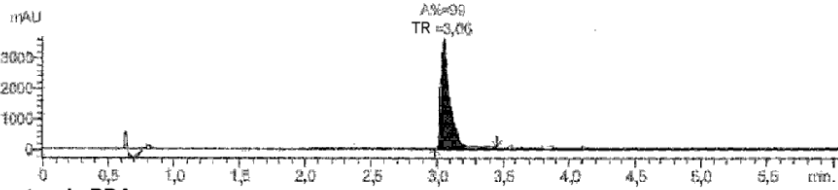
Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 4, TR: 2,99 a 3,46 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm



Espectro de PDA

Pico: 4, TR: 3,06 min, 190 a 420 nm

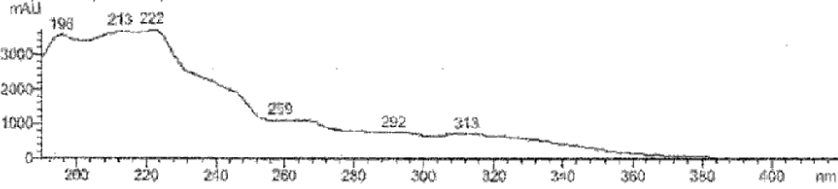
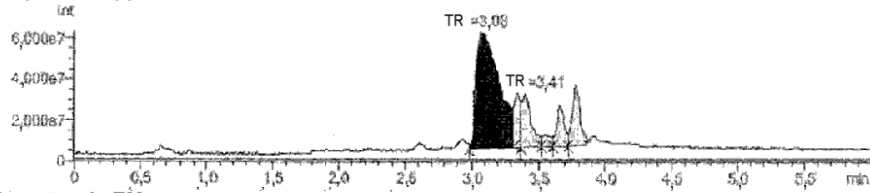


Fig. 77

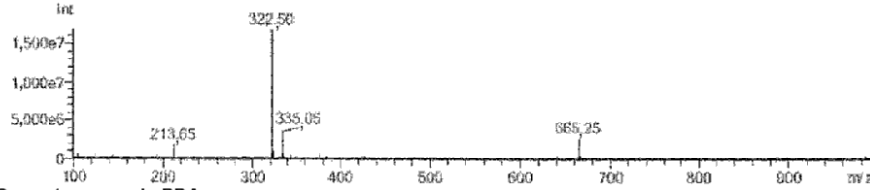
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 4, TR: 3,00 a 3,48 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

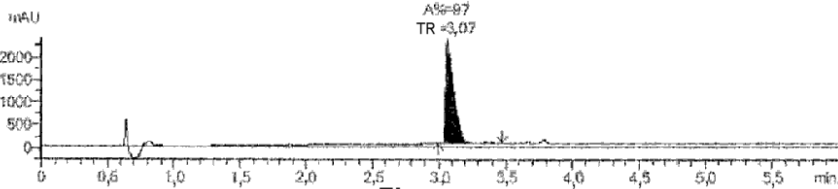
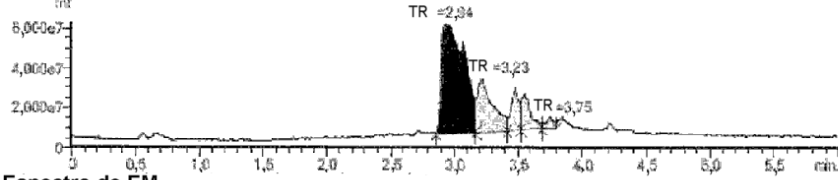


Fig. 78

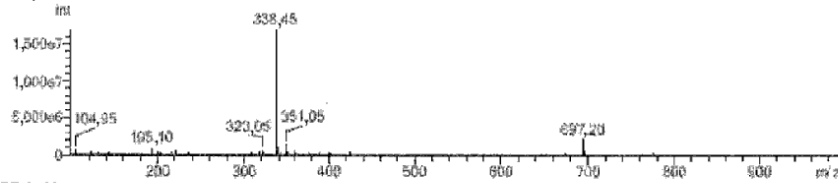
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 4 , TR: 2,88 a 3,37 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

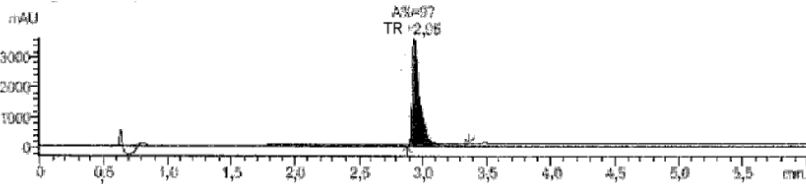
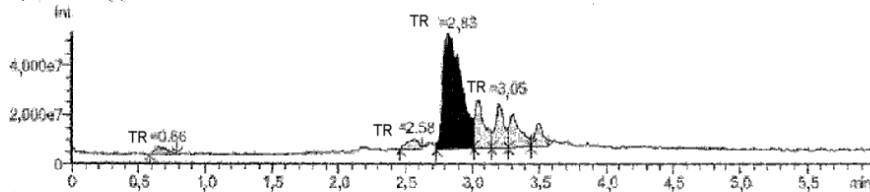


Fig. 79

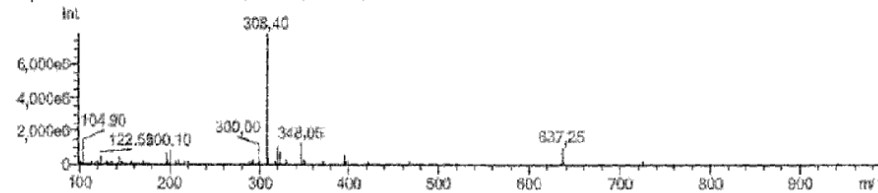
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5 , TR: 2,76 a 3,44 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

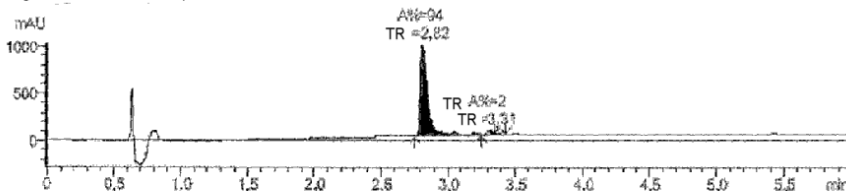
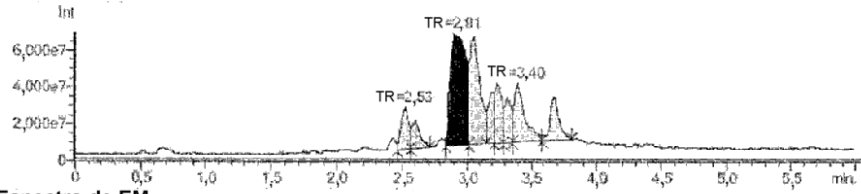


Fig. 80

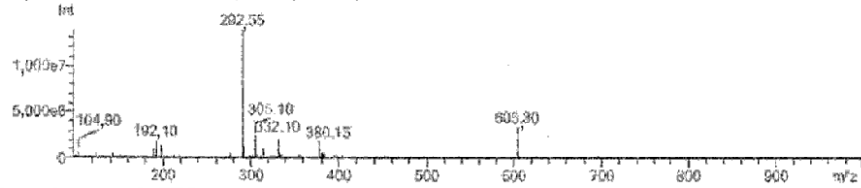
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5, TR: 2,86 a 3,50 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

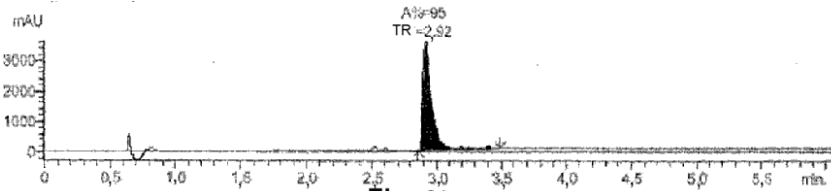
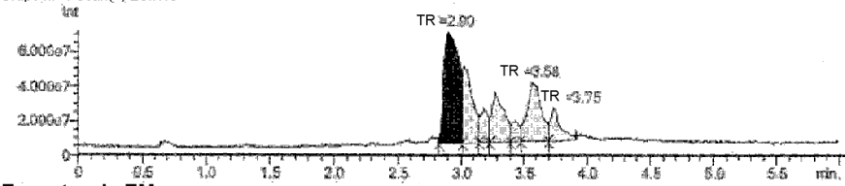


Fig. 81

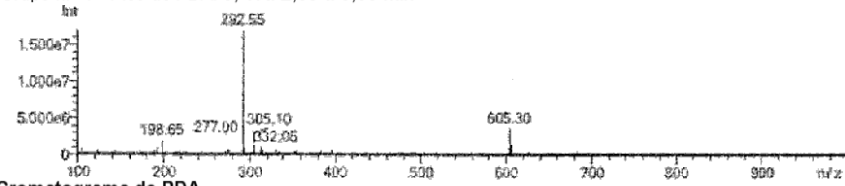
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 3, TR: 2,85 a 3,36 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

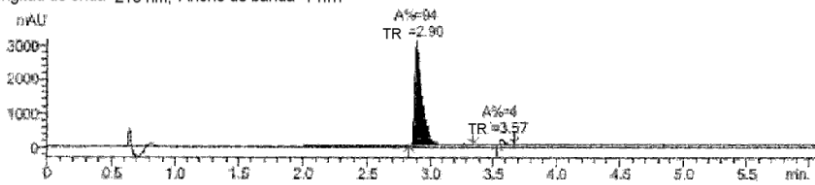
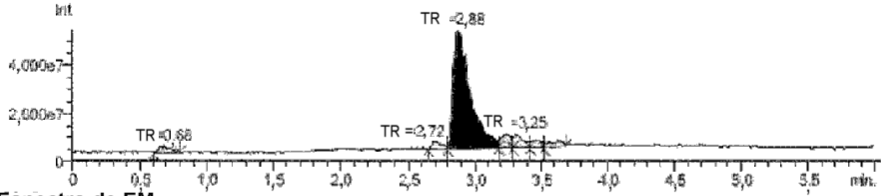


Fig. 82

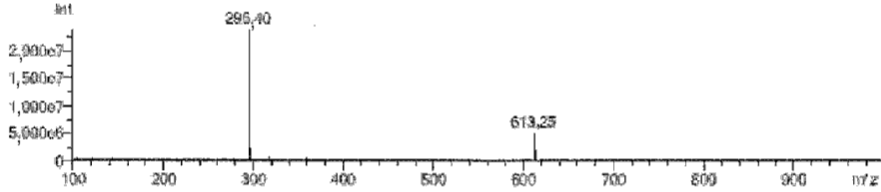
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 3 , TR:2,83 a 3,00 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

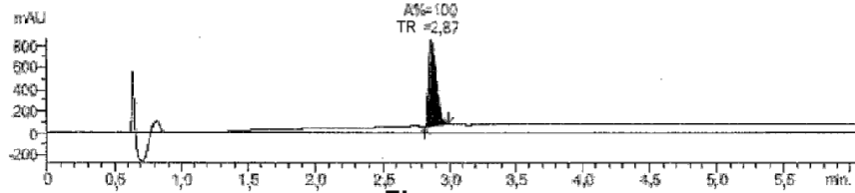
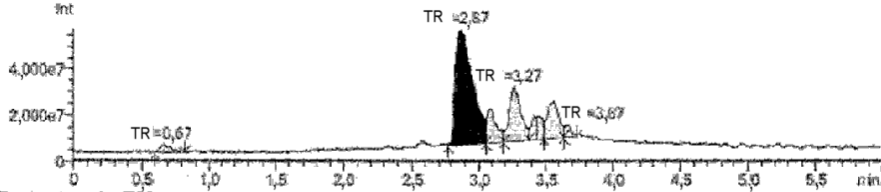


Fig. 83

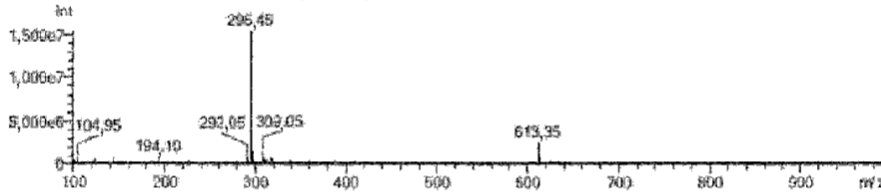
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 3 , TR: 2,82 a 3,13 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

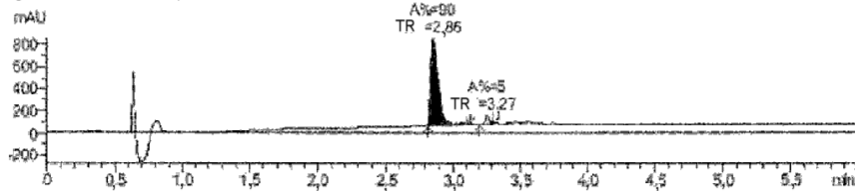
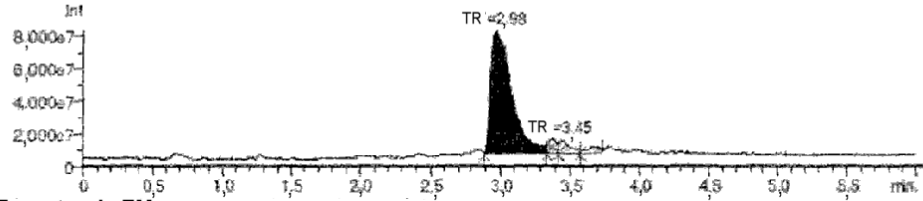


Fig. 84

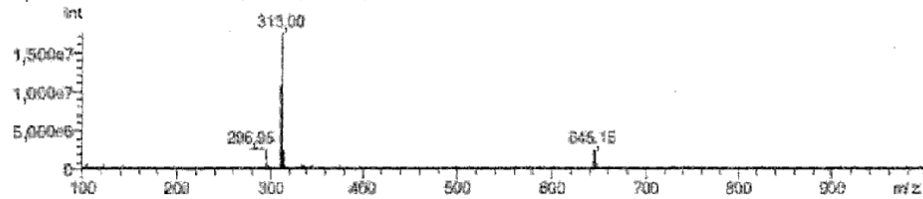
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5 , TR: 2,93 a 3,21 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

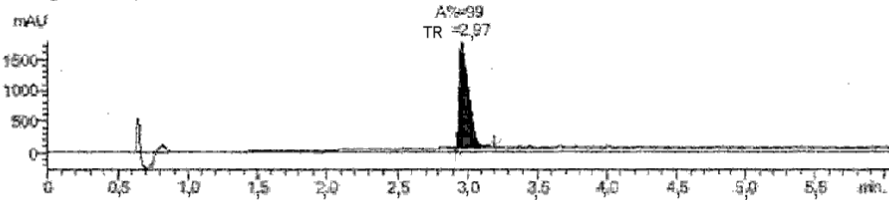
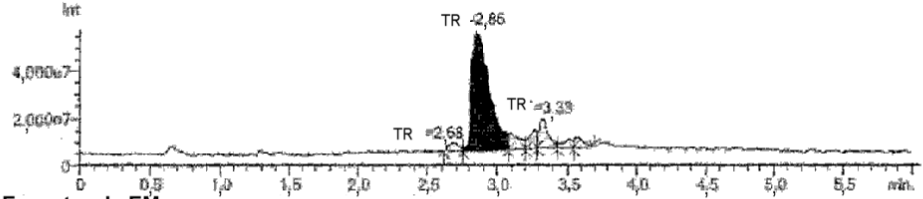


Fig. 85

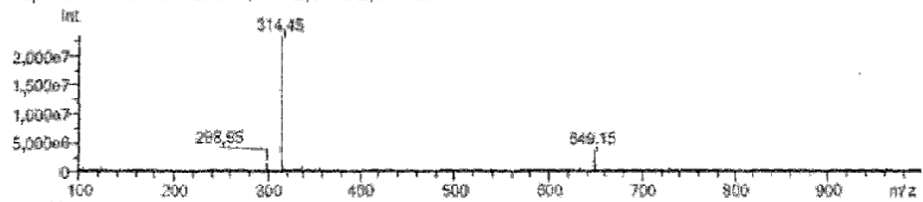
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 4 , TR: 2,80 a 2,99 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

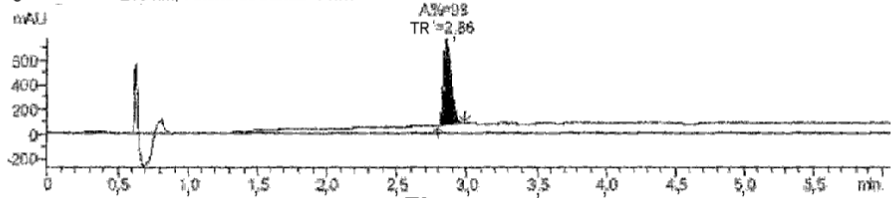
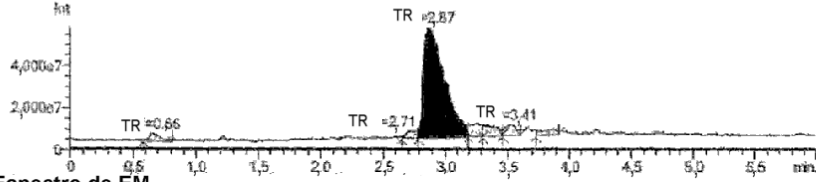


Fig. 86

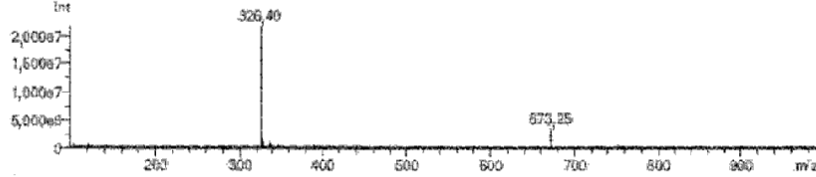
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 4 , TR: 2,81 a 3,13 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

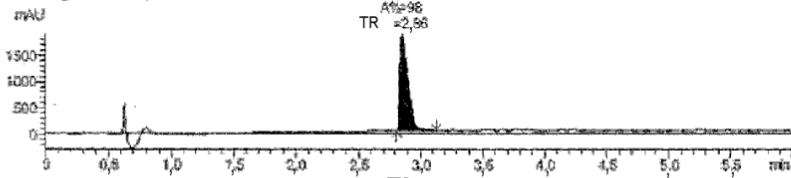
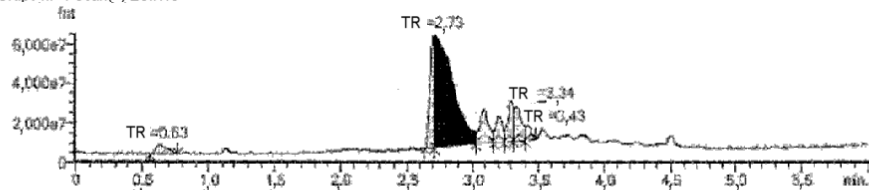


Fig. 87

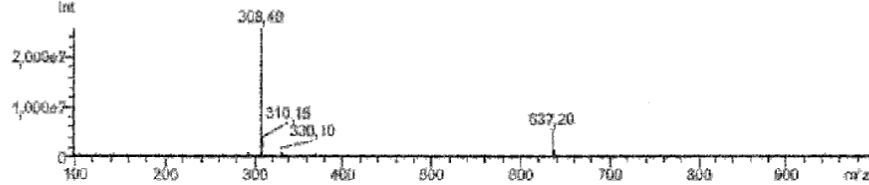
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 3 , TR: 2,67 a 2,95 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

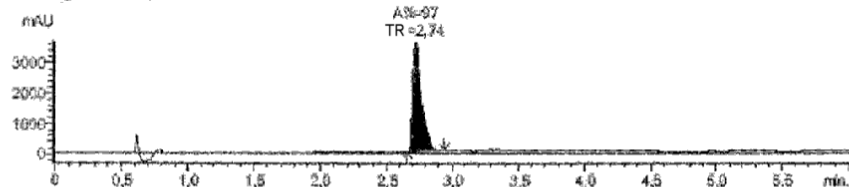
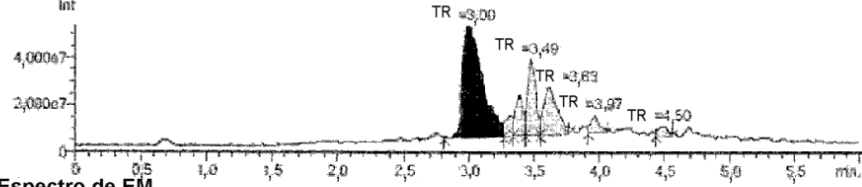


Fig. 88

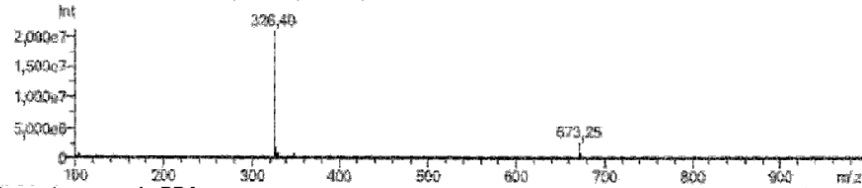
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2, TR: 2,94 a 3,22 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

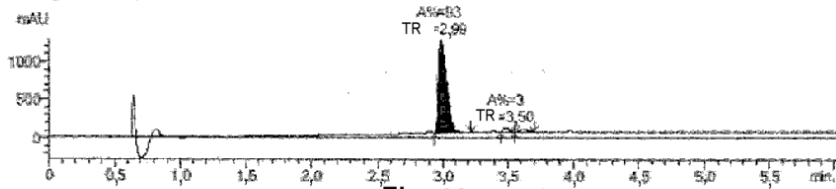
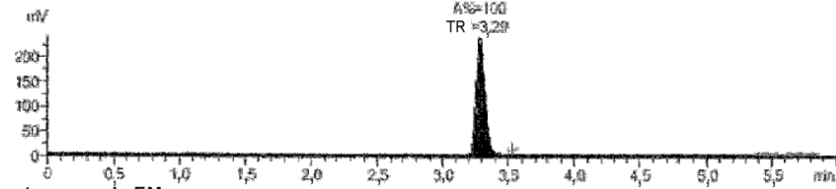


Fig. 89

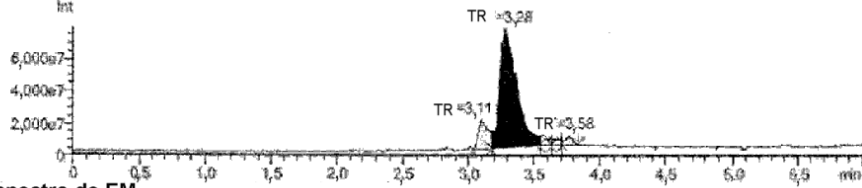
Cromatograma de CL

CL n.º 6: Detector de ELS



Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 5, TR: 3,22 a 3,45 min

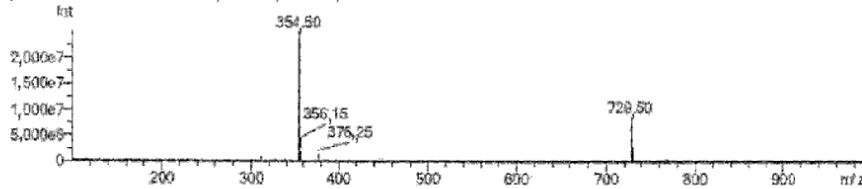
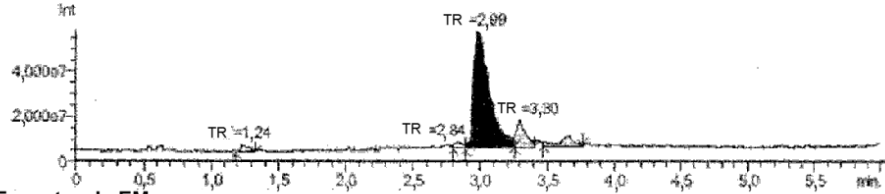


Fig. 90

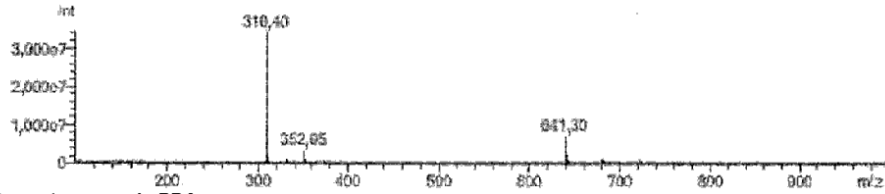
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de EM: 6, TR: 2,89 a 3,26 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

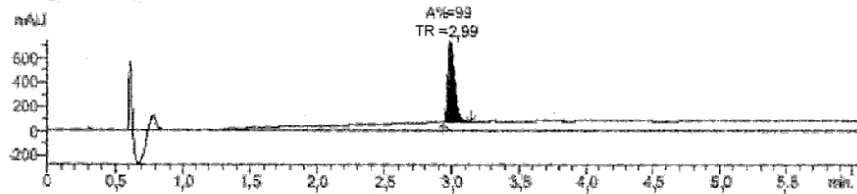
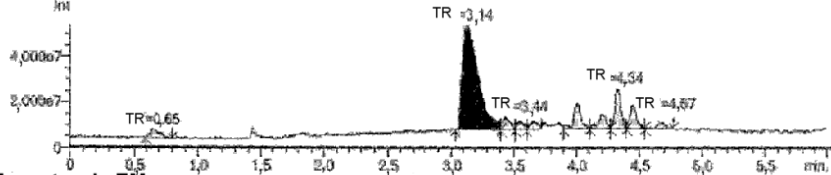


Fig. 91

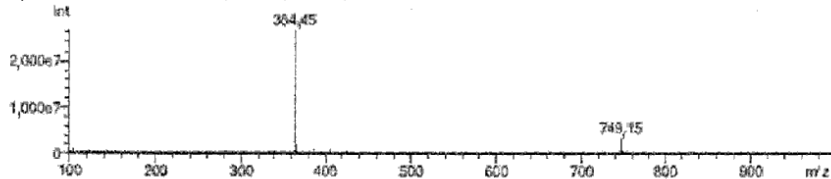
Cromatograma de EM

Grupo n.º 1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo n.º 1 - Pico de PDA: 2, TR: 3,09 a 3,27 min



Cromatograma de PDA

1:Longitud de onda 215 nm, Ancho de banda 4 nm

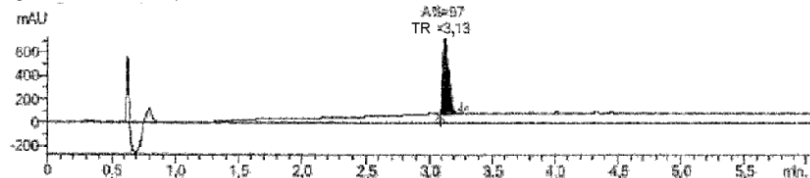
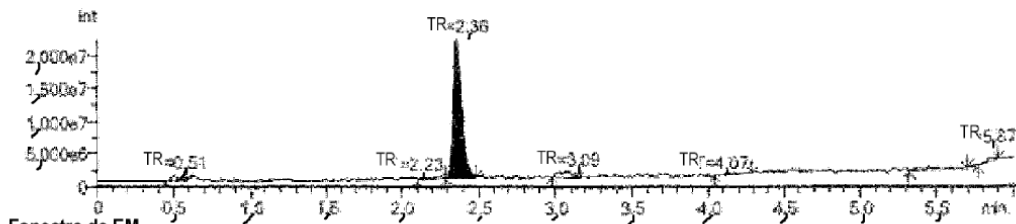
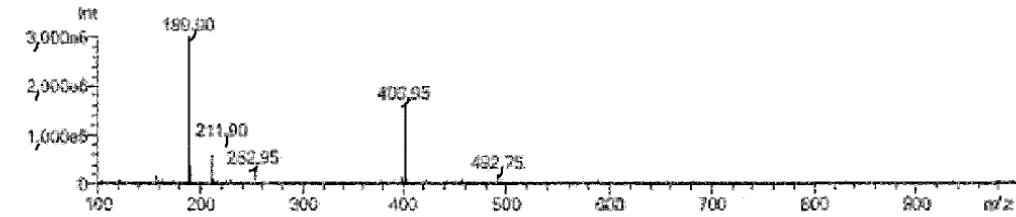


Fig. 92

Cromatograma de EM
Grupo n°1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo n°1 pico de PDA: 5, TR: 2,30 a 2,48min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

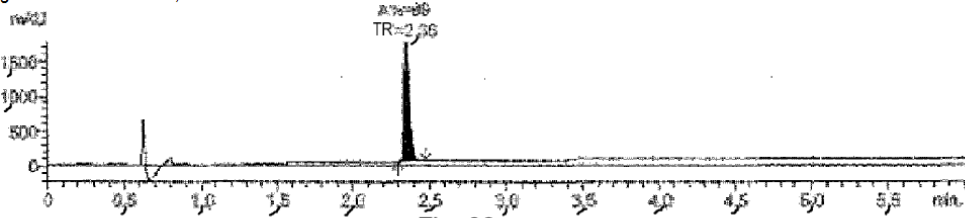
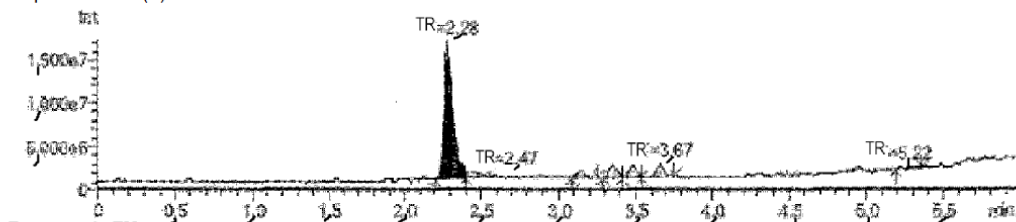
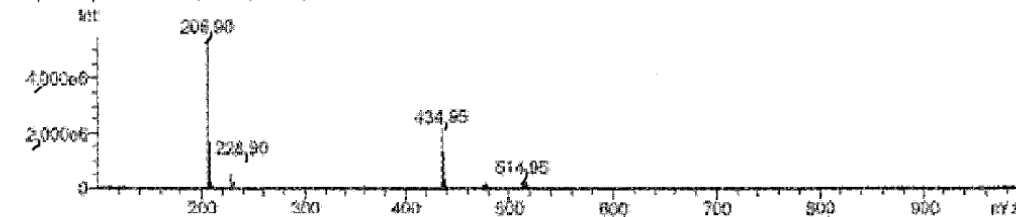


Fig. 93

Cromatograma de EM
Grupo n°1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo n°1 pico de EM: 1, TR: 2,21 a 2,41 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

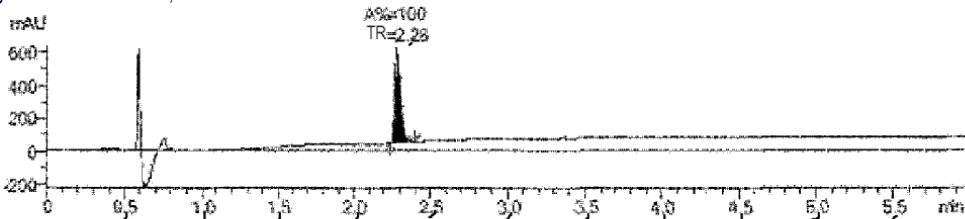
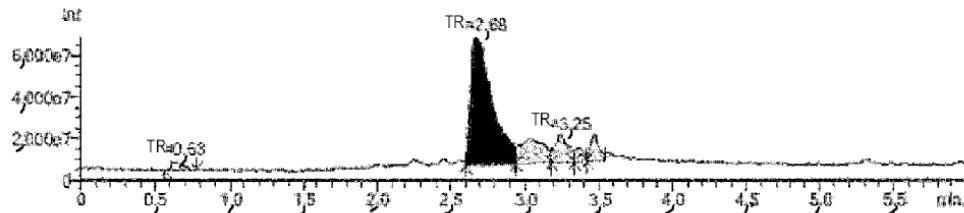
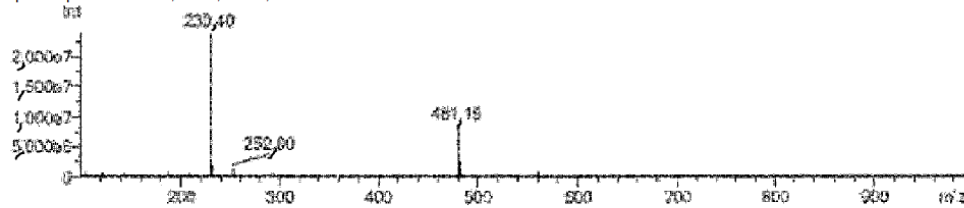


Fig. 94

Cromatograma de EM
Grupo n°1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo n°1 pico de PDA: 4, TR: 2,60 a 2,83 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

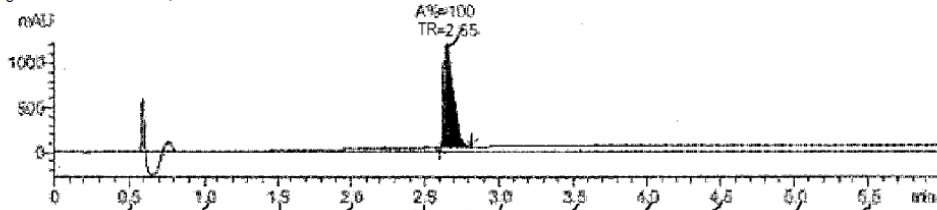
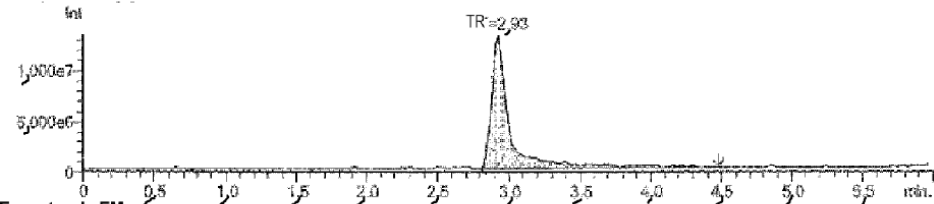
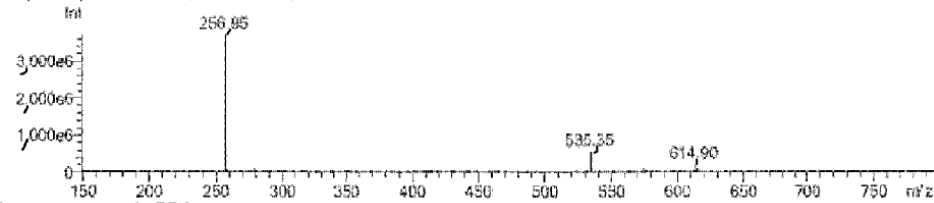


Fig. 95

Cromatograma de EM
Grupo n°1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo n°1 pico de PDA: 9, TR: 2,83 a 3,05 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

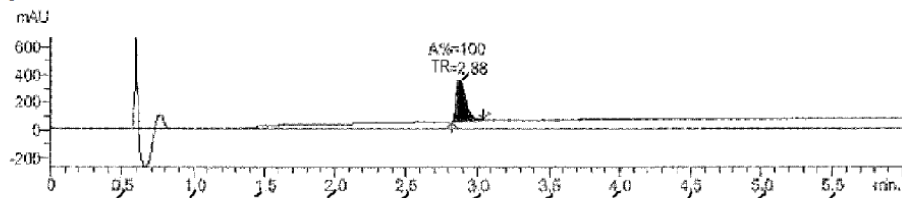


Fig. 96

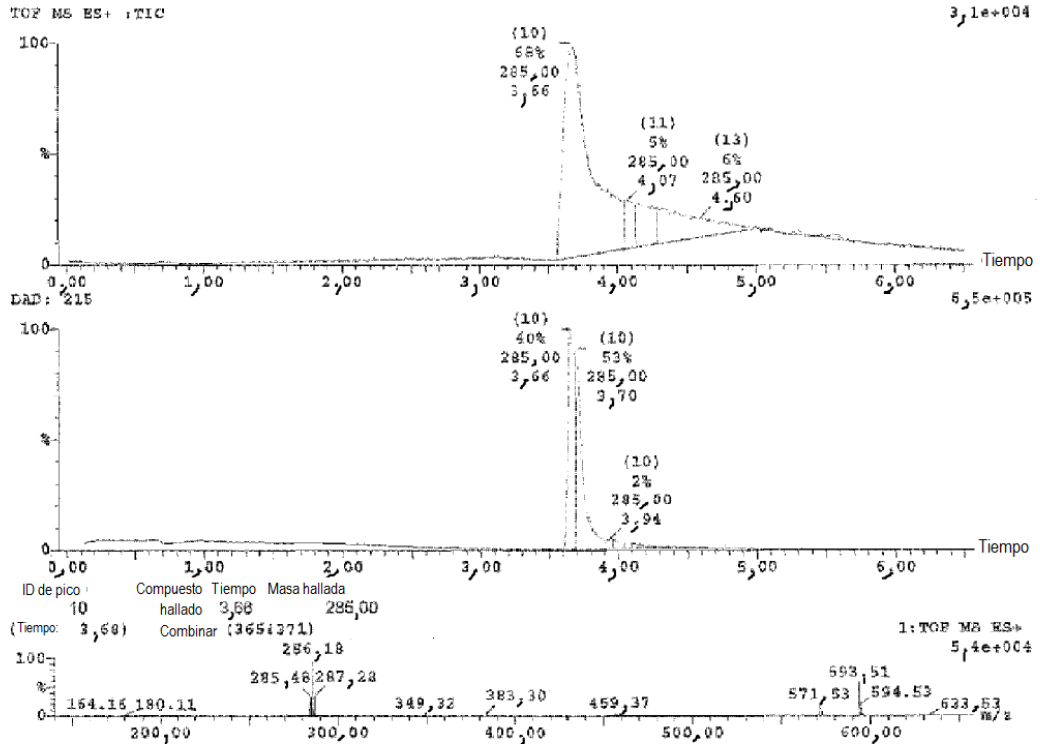
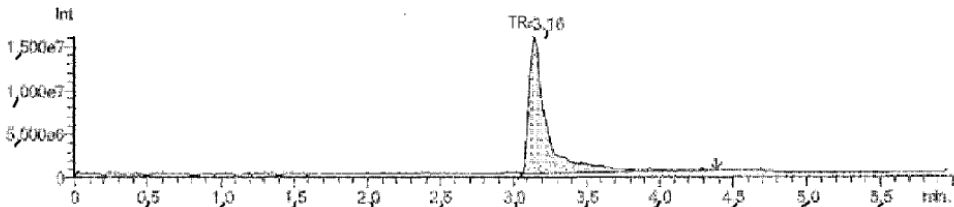
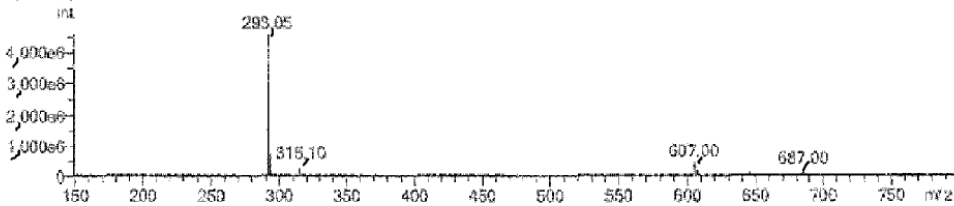


Fig. 97

Cromatograma de EM
Grupo n°1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo n°1 pico de PDA: 14, TR: 3,08 a 3,32 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

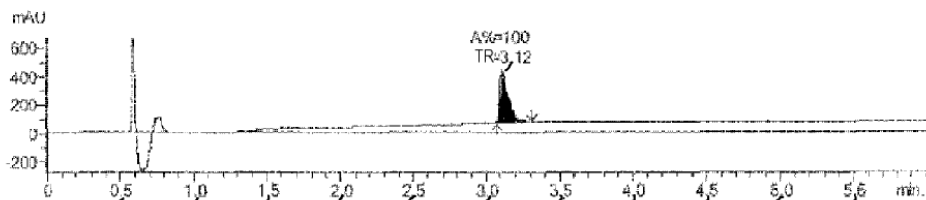
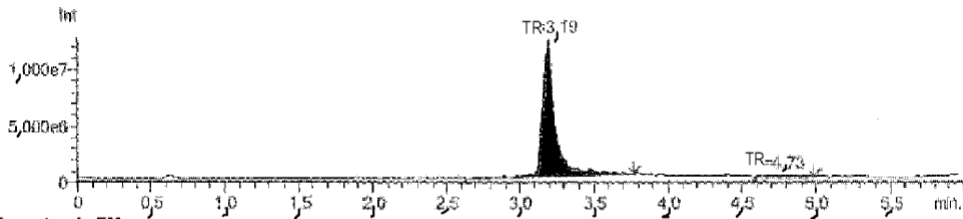
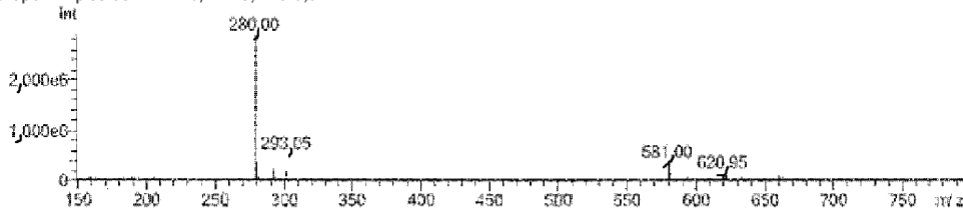


Fig. 98

Cromatograma de EM
Grupo nº1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo nº1 pico de PDA: 10, TR: 3,11 a 3,31 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

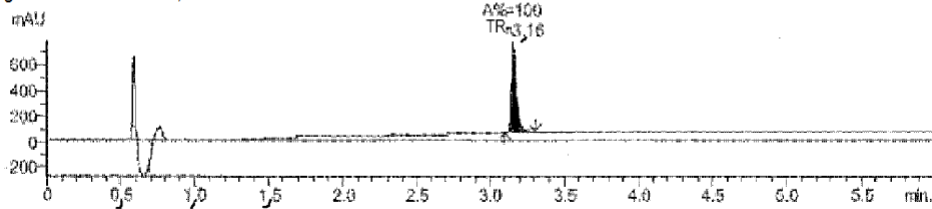
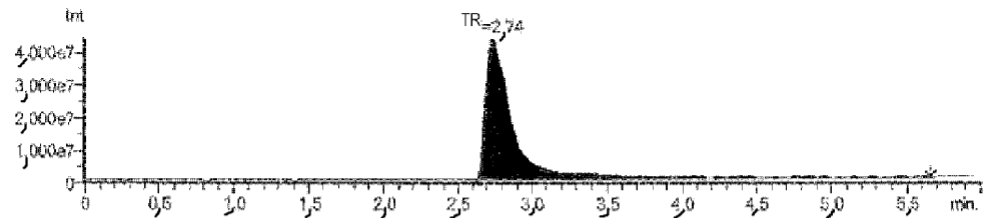
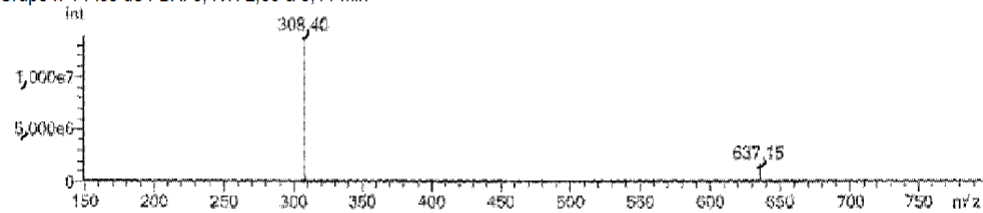


Fig. 99

Cromatograma de EM
Grupo nº1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo nº1 Pico de PDA: 6, RT: 2,69 a 3,11 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

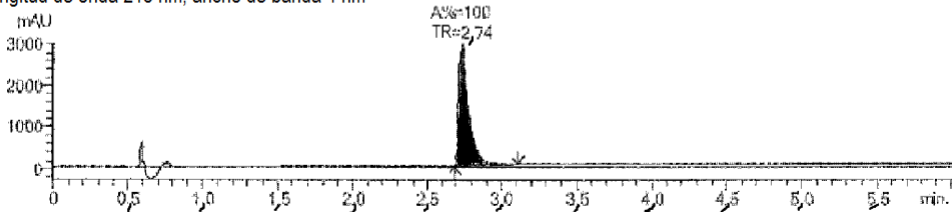
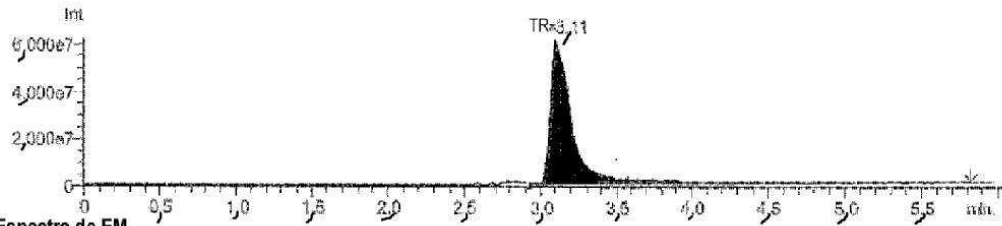
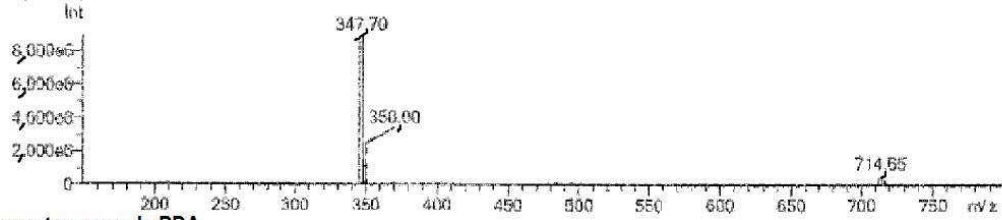


Fig. 100

Cromatograma de EM
Grupo nº1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo nº1 pico de PDA: 7, TR: 3,06 a 3,46 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

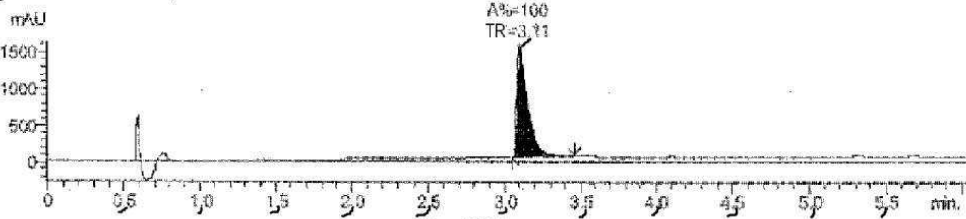
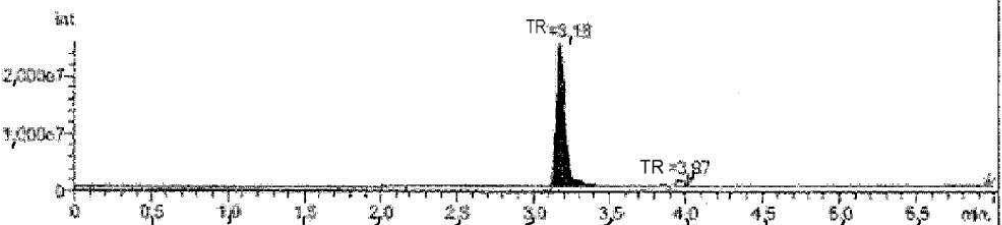
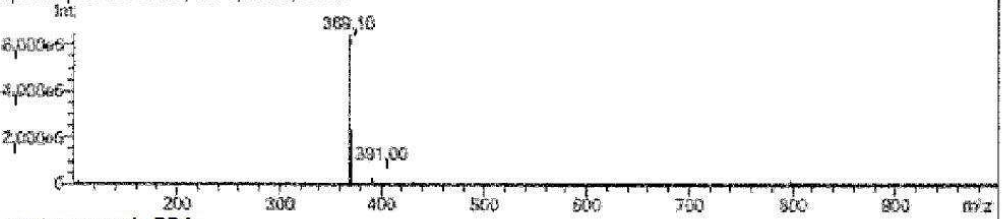


Fig. 101

Cromatograma de EM
Grupo nº1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo nº1 pico de PDA: 2, TR: 3,14 a 3,29 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

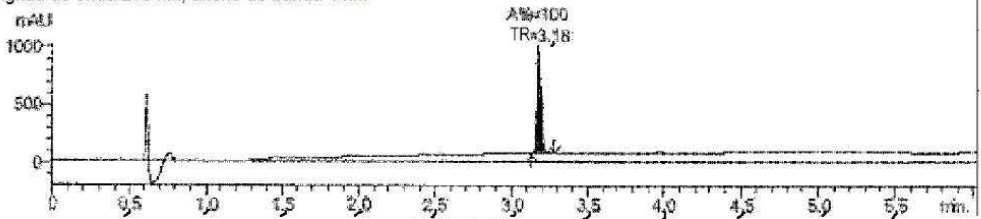
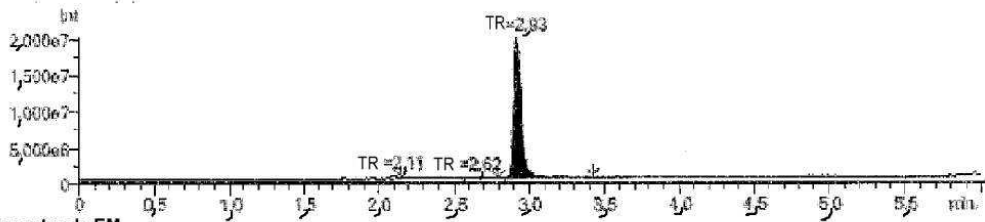
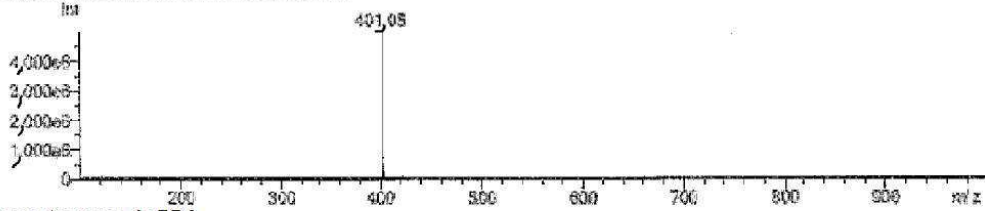


Fig. 102

Cromatograma de EM
Grupo n°1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo n°1 pico de PDA: 4, TR: 2,88 a 3,04 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

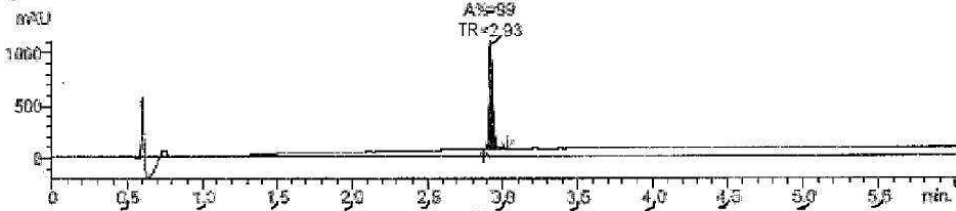
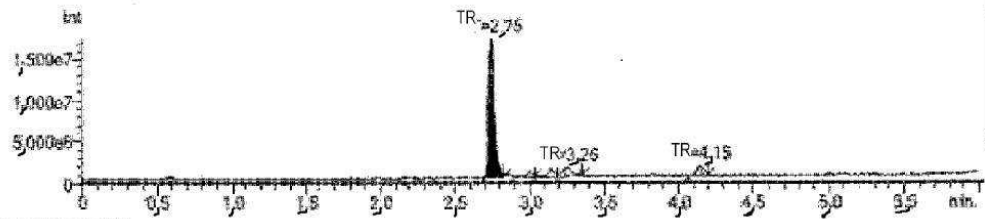
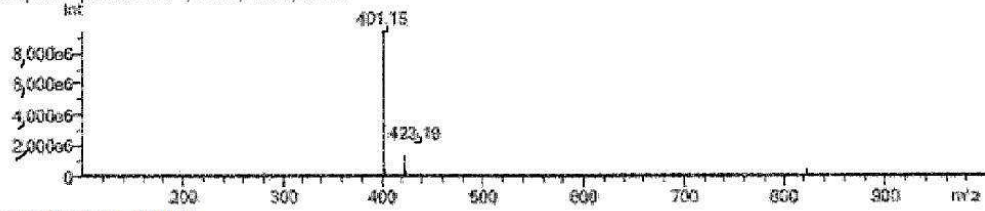


Fig. 103

Cromatograma de EM
Grupo n°1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo n°1 pico de EM: 4, TR: 2,70 a 2,83 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

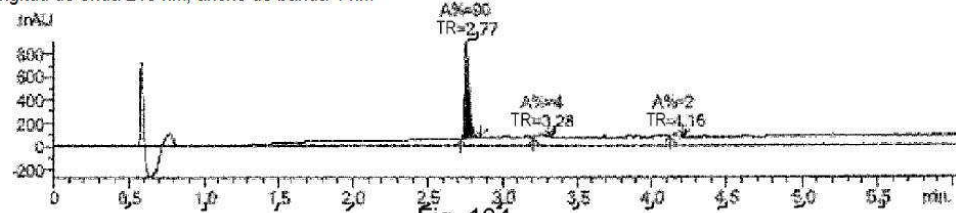
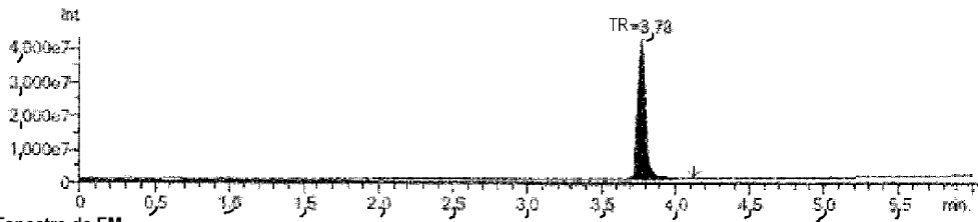


Fig. 104

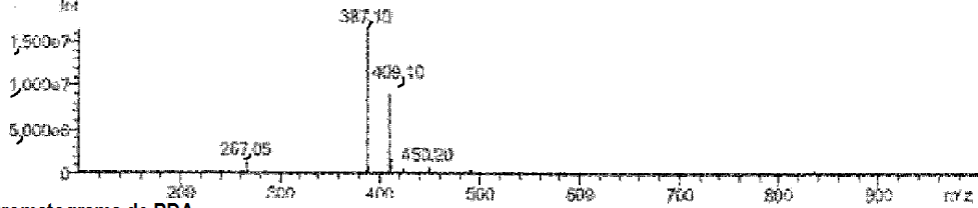
Cromatograma de EM

Grupo nº1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo nº1 pico de EM: 7, TR: 3,67 a 4,13 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

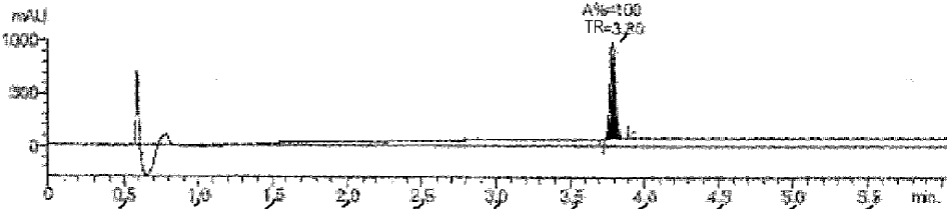
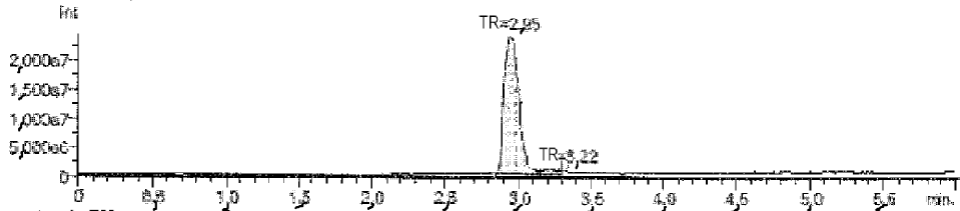


Fig. 105

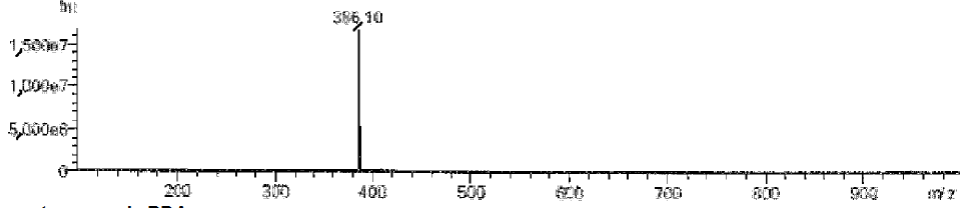
Cromatograma de EM

Grupo nº1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo nº1 pico de EM: 2, TR: 2,85 a 3,15 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

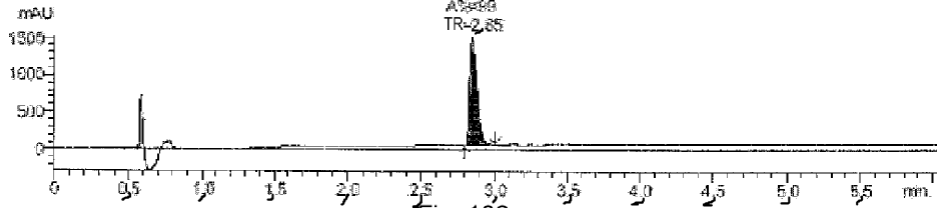
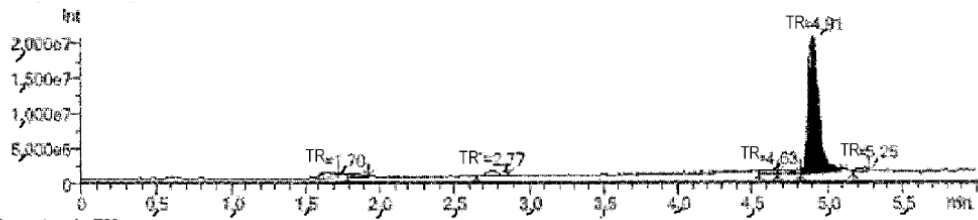
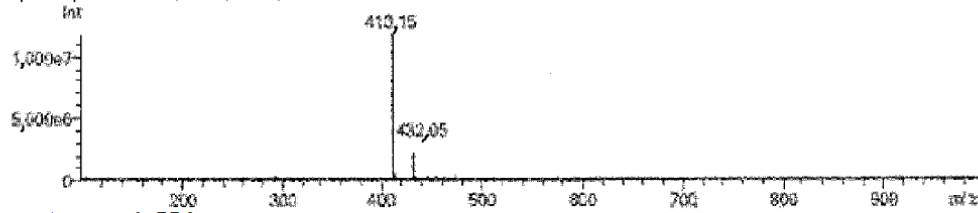


Fig. 106

Cromatograma de EM
Grupo n°1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo n°1 pico de EM: 8, TR: 4,83 a 5,10 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

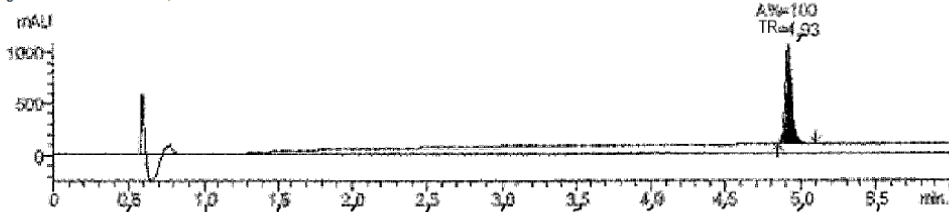
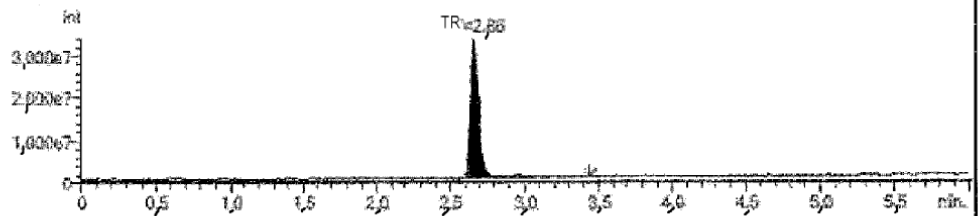
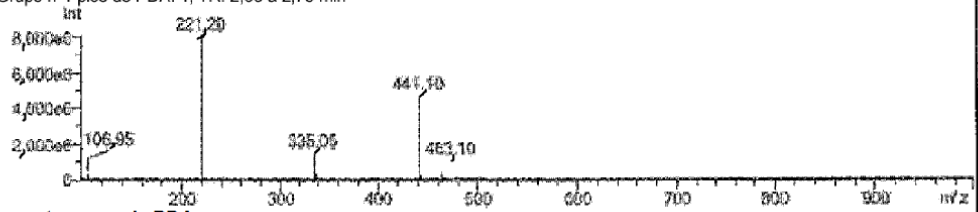


Fig. 107

Cromatograma de EM
Grupo n°1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo n°1 pico de PDA: 1, TR: 2,63 a 2,75 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

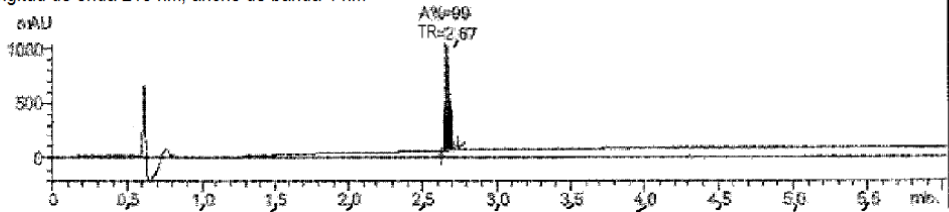
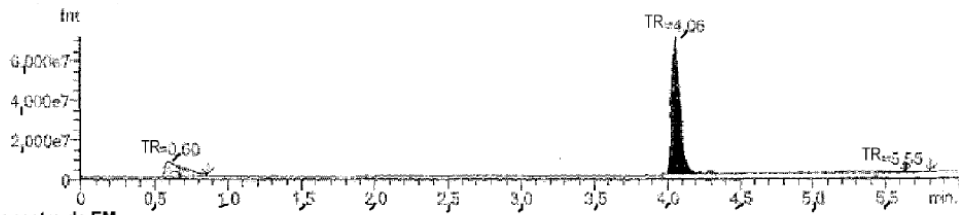
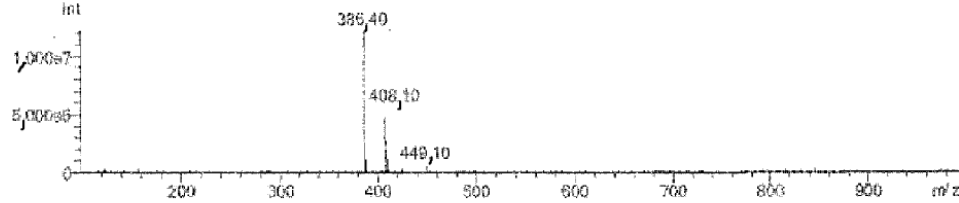


Fig. 108

Cromatograma de EM
Grupo nº1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo nº1 pico de PDA: 5, TR: 4,01 a 4,23 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

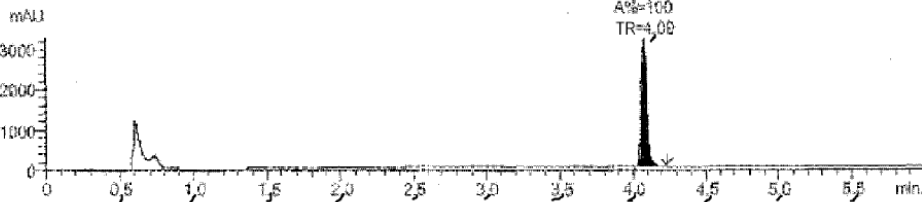
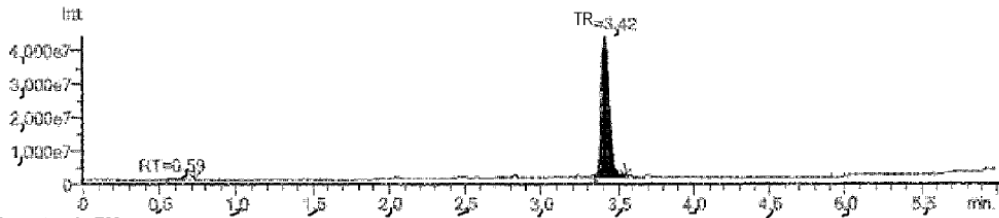
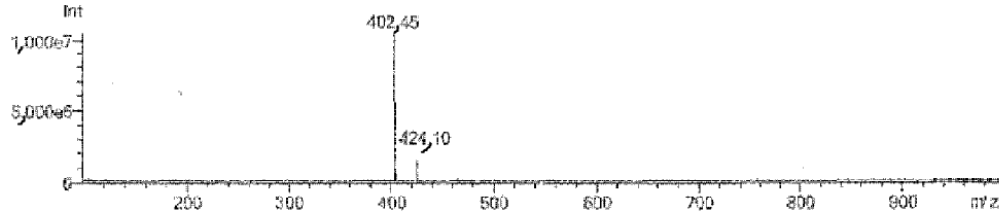


Fig. 109

Cromatograma de EM
Grupo nº1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo nº1 pico de PDA: 8, TR: 3,38 a 3,56 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

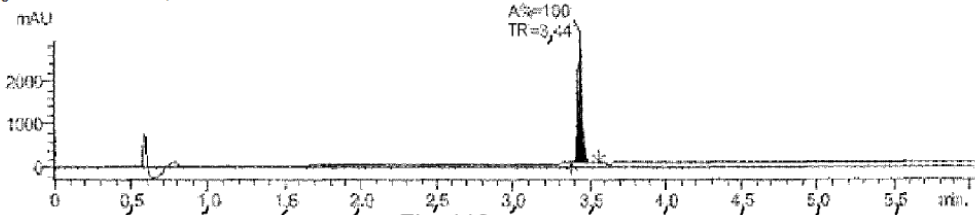
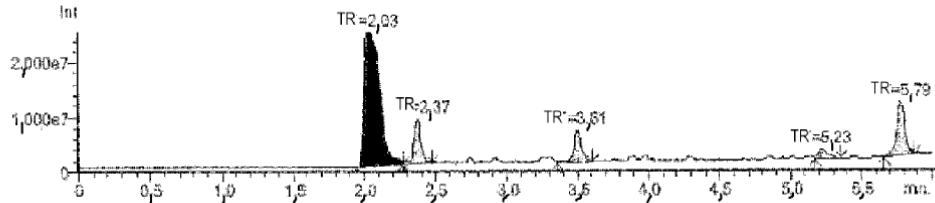
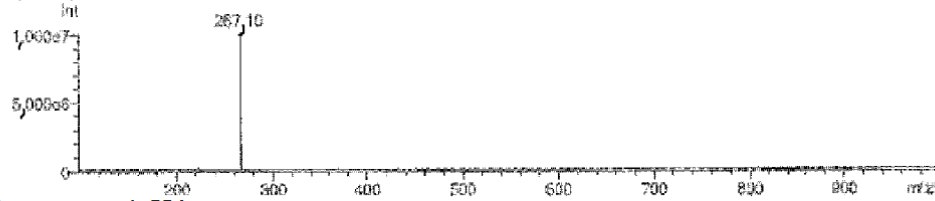


Fig. 110

Cromatograma de EM
Grupo n°1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo n°1 pico de PDA: 1, TR: 1,99 a 2,23 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

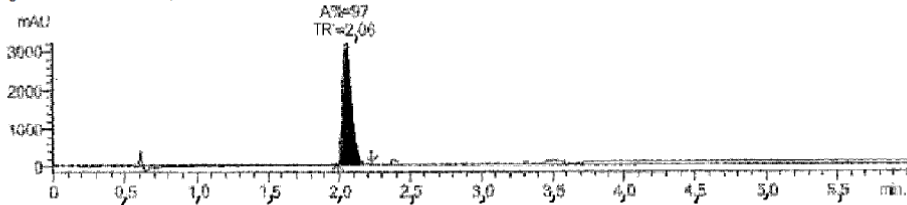
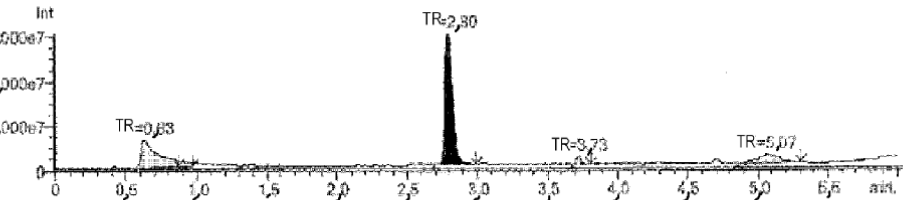
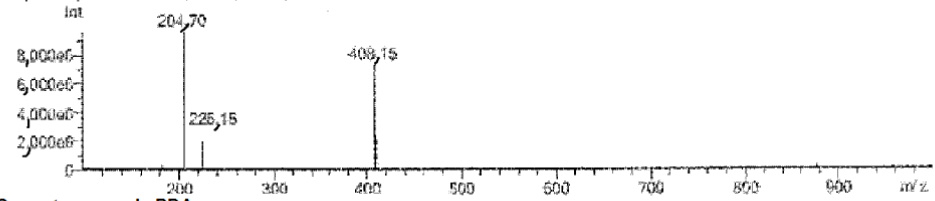


Fig. 111

Cromatograma de EM
Grupo n°1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM
Grupo n°1 pico de PDA: 6, TR: 2,77 a 2,93 min



Cromatograma de PDA
1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

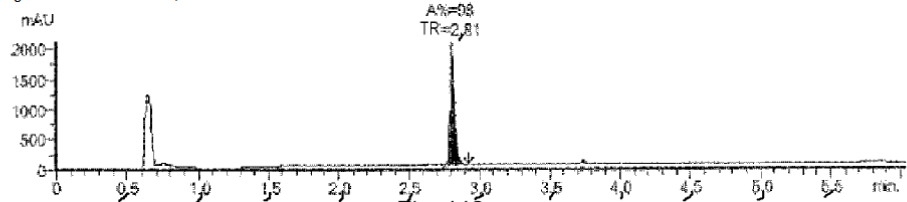
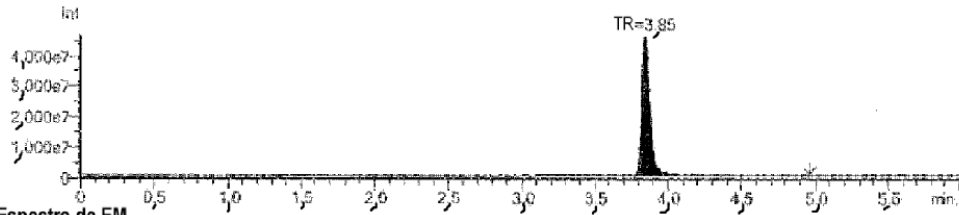


Fig. 112

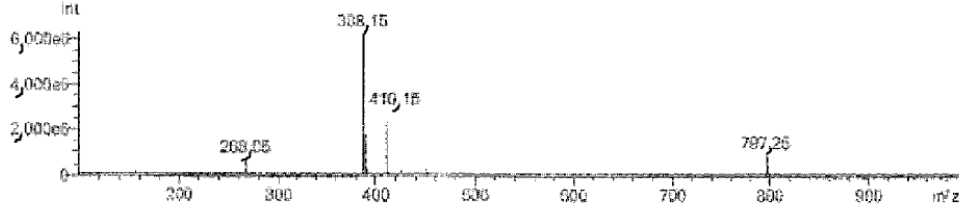
Cromatograma de EM

Grupo nº1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo nº1 pico de PDA: 2, TR: 3,81 a 4,01 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

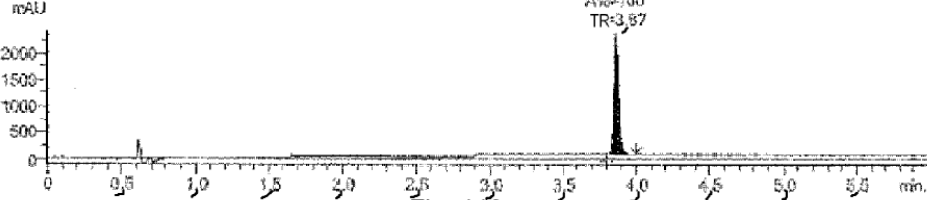
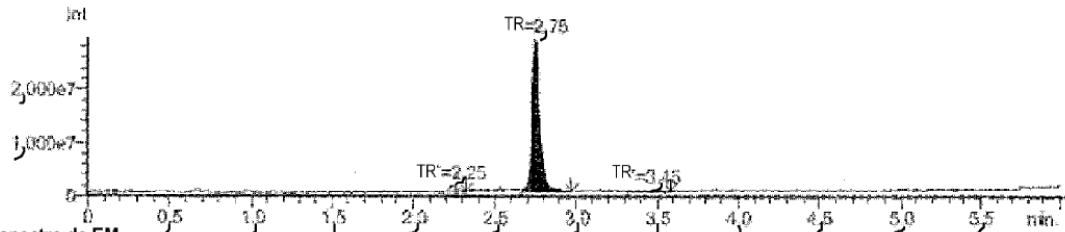


Fig. 113

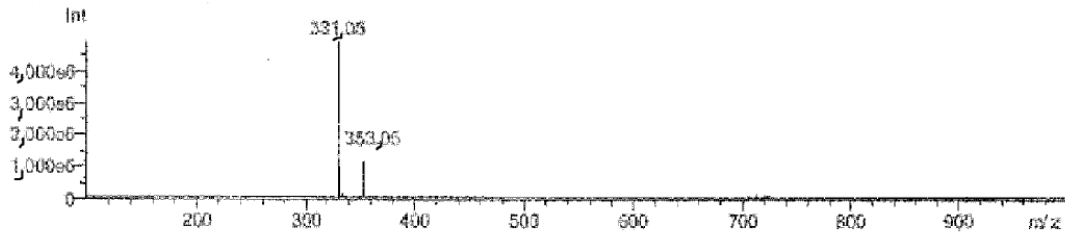
Cromatograma de EM

Grupo nº1 Scan(+) ESI:TIC



Espectro de EM

Grupo nº1 pico de PDA: 9, TR: 2,71 a 2,90 min



Cromatograma de PDA

1: Longitud de onda 215 nm, ancho de banda 4 nm

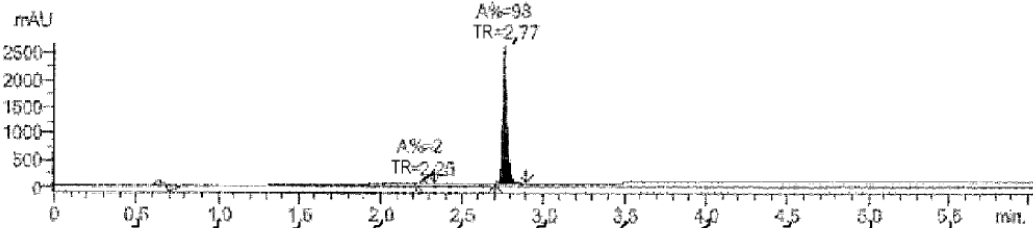


Fig. 114

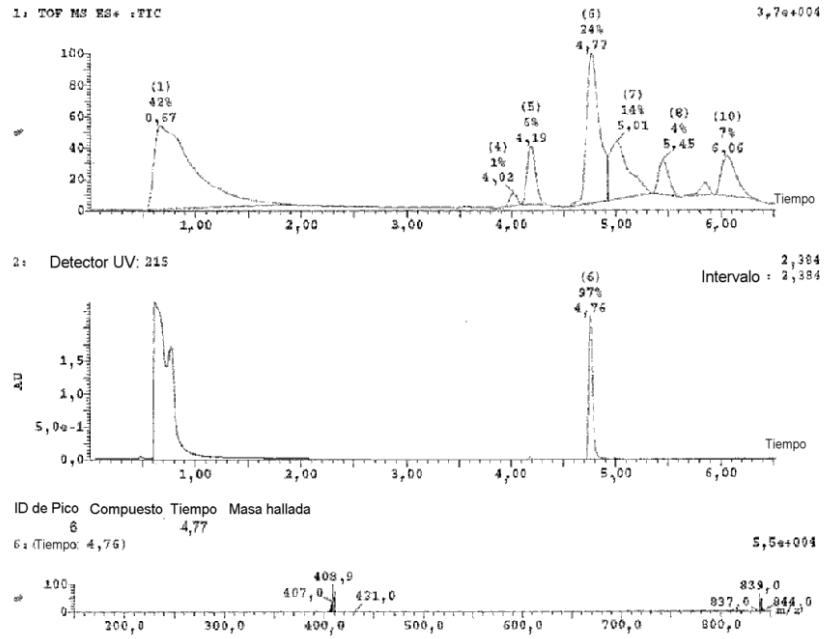


Fig. 115

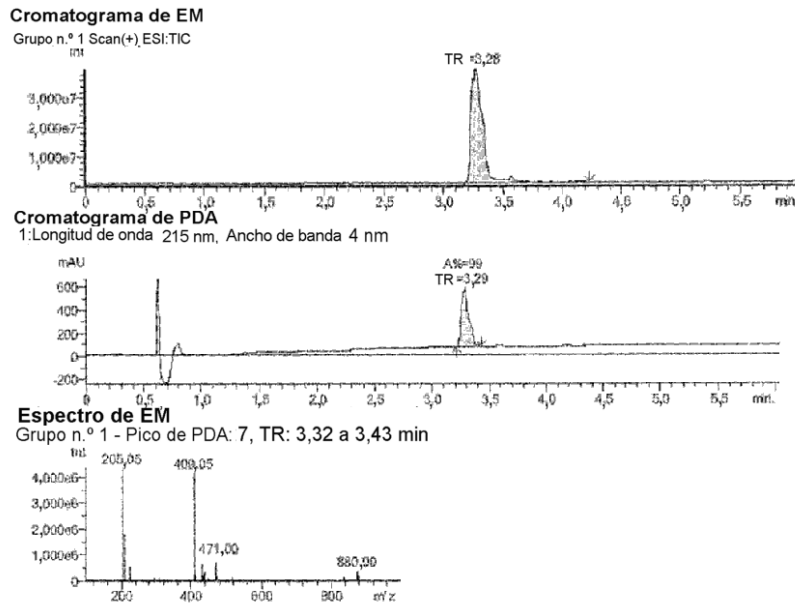


Fig. 116