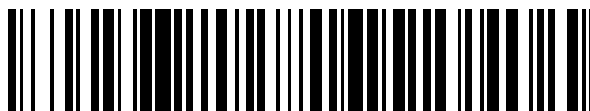


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 170**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.01.2014 PCT/EP2014/051290**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014 WO14114695**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.01.2014 E 14703553 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2948443**

54 Título: **Nuevos derivados de pirimidina como inhibidores de la fosfodiesterasa 10 (PDE-10)**

30 Prioridad:

24.01.2013 ES 201330082

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CAMACHO GÓMEZ, JUAN y
CASTRO PALOMINO LARIA, JULIO**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 611 170 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

Nuevos derivados de pirimidina como inhibidores de la fosfodiesterasa 10 (PDE-10)

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina convenientemente sustituidos como inhibidores de la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE-10). Otros objetivos de la presente invención son proporcionar un procedimiento para preparar estos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de estos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar afecciones patológicas o enfermedades que pueden mejorar por la inhibición de la fosfodiesterasa 10 como son enfermedades neurológicas, psiquiátricas, metabólicas o respiratorias.

15 **Estado de la técnica**

Las fosfodiesterasas (PDE) son una superfamilia de enzimas que metabolizan mensajeros intracelulares importantes tal como adenosina monofosfato cíclico (AMPc) y guanosina monofosfato cíclico (GMPc). Las PDE están codificadas por 21 genes que se clasifican en 11 familias diferentes basadas en la similitud de secuencia de aminoácidos, características catalíticas y propiedades reguladoras. Algunas PDE específicamente degradan GMPc (PDE5, 6 y 9), algunas específicamente degradan AMPc (PDE4, 7 y 8) y algunas tienen una especificidad dual (PDE1, 2, 3, 10 y 11) (Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev* 2006; 58:488-520)

Las familias de PDE se dividen en isoformas basándose en la codificación genética (por ejemplo, PDE4A-D) y ajuste de isoformas (por ejemplo, PDE4D1, PDE4D9); en total, más de 100 isoformas de PDE se han identificado. Las isoformas de PDE tienen distinta localización a niveles celular tisular y subcelular, con una amplia superposición siendo la norma más que la excepción. Así, las PDE son esenciales para coordinar concentraciones óptimas de AMPc o GMPc en dimensiones espaciales y temporales; y la inhibición de la PDE ofrece un medio para la manipulación específica de señalización de nucleótidos cíclicos para beneficio terapéutico (Francis SH, Blount MA, Corbin JD. Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterase: molecular mechanisms and physiological functions *Physio Rev* 2011; 91:651-90).

Los nucleótidos cíclicos desempeñan un papel crítico en la regulación de la plasticidad sináptica y, por consiguiente, inhibidores de las PDE son de considerable interés como tratamientos para la disfunción cognitiva (Halene TB, Siegel SJ. PDE inhibitors in psychiatry - future options for dementia, depression and schizophrenia? *Drug Discov Today* 2007; 12:870-8).

La función cognitiva es el proceso mediante el cual el cerebro absorbe información y, a continuación, analiza esta información en el contexto actual para responder y planificar para el futuro. Estos cálculos increíblemente complejos son mediados por la regulación continua de la fuerza de las sinapsis.

Inhibición de PDE-10 para el tratamiento de trastornos de memoria en enfermedades del sistema nervioso central:

El conocimiento de la localización de las isoformas de PDE en diferentes regiones cerebrales es esencial en el diseño de inhibidores para diferentes tratamientos neuropsiquiátricos, aunque es sólo un primer paso. Varios análisis comparativos detallados e informativos de expresión PDE en el cerebro se han publicado recientemente (Lakics V, Karran EH, Boess FG. Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues. *Neuropharmacology* 2010; 59:367-74; Xu Y, Zhang HT, O'Donnell JM. Phosphodiesterases in the central nervous system: implications in mood and cognitive disorders. *Handb Exp Pharmacol* 2011; 204:447-85).

Las familias de PDE tienen distribuciones restringidas, incluyendo PDE10A, que se expresa mucho en las neuronas espinosas medianas del cuerpo estriado. En el caso de la PDE10A, su localización ha sido una pista importante y guía en la dirección de la evaluación de los inhibidores de la PDE10A para el tratamiento de problemas de memoria en enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas tal como esquizofrenia y enfermedad de Huntington (Phosphodiesterase 10A inhibitors: a novel approach to the treatment of the symptoms of schizophrenia. *Curr Opin research Drugs* 2007; 8:54-9; Carmela Giampa et al; *PLoS ONE*; 2010; Volumen 5; Número 10; Robin J. Kleiman et al; 2010; *J. Pharmacol. Experimental Therapeutic*; Vol. 336, No. 1).

Varias publicaciones recientes demuestran que los inhibidores de PDE-10 pueden revertir una deficiencia de movimiento inducido por inhibición de receptores NMDA en ratas. Este ensayo puede servir de modelo de la deficiencia de función ejecutiva en los pacientes con esquizofrenia (Rodefer JS, Saland SK, Eckrich SJ. Selective phosphodiesterase inhibitors improve performance on the ED/ID cognitive task in rats; *Neuropharmacology* 2012; 62:1182-1190).

Recientemente, los inhibidores de PDE-10 se han convertido en una diana terapéutica para la investigación de enfermedades del sistema nervioso central, especialmente en relación con las deficiencias cognitivas relacionadas con la esquizofrenia (Schmidt C.J. Phosphodiesterase inhibitors as potential cognition enhancing agents; *Curr Top Med Chem* 2010; 10; 222-30).

Por ejemplo, papaverina, un conocido inhibidor de la fosfodiesterasa 10, ha mejorado la atención en el cambio de tarea en ratas que estaban afectadas por tratamiento subcrónico de fenilciclohexilpiperidina (PCP), un modelo de la esquizofrenia (Rodefer J, Murphy E, Baxter M; PDE10A inhibition reverses subchronic PCP-induced deficits in attentional set-shifting in rats. *Eur J Neurosci* 2005, 21: 1070–1076.).

Por otro lado, varios modelos de ratones knock-out han sido útiles para estudiar la función de PDE10 en trastornos cognitivos (M. Kelly et al; *PNAS*; 4 Mayo, 2010; vol. 107; no. 18; 8457–8462). Se demostró que los ratones deficientes (KO) en PDE10A en una línea de DBA1LacJ requieren más entrenamiento para alcanzar el rendimiento de los animales de tipo salvaje. En otro estudio, ratones KO de PDE10A con antecedentes C57BL/6N también fueron incapaces de alcanzar el rendimiento de los ratones de tipo salvaje (Siuciak, J.A., et al; Behavioral characterization of mice deficient in the phosphodiesterase-10A (PDE10A) enzyme on a C57/Bl6N congenic background. *Neuropharmacology* 2008, 54: 417-427).

Los inhibidores de PDE10 han sido los más descritos y patentados para el tratamiento de deficiencias cognitivas durante los últimos dos años (Oficina Europea de Patentes: www.epo.org). La evaluación exhaustiva de estas publicaciones revela que la inhibición de PDE10 se asocia principalmente con el tratamiento de deficiencias cognitivas en esquizofrenia (Blokland et al; *Expert Opin. Ther. Patents*; 2012; 22(4):349-354).

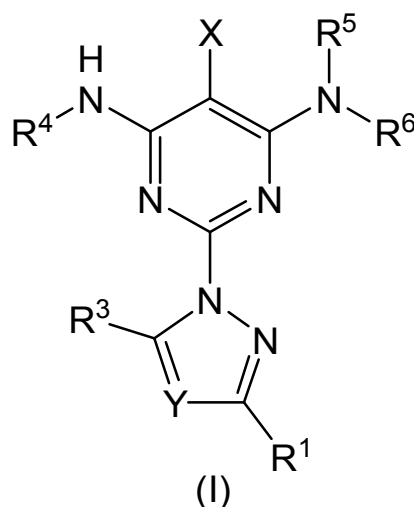
Existe un fuerte interés en el desarrollo de inhibidores de la fosfodiesterasa 10 (PDE-10) para el tratamiento de deficiencias cognitivas. Estudios preclínicos han mostrado efectos claramente beneficiosos de diversos inhibidores de PDE en modelos de aprendizaje, memoria y esquizofrenia. En la actualidad, ensayos clínicos ya están en curso con un inhibidor de PDE-10, el PF-2545920 de Pfizer (Patrick R. Verhoest et al; *J. Med. Chem.* 2009, 52, 5188–5196).

Inhibición de PDE-10 para el tratamiento de otras enfermedades:

Además del mencionado papel de esta enzima en enfermedades del sistema nervioso central, la fosfodiesterasa 10 (PDE-10) también se expresa significativamente en los pulmones y artículos recientes muestran que su inhibición puede ser beneficiosa para el tratamiento de enfermedades tales como la hipertensión o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Pulmanseti et al; *PLoS ONE*; 2011; Vol. 6; Número 4; 18136).

Compendio de la invención

En uno de sus aspectos, la presente invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina de fórmula (I):



en los que:

- R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, cicloalquilo y alquilo de tres o cuatro átomos de carbono, lineal o ramificado;

- Y se selecciona del grupo que consiste en C-R² y átomo de nitrógeno;
- R² se selecciona del grupo que consiste en:

5 (a) un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo y alcocarbonilo

(b) un grupo alcocarbonilo de fórmula (-CO(R⁷)), donde R⁷ representa independientemente un grupo hidroxilo o un grupo [-N(R⁸)(R⁹)];

10 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomo de hidrógeno, cicloalquilo y alquilo de tres a seis átomos de carbono, lineal o ramificado y opcionalmente sustituido por átomos de halógeno o por un grupo arilo o heterocíclico;

15 o R⁸ y R⁹, pueden formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo saturado de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno, que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior;

- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, cicloalquilo y alquilo inferior, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por átomos de halógeno;

20 o R² y R³ pueden formar junto con los átomos de carbono a que están unidos, un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo y alcocarbonilo.

- X se selecciona entre el grupo que consiste en átomo de halógeno y grupo ciano;
- R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

30 (a) átomo de hidrógeno;

(b) alquilo, cicloalquilo, o cicloalquilalquilo que tiene un máximo cinco átomos de carbono, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos metoxi, o un grupo heteroarilo, dicho grupo heteroarilo a su vez está opcionalmente sustituido con átomos de halógeno o grupos alquilo inferiores;

35 (c) grupo alilo o propargilo opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo y alcocarbonilo; y

(d) grupo tetrahidropirano;

40 o R⁵ y R⁶ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo pirazol o triazol opcionalmente sustituido por átomos de halógeno

Otros aspectos de la presente invención son: a) sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos; b) composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; c) el uso de dichos compuestos en la preparación de un medicamento para tratar enfermedades que pueden mejorar por inhibición de la fosfodiesterasa 10, tales como la enfermedad de Huntington, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, depresión, hipertensión pulmonar, asma o EPOC; d) métodos de tratamiento de enfermedades que pueden mejorar por una inhibición de la fosfodiesterasa 10, tales como la enfermedad de Huntington, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, depresión, hipertensión pulmonar, asma o EPOC, dichos métodos comprenden la administración de los compuestos de la invención a un sujeto en necesidad de ello; y e) los productos de combinación que comprenden un compuesto de fórmula (I) según la invención y otro fármaco que se selecciona de fármacos que son útiles para tratar enfermedades del sistema nervioso central tal como la esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, o depresión o enfermedades tal como la hipertensión pulmonar, asma y EPOC.

55 Descripción de la figura

La figura muestra la representación esquemática del ensayo de centelleo de proximidad (SPA) de PDE [³H].

Descripción detallada de la invención

60 Como se usa en el presente documento, el término alquilo inferior incluye radicales lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

65 Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo, *n*-pentilo, 1-

metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, *n*-hexilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e *iso*-hexilo.

5 Como se usa en el presente documento, el término alcoxi inferior incluye radicales que contienen el grupo oxi, y lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen cada una fracciones alquilo de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

10 Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi, *t*-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi y 2-hidroxiopropoxi.

Como se usa en el presente documento, el término alquiltio inferior incluye radicales que contienen radicales alquilo opcionalmente sustituidos, lineales o ramificados de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

15 Los radicales alquiltio preferidos, sustituidos opcionalmente, incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio, *i*-propiltio, *n*-butiltio, *sec*-butiltio, *t*-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio y 2-hidroxiopropiltio.

20 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término grupo cíclico incluye, a menos que se especifique otra cosa, radicales carbocíclicos y heterocíclicos. Los radicales cíclicos pueden contener uno o más anillos. Los radicales carbocíclicos pueden ser aromáticos o alicíclicos, por ejemplo, radicales cicloalquilo. Los radicales heterocíclicos incluyen también radicales heteroarilo.

25 Como se usa en el presente documento, el término radical arilo incluye, típicamente, un radical arilo de C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico como por ejemplo fenilo o naftilo, antranilo o fenantrilo, preferiblemente fenilo. Cuando un arilo tiene dos o más sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

30 Como se usa en el presente documento, el término radical heteroarilo incluye, típicamente, un sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende, al menos, un anillo heteroaromático y que contiene, al menos, un heteroátomo seleccionado entre O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un anillo sencillo o dos o más anillos condensados, en donde al menos uno de los anillos contiene un heteroátomo.

35 Los ejemplos incluyen piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, 1,3-tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzo-1,3-tiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinolinilo, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo y pirazolilo. Los radicales preferidos son piridinilo, 1,3-tiazolilo y furanilo opcionalmente sustituidos.

40 Cuando un radical heteroarilo tiene dos o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

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

50 Como se usa en el presente documento, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, preferiblemente un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferiblemente átomos de bromo o cloro. El término halo, cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

55 Como se usa en el presente documento, el término sal farmacéuticamente aceptable engloba sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tal como ácidos clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico y ácidos orgánicos, tal como ácidos cítrico, maleico, málico, mandélico, ascórbico, oxálico, succínico, tartárico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico y *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio) y bases orgánicas (por ejemplo, alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas).

60 Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que se asocia un equivalente de un anión (X⁻) con la carga positiva del átomo de N. X⁻ puede ser un anión de diversos ácidos minerales tal como, por ejemplo, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoracetato, metanosulfonato y *p*-toluenosulfonato. X⁻ es, preferiblemente, un anión seleccionado

65

de cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato y trifluoracetato. Más preferiblemente X- es cloruro, bromuro, trifluoracetato o metanosulfonato.

5 Según una realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), los grupos R^1 , R^3 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo e Y representa un átomo de nitrógeno.

10 Según una realización aún más preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), los grupos R^1 , R^3 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo de nitrógeno y R^6 representa un grupo propargilo o alquilo opcionalmente sustituido por un anillo heteroarilo de cinco miembros que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior.

15 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), los grupos R^1 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción $C-R^2$, y los grupos R^2 y R^3 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo o piridina.

20 Según otra realización más preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), los grupos R^1 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción $C-R^2$, los grupos R^2 y R^3 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo o piridina, y R^6 representa un propargilo o un alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo metoxi o por un anillo heteroarilo de cinco miembros que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior.

25 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), los grupos R^1 , R^3 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción $C-R^2$, y el grupo R^2 representa un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por átomos de halógeno.

Según otra realización más preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^4 representa un átomo de hidrógeno.

30 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^3 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo e Y representa un átomo de nitrógeno

35 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo, opcionalmente sustituidos con un grupo alcoxilo o un grupo heteroarilo que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo.

40 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^6 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo, todos ellos están opcionalmente sustituidos por un grupo metoxi o por un grupo heteroarilo de cinco miembros, que a su vez puede estar sustituido opcionalmente por uno o más grupos metilo.

45 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^6 se selecciona del grupo que consiste en alilo, propargilo y tetrahidropiranilo todos ellos están opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo, lineal o ramificado, de máximo 3 átomos de carbono.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^3 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción $C-R^2$ y R^2 representa un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por átomos de halógenos.

50 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), Y es $C-R^2$, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en piridina, quinolina, pirimidina y pirazina todos ellos están opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno.

55 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^6 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo todos ellos están opcionalmente sustituidos con un grupo metoxi o con un grupo heteroarilo que a su vez está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior.

60 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^6 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo, todos ellos están opcionalmente sustituidos por un grupo metoxi o por un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.

65 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^6 se selecciona del grupo que consiste en grupos alilo, propargilo y tetrahidropiranilo opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno.

- 5 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción $C-R^2$, y R^2 y R^3 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 10 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^2 y R^3 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo o un anillo piridina opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno.
- 15 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilalquilo y alquilocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi o un grupo heteroarilo que a su vez está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior.
- 20 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^6 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo, opcionalmente sustituidos por un grupo metoxi o por un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente por uno o más grupos metilo.
- 25 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción $C-R^2$, R^2 y R^3 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo fenilo o un anillo piridina y R^6 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo opcionalmente sustituido por un anillo tiazol opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.
- 30 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^3 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo nitrógeno, y R^6 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propargilo, propilo y ciclopropilmetilo opcionalmente sustituido por un anillo tiazolilo que a su vez está sustituido opcionalmente por uno o más grupos metilo.
- 35 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^3 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo nitrógeno, y R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilalquilo y alquilocicloalquilo opcionalmente sustituido con un grupo metoxi o un grupo heteroarilo que a su vez está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior; preferiblemente R^6 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo todos ellos están
- 40 opcionalmente sustituidos por un grupo metoxi o un grupo heteroarilo de cinco miembros, que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.
- 45 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^3 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo nitrógeno, y R^6 se selecciona del grupo que consiste en alilo, propargilo y tetrahidropiranilo, todos ellos están opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un máximo de 3 átomos de carbono.
- 50 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^3 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción $C-R^2$, y R^2 representa un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por átomos de halógeno; preferiblemente R^2 se selecciona del grupo que consiste en piridina, quinolina, pirimidina y pirazina, todos ellos están opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno.
- 55 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^3 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción $C-R^2$, R^2 se selecciona del grupo que consiste en piridina, quinolina, pirimidina y pirazina, todos ellos están opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno, y R^6 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo, cicloalquilalquilo y alquilocicloalquilo, todos ellos están opcionalmente sustituidos con un grupo metoxi o un grupo heteroarilo que a su vez está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior; preferiblemente R^6 se
- 60 selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo todos ellos están opcionalmente sustituidos por un grupo metoxi o un grupo heteroarilo de cinco miembros, que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.
- 65 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R^1 , R^3 , R^4 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción $C-R^2$, R^2 se

selecciona del grupo que consiste en piridina, quinolina, pirimidina y pirazina, todos ellos están opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno, y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en grupos alilo, propargilo y tetrahidropiraniilo opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno.

5 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción C-R², y R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

10 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción C-R², y R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; preferiblemente R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo fenilo o un anillo piridina opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno.

15 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción C-R², y R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo fenilo o un anillo piridina opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno, y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo, opcionalmente sustituidos con un grupo metoxi o un grupo heteroarilo que a su vez está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior; preferiblemente R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo opcionalmente sustituidos por un grupo metoxi o un grupo heteroarilo de 5 miembros, que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.

20 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción C-R², y R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo fenilo o un anillo piridina opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno, y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alilo, propargilo y tetrahidropiraniilo opcionalmente sustituidos.

25 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción C-R², y R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo fenilo o un anillo piridina opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno, y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo todos ellos están opcionalmente sustituidos por un anillo tiazol opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.

30 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción C-R², y R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo fenilo o un anillo piridina opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno, y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo todos ellos están opcionalmente sustituidos por un anillo tiazolililo opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.

35 Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹, R³, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo de nitrógeno, y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo todos ellos están opcionalmente sustituidos por un grupo metoxi o un grupo heteroarilo de 5 miembros, que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo, y alilo, propargilo y tetrahidropiraniilo, todos ellos están opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene un máximo de 3 átomos de carbono.

40 Los compuestos particulares individuales de la invención incluyen entre otros:

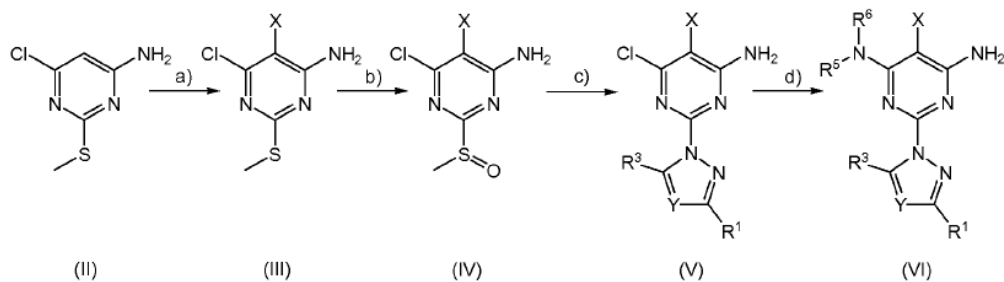
- 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
 55 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
 N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
 60 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(2-metoxietil)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 65 N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

- 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-(4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
10 5-bromo-N⁴-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-etilpirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
15 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
20 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
25 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
30 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(prop-2-inilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
35 ácido 1-{4-[(4-metiltiazol-5-il)metilamino]-6-amino-5-bromopirimidin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico
{1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il}(morfolino)metanona
5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina
5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina
5-bromo-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
40 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4-amina
ácido 1-[4-(2-metoxietilamino)-6-amino-5-bromopirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(ciclopropilmetilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
45 5-bromo-2-(1H-indol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-cloro-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
50 5-cloro-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-cloro-N⁴-etil-2-(5-fluoro-1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
55 N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-
60 diamina
5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-N⁶-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina y
N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
65

Los compuestos de esta invención se pueden preparar usando los procedimientos descritos a continuación. Para facilitar la descripción de los procedimientos se han utilizado ejemplos concretos, pero no limitan el ámbito de la presente invención.

- 5 Cuando R^4 representa un átomo de hidrógeno en los compuestos descritos por la fórmula (I), los derivados correspondientes se han sintetizado mediante la secuencia de reacciones representada en el Esquema 1.

Esquema 1



10

Reactivos y Condiciones: $R^4 = H$; $Y = N$ o $C-R^2$; (a) $X = Cl, Br$ o I , N-cloro-, N-bromo- o N-yodosuccinimida (1,05 eq), DCM, RT; (b) ácido m-cloroperbenzoico (1,1 eq), DCM, RT; (c) derivado de pirazol o indazol (1 eq), carbonato de cesio, DMF, RT; (d) amina (4 eq), carbonato de cesio, DMSO, 80 °C.

15

Primeramente, a un derivado comercialmente disponible de pirimidina de fórmula (II) se le introduce un átomo de halógeno en la posición 5 del anillo de pirimidina utilizando el correspondiente derivado de halo-succinimida, para dar los derivados de fórmula (III). Seguidamente se realiza la monoxidación del grupo tiometilo unido a la posición 2 del anillo de pirimidina del compuesto (III) con ácido metacloroperbenzoico, obteniéndose los derivados de fórmula (IV).

20

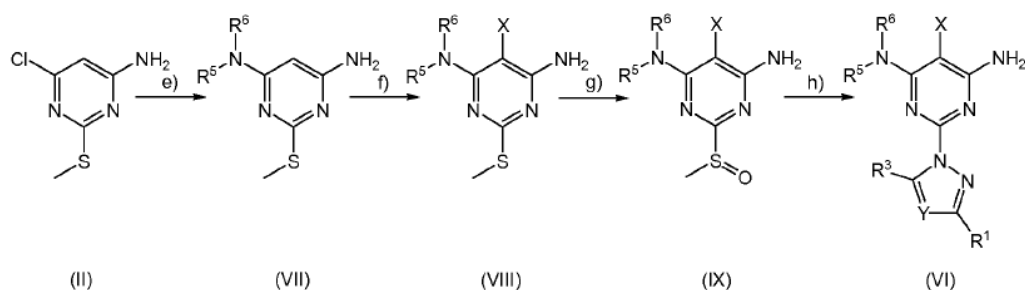
La sustitución nucleofílica del grupo sulfonilo en los derivados de fórmula (IV) por los derivados comercialmente disponibles de pirazol, triazol, indazol o azaindazol, da los intermedios de fórmula (V). Por último, el átomo de cloro en la posición 6 del anillo de pirimidina de estos intermedios de fórmula (V) puede ser sustituido por aminas primarias o secundarias a 80°C en DMSO como disolvente para dar los compuestos de fórmula (VI), que constituyen un ejemplo del tipo de compuestos reivindicados por la presente invención.

25

La secuencia de reacciones mostrada en el esquema II da igualmente a compuestos como los descritos anteriormente, solo cambiando la secuencia en que se introducen los sustituyentes, utilizando para este fin las mismas reacciones descritas anteriormente en el esquema I.

30

Esquema 2



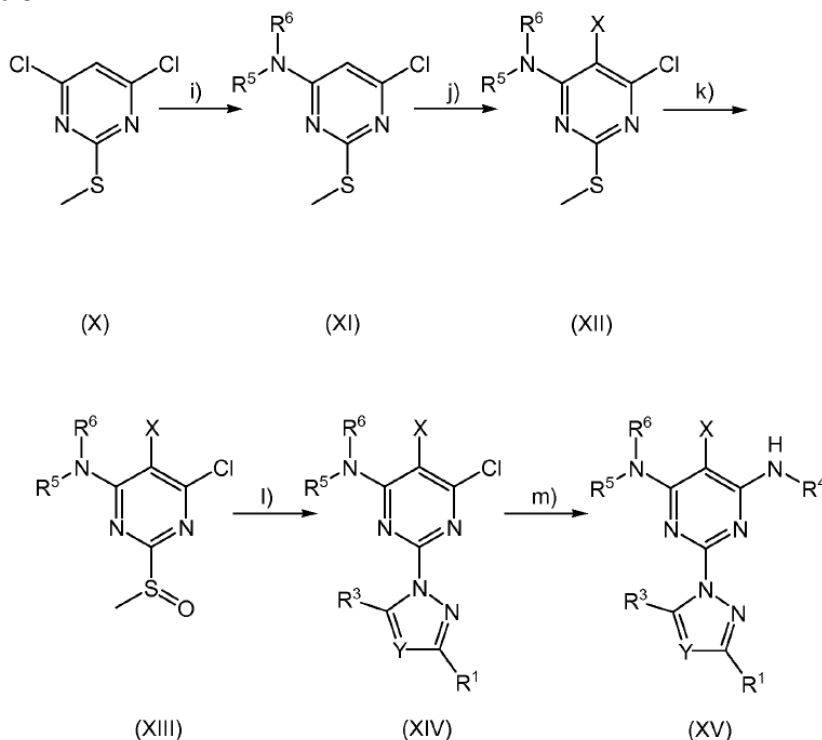
35

Reactivos y Condiciones: $R^4 = H$; $Y = N$ o $C-R^2$; (e) amina (6 eq), carbonato de cesio, DMSO, 80 °C; (f) $X = Cl, Br$ o I , N-cloro-, N-bromo- o N-yodosuccinimida (1,05 eq), DCM, RT; (g) ácido m-cloroperbenzoico (1,1 eq), DCM, RT; (h) derivado de pirazol o indazol (1 eq), carbonato de cesio, DMSO.

- 40 Para sintetizar los derivados de pirimidina en los que R^4 , R^5 y R^6 respectivamente no son un átomo de hidrógeno, pueden utilizarse los procedimientos descritos en el esquema de reacción III.

45

Esquema 3



5 Reactivos y Condiciones: Y = N o C-R²; (i) amina (6 eq), carbonato de cesio, DMSO, 80 °C; (j) X = Cl, Br o I, N-cloro-, N-bromo- o N-yodosuccinimida (1,05 eq), DCM, RT; (k) ácido m-cloroperbenzoico (1,1 eq), DCM, RT; (l) derivado de pirazol o indazol (1 eq), carbonato de cesio, DMSO; (m) amina (6 eq), carbonato de cesio, DMSO, 80°C.

10 El 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (Aldrich) comercialmente disponible se sustituye selectivamente con aminas primarias, secundarias, o anillos de pirazol o triazol opcionalmente sustituidos, calentando a temperaturas entre 60 y 80°C en disolventes polares apróticos tal como acetonitrilo o dimetilsulfóxido para dar el intermedio monosustituido de fórmula (XI).

15 La introducción de un átomo de halógeno en la posición 5 del anillo de pirimidina se realiza utilizando los correspondientes derivados de halo-succinimida y da los compuestos de fórmula (XII), según la presente invención. Seguidamente la oxidación de grupo tioéter de estos derivados de fórmula (XII) con ácido metacloroperbenzoico da los compuestos de fórmula (XIII). Estos intermedios contienen el grupo metilsulfinilo, que se puede sustituir fácilmente en condiciones de reacción muy suaves por derivados de pirazol, triazol, indazol y azaindazol opcionalmente sustituidos para dar los compuestos de fórmula (XIV). Por último, los compuestos de fórmula (XIV) se hacen reaccionar en la posición 6 con una amina primaria o secundaria para formar los compuestos de fórmula (XV), que son el objeto de la presente invención.

Actividad Farmacológica

25 Para el estudio de fosfodiesterasa 10 se utilizó el kit "análisis de la actividad de la enzima fosfodiesterasa [³H]cAMP SPA" (Perkin Elmer # TRKQ 7090). El kit contiene:

- *Ensayo de proximidad de centelleo de itrio (SPA)* en granos: silicato de itrio en microesferas resuspendido en agua MiliQ que contiene sulfato de cinc 18 mM.
- *Tampón de ensayo* de PDE 10 x: Tris/HCl 500 mM; MgCl₂ 83 mM; EGTA 17 mM; pH 7,5.
- *Indicador [³H] AMPc*: sustrato para la reacción enzimática.

35 El ensayo se basa en la unión preferente de los nucleótidos lineales a los granos SPA en presencia de sulfato de cinc, frente a la unión de los nucleótidos cíclicos, que es casi imperceptible. Por lo tanto, en condiciones óptimas, el producto de la reacción enzimática se une directamente a SPA, y el sustrato de la enzima no.

La unión del producto marcado radiactivamente a los granos trae al isótopo lo suficientemente cerca para permitir que la radiación del tritio radiactivo excite la parte centellante en el grano. Cualquier radiomarcador independiente no está lo suficientemente cerca de la parte centellante para permitir la transferencia de energía,

por lo que no se genera ninguna señal. Además, como el sustrato cíclico no se une eficazmente con el grano, la señal de fondo generada es muy baja.

5 La unión de los nucleótidos lineales con el grano se basa en un complejo mecanismo de quelación. El sulfato de cinc en la solución de microesferas mejora la unión entre el grano y el [³H] AMPc.

Ensayo de inhibición de la actividad fosfodiesterasa 10A (PDE 10A)

10 El ensayo se realiza en placa de 96 pocillos Flexiplates (Perkin Elmer #1450-401) con duplicados para cada muestra. Controles positivos y negativos también son necesarios en cada placa analizada para evaluar la actividad de la enzima.

15 Los valores de inhibición para cada uno de los compuestos se miden por duplicado a una concentración de 10 µM y la placa se incuba durante 20 minutos a 30°C y después se añaden 50 µl de granos del kit "Bolas de fosfodiesterasa SPA" (Perkin-Elmer # RPNQ0150).

La placa se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego los granos se dejan reposar durante una hora antes de leer la actividad en un contador de centelleo beta.

20 **Tabla 1: Condiciones del ensayo.**

	Muestra	Control positivo	Control negativo
Tampón de ensayo 10X	10 µl	10 µl	10 µl
H ₂ O	60 µl	60 µl	70 µl
Compuesto	10 µl	-	-
DMSO al 1%	-	10 µl	10 µl
AMPc [³ H]	10 µl	10 µl	10 µl
PDE10A (0,002 U/µl)	10 µl	10 µl	-

25 Para construir una curva de dosis respuesta, con el fin de calcular la potencia de inhibición (expresada como CI₅₀) para PDE10A, se realizan una serie de diluciones 1:10 en tampón de ensayo 1X desde 100 µM hasta 1 nM para cada compuesto.

Resultados

30 La tabla 2 muestra el porcentaje de disminución de la actividad PDE10A (valores de CI₅₀) de algunos de los compuestos de la presente invención:

Tabla 2

Compuestos	Ejemplo	CI ₅₀ de PDE10 (nM)
5-bromo-N ⁴ -(ciclopropilmetil)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina	1	52,5
5-bromo-N ⁴ -etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina	2	21,9
5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N ⁴ -(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina	3	40,9
5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N ⁴ -[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina	6	18,8
5-bromo-N ⁴ -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina	7	21,9
5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N ⁴ -[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina	8	74,1
5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N ⁴ -[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina	9	1,6
5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N ⁴ -[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina	10	2,9
5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N ⁴ -(2-metoxietil)pirimidina-4,6-diamina	11	25,9
5-bromo-N ⁴ -(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina	17	18
5-bromo-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N ⁴ -[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina	20	7

5-bromo-N ⁴ -(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina	23	9,6
5-bromo-N ⁴ -[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina	29	16,5
5-bromo-N ⁴ -(prop-2-inil)-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina	30	4,5
5-bromo-N ⁴ -(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina	33	3,2
5-bromo-N ⁴ -[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina	34	0,4
5-bromo-N ⁴ -(ciclopropilmetil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina	35	1,8
5-bromo-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N ⁴ -[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina	36	0,06
5-bromo-N ⁴ -[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina	39	0,3
5-bromo-N ⁴ -[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina	41	0,6
5-bromo-N ⁴ -(prop-2-inil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina	42	5,8
5-bromo-N ⁴ -[(tiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina	45	1,3
5-bromo-N ⁴ -(ciclopropilmetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina	46	3,4
ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(ciclopropilmetilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico	51	29,9
{1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il}(morfolino)metanona	53	8,2
5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina	55	90,7
5-bromo-N ⁴ -etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina	61	37,0
5-cloro-N ⁴ -etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina	64	12,4
5-bromo-N ⁴ -etil-2-(1H-indazol-1-il)-N ⁶ -(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina	66	120
N ⁴ -[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N ⁶ -etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina	77	29,3

Los compuestos de de fórmula (I) se han ensayo según el ensayo descrito anteriormente y se ha mostrado que son inhibidores potentes de la fosfodiesterasa 10.

- 5 Los derivados de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades que se sabe que mejoran por tratamiento con un inhibidor de la fosfodiesterasa 10.

En primer lugar, dichas enfermedades están relacionadas con trastornos cognitivos en enfermedades del sistema nervioso central tal como, por ejemplo, enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia o depresión o enfermedades neurodegenerativas, tal como la enfermedad Parkinson, enfermedad de Huntington, y enfermedad de Alzheimer.

En segundo lugar, dichas enfermedades están relacionadas con trastornos respiratorios tal como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o hipertensión pulmonar.

En consecuencia, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en medicina.

Otro aspecto se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en medicina.

Otro aspecto se refiere a un método de tratamiento de enfermedades que se sabe mejoran por inhibidores de fosfodiesterasa 10, como se ha definido anteriormente, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de

5 ello una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la invención, sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo. Las enfermedades que se saben mejoran por inhibidores de fosfodiesterasa 10 se seleccionan del grupo que consiste en esquizofrenia, depresión, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, asma y EPOC.

10 Otro aspecto se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) según la invención, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, depresión, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, asma y EPOC.

15 Otro aspecto se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) según la invención, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y/o composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo, para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que se sabe que mejoran por inhibidores de fosfodiesterasa 10, como se ha definido anteriormente, preferiblemente, para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en esquizofrenia, depresión, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, hipertensión pulmonar, asma y EPOC.

20 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se realiza una dilución adicional antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma apropiada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

30 Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención se conocen bien *per se* y los excipientes particulares que se van a usar dependen entre otros del procedimiento pretendido de administración de las composiciones.

35 Las composiciones de esta invención se adaptan, preferiblemente, para administración inyectable, administración pulmonar y oral. En este caso, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos de acción prolongada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, disoluciones para inhalación, polvo seco para inhalación o preparaciones líquidas, tal como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, todos ellos contienen un compuesto según la invención. Dichas preparaciones se pueden preparar usando procedimientos conocidos en la técnica.

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

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

50 Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales solubles, que pueden secarse o no por congelación y que se pueden disolver en un medio acuoso sin pirógenos u otro fluido adecuado para inyección parenteral.

55 Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo al día. La dosis diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, al día.

60 La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos sólo tienen propósito ilustrativo y no se pretende que sean limitantes.

La síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios que se usan en ella se ilustran mediante los siguientes Ejemplos (1 al 78), incluyendo la preparación de los intermedios, que no limitan en modo alguno el ámbito de la presente invención.

65 **Ejemplos**

General. Reactivos, disolventes y productos de partida se adquirieron de fuentes comerciales. El término "concentración" se refiere a la evaporación a vacío usando un rotavapor Büchi. Cuando se indica, los productos de reacción se purificaron por cromatografía rápida en gel de sílice (40-63 μm) con el sistema de disolventes indicado. Los datos espectroscópicos se midieron en un espectrómetro Varian Mercury 400. Los puntos de fusión se midieron en un equipo Büchi 535. Los HPLC-MS se realizaron en un instrumento Gilson equipado con una bomba de pistón Gilson 321, un degasificador a vacío Gilson 864, un módulo de inyección Gilson 189, un repartidor Gilson 1/1000, una bomba Gilson 307, un detector Gilson 170, y un detector Thermoquest Fennigan aQa.

Intermedio 1: 5-bromo-6-cloro-2-(metiltio)pirimidina-4-amina:

A una disolución fría en agitación de 10 g (56,2 mmol) de 6-cloro-2-(metilsulfinil)pirimidina-4-amina en 450 ml de DCM se añadieron 10 g (52,2 mmol) de N-bromosuccinimida, y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 1 hora para proporcionar 5-bromo-6-cloro-2-(metiltio)pirimidina-4-amina, que se usó en el siguiente paso (véase intermedio 3). El final de la reacción se sigue a través de cromatografía de capa fina.

El siguiente intermedio se sintetizó utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 1, pero usando N-clorosuccinimida.

Intermedio 2: 5,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina-4-amina

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0,2,40 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,98 (s, 1H).

Intermedio 3: 5-Bromo-6-cloro-2-(metilsulfinil)pirimidina-4-amina:

A una disolución de 5-bromo-6-cloro-2-(metiltio)pirimidina-4-amina (**intermedio 1**) (52,2 mmol) en 450 ml de DCM se añadió lentamente una disolución de 12,9 g (57,4 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (77%) (Sigma-Aldrich) en 100 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado blanco formado se filtró, se lavó varias veces con DCM y se secó. Se obtuvieron 13,96 g de 5-bromo-6-cloro-2-(metilsulfinil)pirimidina-4-amina (98,9%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,78 (s, 3H), 8,17 (d, 2H).
HPLC-MS: Rt 2,058 m/z 270,8 (MH^+)

El siguiente intermedio se sintetizó utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 3, pero empezando del intermedio 2.

Intermedio 4: 5,6-dicloro-2-(metilsulfinil)pirimidina-4-amina

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 2,79 (s, 3H), 8,58 (s, 2H).

Intermedio 5: 5-Bromo-6-cloro-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4-amina:

A una suspensión en agitación vigorosa de 2 g (7,4 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(metilsulfinil)pirimidina-4-amina (**intermedio 3**) en 40 ml de DMF, se añadieron 0,87 g (7,4 mmol) de indazol y 1,4 g (4,4 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La disolución se echó sobre 200 ml de agua con hielo. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua fría y se secó. El producto deseado se obtiene como un sólido blanco 1,31 g (54,6%).

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,34 (t, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,71 (d, 1H).
HPLC-MS: Rt 4,228 m/z 325,0 (MH^+)

Los siguientes intermedios se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 5, pero empezando de los pirazoles correspondientes.

Intermedio 6: 5-Bromo-6-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,56 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,15 (d, 2H).
HPLC-MS: Rt 3,113 m/z 307,9 (MH^+)

Intermedio 7: 5-bromo-6-cloro-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7,58 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,58 (d, 2H), 9,12 (s, 1H).

Intermedio 8: 5-bromo-6-cloro-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,25 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,96 (s, 1H).
HPLC-MS: Rt 3,360 m/z 351,9 (MH^+).

Intermedio 9: 5-bromo-6-cloro-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-4-amina

10 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,56 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,49 (s, 2H), 8,54 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).
HPLC-MS: Rt 4,172 m/z 401,9 (MH^+).

Intermedio 10: 5-bromo-6-cloro-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,26 (t, 1H), 7,40 (t, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).
HPLC-MS: Rt 4,250 m/z 351,0 (MH^+).

Intermedio 11: 5-bromo-6-cloro-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,44 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,86 (s, 1H).
HPLC-MS: Rt 4,646 m/z 385,9 (MH^+).

Intermedio 12: 5-bromo-6-cloro-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-4-amina

25 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,58 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,18 (d, 1H).
HPLC-MS: Rt 3,057 m/z 353,0 (MH^+).

Intermedio 13: 5-bromo-6-cloro-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4-amina

30 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,17 (t, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,11 (d, 1H).
HPLC-MS: Rt 3,003 m/z 325,9 (MH^+).

Intermedio 14: 5-bromo-6-cloro-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4-amina

35 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,58 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 10,08 (d, 1H).
HPLC-MS: Rt 2,971 m/z 326,0 (MH^+).

Intermedio 15: 5-bromo-6-cloro-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4-amina

40 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,57 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 9,19 (s, 1H).
HPLC-MS: Rt 2,973 m/z 326,0 (MH^+).

Intermedio 16: 5-bromo-6-cloro-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4-amina

45 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,56 (m, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 9,02 (d, 1H).
HPLC-MS: Rt 3,179 m/z 326,0 (MH^+).

Intermedio 17: 5-bromo-6-cloro-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4-amina

50 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 7,66 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).
HPLC-MS: Rt 2,410 m/z 276,9 (MH^+).

Intermedio 18: 1-(4-amino-5-bromo-6-cloropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

55 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,28 (t, 3H), 4,25 (c, 2H), 7,63 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,79 (s, 1H).
HPLC-MS: Rt 3,638 m/z 347,9 (MH^+).

Intermedio 19: N⁴-etil-2-(metiltio)pirimidina-4,6-diamina:

65 Una mezcla de 1,00 g (5,69 mmol) de 6-cloro-2-(metiltio)pirimidina-4-amina y 4,5 ml (57 mmol) de etilamina (al 70% en agua) en 3 ml de DMSO se agitó durante 48 horas a 65°C en un tubo de vidrio cerrado. La solución se echó sobre 20 ml de agua fría. El precipitado formado se filtró, se lavó varias veces con agua fría y se secó. Se obtuvieron 0,79 g (75,3%) de un sólido blanco.

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,06 (t, 3H), 2,31 (s, 3H), 3,13 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 6,52 (t, 1H)
HPLC-MS: Rt 3,912 m/z 204,0 (MH⁺)

- 5 El siguiente intermedio se sintetizó utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 19, pero usando 1H-pirazol.

Intermedio 20: 2-(metiltio)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina

- 10 HPLC-MS: Rt 3,136 m/z 208,0 (MH⁺).

Intermedio 21: 5-bromo-N⁴-etil-2-(metiltio)pirimidina-4,6-diamina:

- 15 A una disolución en agitación de 0,774 g (4,2 mmol) de N⁴-etil-2-(metiltio)pirimidina-4,6-diamina (**intermedio 19**) en 10 ml de DCM se añadieron 0,75 g (4,2 mmol) de N-bromosuccinimida, y se sigue agitando durante 4 horas a temperatura ambiente para generar 5-bromo-N⁴-etil-2-(metiltio)pirimidina-4,6-diamina, que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (véase el intermedio 24). El final de la reacción se sigue a través de cromatografía de capa fina.

- 20 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,08 (t, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 6,38 (s, 2H), 6,50 (t, 1H)
HPLC-MS: Rt 3,668 m/z 263,9 (MH⁺)

El siguiente intermedio se sintetizó utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 21.

- 25 **Intermedio 22: 5-bromo-2-(metiltio)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina**

Este intermedio se usó sin purificación adicional en el paso siguiente (véase, intermedio 25).

- 30 El siguiente intermedio se sintetizó utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 21, pero con N-clorosuccinimida.

Intermedio 23: 5-cloro-N⁴-etil-2-(metiltio)pirimidina-4,6-diamina

Este intermedio se usó sin purificación adicional en el siguiente paso (véase, intermedio 26).

35

Intermedio 24: 5-bromo-N⁴-etil-2-(metilsulfinil)pirimidina-4,6-diamina:

- 40 A una disolución en agitación de 5-bromo-N⁴-etil-2-(metiltio)pirimidina-4,6-diamina (**intermedio 19**) (4,2 mmol) en 10 ml de DCM se añadieron gota a gota 1,04 g (4,6 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (77%) (Aldrich) en 3 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el sólido restante se lavó primero con DCM frío y después varias veces con agua, se filtró y se secó. Se obtuvieron 1,11 g (95 %) de 5-bromo-N⁴-etil-2-(metilsulfinil)pirimidina-4,6-diamina.

- 45 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,08 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 6,90 (m, 3H)
HPLC-MS: Rt 2,172 m/z 280,9 (MH⁺)

Los siguientes intermedios se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 24.

Intermedio 25: 5-bromo-2-(metilsulfinil)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina

50

HPLC-MS: Rt 1,906 m/z 303,9 (MH⁺).

Intermedio 26: 5-chloro-N⁴-etil-2-(metilsulfinil)pirimidina-4,6-diamina

- 55 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,08 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 6,93 (s, 2H), 7,05 (t, 1H)
HPLC-MS: Rt 2,079 m/z 235,0 (MH⁺).

Intermedio 27: 6-cloro-2-(metiltio)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina:

- 60 Una mezcla de 1,00 g (5,13 mmol) de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina y 0,7 ml (10,3 mmol) de propargilamina en 10 ml de acetonitrilo se agitó durante 12 horas a 60°C. La solución de reacción se echó sobre agua fría. A continuación, el precipitado formado, se filtró, se lavó varias veces con agua fría y se secó. Se obtuvieron 1,09 g de un sólido amarillo claro.

- 65 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,43 (s, 3H), 3,16 (s, 1H), 4,11 (d, 2H), 6,26 (s, 1H), 8,14 (t, 1H)

HPLC-MS: Rt 3,815 m/z 213,9 (MH⁺).

El siguiente intermedio se sintetizó utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 27, pero empezando de la amida correspondiente.

5

Intermedio 28: 6-cloro-N-etil-2-(metiltio)pirimidina-4-amina

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,09 (t, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,31 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,74 (t, 1H)

HPLC-MS: Rt 3,912 m/z 204,0 (MH⁺).

10

Intermedio 29: 5-bromo-6-cloro-2-(metiltio)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina:

A una disolución en agitación de 1,16 g (5,45 mmol) de 6-cloro-2-(metiltio)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina (**intermedio 27**) en 6 ml de DCM se añadieron 1,07 g (6,0 mmol) de N-bromosuccinimida, y se siguió agitando durante 4 horas a temperatura ambiente para dar 5-bromo-6-cloro-2-(metiltio)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina, que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso (véase el intermedio 31). El final de la reacción se sigue a través de cromatografía de capa fina.

15

El siguiente intermedio se sintetizó utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 29.

20

Intermedio 30: 5-bromo-6-cloro-N-etil-2-(metiltio)pirimidina-4-amina

Este intermedio se usó sin purificación adicional para el siguiente paso (véase el intermedio 32).

25

Intermedio 31: 5-bromo-6-cloro-2-(metilsulfinil)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina:

A una disolución con agitación de 5-bromo-6-cloro-2-(metiltio)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina (**intermedio 29**) (5,45 mmol) en 6 ml de DCM se añadieron gota a gota 1,34 g (6 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico (77%) (Aldrich) en 8 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el precipitado, se lavó varias veces con DCM frío y se secó. Se obtuvieron 1,52 g (90,5%) de 5-bromo-6-cloro-2-(metilsulfinil)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina como un sólido marrón claro.

30

HPLC-MS: Rt 2,506 m/z 308,9 (MH⁺)

35

El siguiente intermedio se sintetizó utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 31.

Intermedio 32: 5-bromo-6-cloro-N-etil-2-(metilsulfinil)pirimidina-4-amina

HPLC-MS: Rt 2,605 m/z 299,9 (MH⁺).

40

Intermedio 33: 5-bromo-6-cloro-2-(1H-indazol-1-il)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina:

A una suspensión de 0,5 g (1,62 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(metilsulfinil)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina (**intermedio 31**) en 2 ml de DMSO se añadieron 0,19 g (1,62 mmol) de indazol y 0,32 g de carbonato de cesio. La disolución ligeramente amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se echó sobre 10 ml de agua fría. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua fría y se secó. El producto deseado se obtuvo como sólido blanco 0,31 g (52,8%).

45

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,11 (s, 1H), 4,23 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,93 (d, 1H).

50

Los siguientes intermedios se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 33.

Intermedio 34: 5-bromo-6-cloro-N-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina

55

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,09 (s, 1H), 4,23 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,29 (t, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 9,11 (s, 1H).

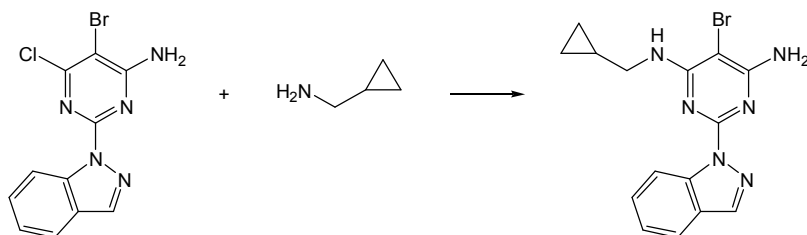
Intermedio 35: 5-bromo-6-cloro-N-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina

60

HPLC-MS: Rt 3,605 m/z 381,0 (MH⁺).

Ejemplos

65 Derivados del intermedio 5



Ejemplo 1: 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

5

Una mezcla de 0,1 g (0,31 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4-amina (**intermedio 5**) y 160 μ l (1,85 mmol) de ciclopropilmetilamina en 0,5 ml de DMSO en un tubo de vidrio cerrado se agitó durante 5h a 65°C. La mezcla de reacción se echó en 20 ml de agua fría. El precipitado blanco formado se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó. Se obtuvieron 0,088 g (79,7%) del compuesto deseado.

10

HPLC-MS: Rt 4,521 m/z 361,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,31 (m, 2H), 0,41 (m, 2H), 1,17 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 6,77 (s, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,72 (d, 1H).

15

Los compuestos de los ejemplos del 2 al 11 se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito para el **ejemplo 1** a partir del 5-bromo-6-cloro-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4-amina (**Intermedio 5**) y las aminas o pirazoles correspondientes:

Ejemplo 2: 5-bromo-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

20

HPLC-MS: Rt 4,077 m/z 335,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20 (t, 3H), 3,51 (m, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,88 (t, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,70 (d, 1H).

25

Ejemplo 3: 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 3,765 m/z 345,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,09 (s, 1H), 4,21 (d, 2H), 6,88 (s, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,83 (d, 1H).

30

Ejemplo 4: 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina

HPLC-MS: Rt 3,679 m/z 356,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6,61 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,42 (m, 3H), 8,73 (d, 1H).

35

Ejemplo 5: N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 3,962 m/z 435,0 (MH⁺).

40

Ejemplo 6: 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 3,744 m/z 416,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,65 (s, 3H), 4,71 (d, 2H), 6,83 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,37 (d, 1H).

45

Ejemplo 7: 5-bromo-N⁴-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 3,714 m/z 389,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,72 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 6,35 (t, 1H), 6,81 (s, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,66 (d, 1H).

50

Ejemplo 8: 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 3,321 m/z 401,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,72 (s, 3H), 4,47 (d, 2H), 6,77 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,66 (d, 1H).

55

Ejemplo 9: 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diaminaHPLC-MS: Rt 3,270 m/z 402,0 (MH⁺)

5 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,86 (d, 2H), 6,88 (s, 2H), 7,08 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,88 (s, 1H).

Ejemplo 10: 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diaminaHPLC-MS: Rt 3,402 m/z 416,0 (MH⁺)

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,45 (s, 3H), 4,78 (d, 2H), 6,87 (s, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,72 (s, 1H).

Ejemplo 11: 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(2-metoxietil)pirimidina-4,6-diaminaHPLC-MS: Rt 3,633 m/z 365,0 (MH⁺)

15 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,28 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,64 (m, 2H), 6,62 (t, 1H), 6,79 (s, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,68 (d, 1H).

20 Los compuestos de los ejemplos del 12 al 46 se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de los intermedios y las aminas o pirazoles correspondientes:

Derivados del intermedio 6**Ejemplo 12: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina**

25

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,44 (s, 3H), 4,71 (d, 2H), 6,48 (t, 1H), 6,52 (t, 1H), 6,84 (s, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,74 (s, 1H)

HPLC-MS: Rt 2,919 m/z 366,0 (MH⁺).**Ejemplo 13: 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina**

30

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,30 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,57 (m, 2H), 6,46 (t, 1H), 6,61 (t, 1H), 6,76 (s, 2H), 7,69 (d, 1H), 8,43 (d, 1H)

HPLC-MS: Rt 2,787 m/z 315,0 (MH⁺).

35

Ejemplo 14: N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

40 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,75 (d, 2H), 6,47 (t, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,37 (d, 1H).

Derivados del intermedio 7**Ejemplo 15: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina**

45

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,06 (s, 1H), 4,22 (d, 2H), 6,90 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 8,47 (s, 1H), 8,59 (d, 2H), 9,16 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,343 m/z 370,0 (MH⁺)**Ejemplo 16: 5-bromo-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina**

50

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,85 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,60 (d, 2H), 8,88 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,124 m/z 429,0 (MH⁺)**Derivados del intermedio 8****Ejemplo 17: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina**

60

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,06 (s, 1H), 4,22 (d, 2H), 6,90 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,03 (s, 1H).

HPLC-MS: Rt 3,236 m/z 370,0 (MH⁺).**Ejemplo 18: 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,31 (m, 2H), 0,42 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 3,32 (t, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,82 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,95 (s, 1H).
HPLC-MS: Rt 3,870 m/z 386,0 (MH⁺).

5 **Ejemplo 19: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina**

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,46 (s, 3H), 4,77 (d, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,90 (s, 1H).
HPLC-MS: RRt 3.157 m/z 445.0 (MH⁺).

10

Ejemplo 20: 5-bromo-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,85 (d, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,88 (s, 1H).

15 HPLC-MS: Rt 3,056 m/z 42,0 (MH⁺).

Ejemplo 21: 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,28 (s, 3H), 3,51 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 6,64 (t, 1H), 6,81 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,80 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,97 (s, 1H).
HPLC-MS: Rt 3,212 m/z 391,0 (MH⁺).

20

Derivados del intermedio 9

25 **Ejemplo 22: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina**

HPLC-MS: Rt 3,903 m/z 420,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,08 (s, 1H), 4,27 (d, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,22 (s, 1H).

30

Ejemplo 23: 5-bromo-N⁴-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 3,863 m/z 468,1 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,69 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,85 (s, 2H), 7,55 (t, 1H), 7,75 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,13 (s, 1H).

35

Ejemplo 24: 5-bromo-N⁴-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 4,025 m/z 493,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,69 (s, 3H), 4,73 (d, 2H), 6,87 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,72 (t, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,09 (s, 1H).

40

Ejemplo 25: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 3,810 m/z 493,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,51 (s, 3H), 4,80 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,49 (t, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

45

50 **Derivados del intermedio 10**

Ejemplo 26: 5-bromo-N⁴-etil-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 4,227 m/z 361,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (t, 3H), 3,49 (m, 2H), 6,75 (m, 3H), 7,25 (t, 1H), 7,39 (t, 2H), 7,69 (d, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,81 (s, 1H).

55

Derivados del intermedio 11

60 **Ejemplo 27: 5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-etilpirimidina-4,6-diamina**

HPLC-MS: Rt 4,631 m/z 395,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,15 (t, 3H), 3,49 (m, 2H), 6,75 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 8,19 (d, 1H), 8,86 (s, 1H).

65

Ejemplo 28: 5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diaminaHPLC-MS: Rt 4,352 m/z 403,0 (MH⁺)¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,06 (s, 1H), 4,25 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,95 (s, 1H).**Derivados del intermedio 12****Ejemplo 29: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina**HPLC-MS: Rt 2,891 m/z 444,0 (MH⁺)¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,46 (s, 3H), 4,78 (d, 2H), 6,93 (s, 2H), 7,55 (t, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 9,17 (s, 1H).**Ejemplo 30: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina**HPLC-MS: Rt 2,878 m/z 371,0 (MH⁺)¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,06 (s, 1H), 4,23 (d, 2H), 6,94 (s, 2H), 7,21 (t, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 9,17 (s, 1H).**Derivados del intermedio 13****Ejemplo 31: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina**HPLC-MS: Rt 2,889 m/z 344,0 (MH⁺)¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,08 (s, 1H), 4,22 (d, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,17 (s, 1H).**Ejemplo 32: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina**HPLC-MS: Rt 2,874 m/z 418,0 (MH⁺)¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,47 (s, 3H), 4,80 (d, 2H), 7,15 (m, 3H), 7,65 (t, 1H), 8,27 (m, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).**Derivados del intermedio 14****Ejemplo 33: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina**HPLC-MS: Rt 2,710 m/z 344,0 (MH⁺)¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,08 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,15 (s, 1H).**Ejemplo 34: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina**HPLC-MS: Rt 2,794 m/z 417,0 (MH⁺)¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,47 (s, 3H), 4,80 (d, 2H), 7,01 (s, 2H), 7,57 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,0 (s, 1H), 10,16 (s, 1H).**Ejemplo 35: 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina**HPLC-MS: Rt 3,349 m/z 362,0 (MH⁺)¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,32 (m, 2H), 0,41 (m, 2H), 1,18 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 6,87 (s, 2H), 7,01 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,09 (s, 1H).**Ejemplo 36: 5-bromo-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina**HPLC-MS: Rt 2,682 m/z 403,0 (MH⁺)¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,87 (d, 2H), 7,03 (s, 2H), 7,56 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).**Ejemplo 37: 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina**HPLC-MS: Rt 2,824 m/z 366,0 (MH⁺)¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,28 (s, 3H), 3,54 (t, 2H), 3,65 (m, 2H), 6,70 (t, 1H), 6,93 (s, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

Derivados del intermedio 15**Ejemplo 38: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina**

5 HPLC-MS: Rt 2,707 m/z 346,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,08 (s, 1H), 4,23 (d, 2H), 6,97 (s, 2H), 7,28 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 9,14 (s, 1H).

Ejemplo 39: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina

10 HPLC-MS: Rt 2,710 m/z 417,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,45 (s, 3H), 4,78 (d, 2H), 6,98 (s, 2H), 7,56 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,15 (s, 1H)

Derivados del intermedio 16**Ejemplo 40: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina**

20 HPLC-MS: Rt 2,897 m/z 346,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,08 (s, 1H), 4,23 (d, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,71 (d, 1H).

Ejemplo 41: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina

25 HPLC-MS: Rt 2,847 m/z 417,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,45 (s, 3H), 4,78 (d, 2H), 6,92 (s, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,54 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,87 (s, 1H)

Derivados del intermedio 17**Ejemplo 42: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina**

35 HPLC-MS: Rt 2,307 m/z 296,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,03 (s, 1H), 4,18 (d, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,27 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,22 (s, 1H).

Ejemplo 43: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

40 HPLC-MS: Rt 2,454 m/z 367,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,43 (s, 3H), 4,73 (d, 2H), 7,01 (s, 2H), 7,62 (t, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

Ejemplo 44: 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

45 HPLC-MS: Rt 2,307 m/z 316,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,31 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,58 (m, 2H), 6,75 (t, 1H), 6,92 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 45: 5-bromo-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

50 HPLC-MS: Rt 2,265 m/z 353,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4,73 (d, 2H), 7,01 (s, 2H), 7,62 (t, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 46: 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

55 HPLC-MS: Rt 3,016 m/z 312,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,28 (m, 2H), 0,38 (m, 2H), 1,11 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 6,88 (s, 2H), 6,93 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 9,15 (s, 1H)

Derivados del intermedio 18**Ejemplo 47: acido 1-[4-amino-5-bromo-6-(prop-2-inilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilico**

Se obtuvo el 1-[4-amino-5-bromo-6-(prop-2-amilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo utilizando el procedimiento descrito para el ejemplo 1, pero empezando de 1-(4-amino-5-bromo-6-cloropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (intermedio 18) y propargilamina. El éster se hidrolizó con hidróxido de sodio 1 M (10 eq.). La sal de sodio resultante se extrajo tres veces con 10 ml de DCM para eliminar impurezas orgánicas. La fase acuosa se acidificó con HCl 4 M, el precipitado se filtró, se lavó varias veces con agua fría y se secó.

HPLC-MS: Rt 1,313 m/z 337,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3,04 (s, 1H), 4,16 (d, 2H), 6,96 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 12,71 (s, 1H)

Los siguientes ácidos de los ejemplos 48 y 52 se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 47**, pero empezando de los ésteres correspondientes:

Ejemplo 48: ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

HPLC-MS: Rt 1,660 m/z 329,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,13 (t, 3H), 3,43 (m, 2H), 6,81 (s, 2H), 6,85 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,69 (s, 1H)

Ejemplo 49: ácido 1-[4-[(4-metiltiazol-5-il)metilamino]-6-amino-5-bromopirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

HPLC-MS: Rt 1,815 m/z 410,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2,44 (s, 3H), 4,72 (d, 2H), 6,95 (s, 2H), 7,58 (t, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 12,71 (s, 1H)

Ejemplo 50: ácido 1-[4-(2-metoxietilamino)-6-amino-5-bromopirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

HPLC-MS: Rt 1,652 m/z 357,0 (MH⁺)

Ejemplo 51: ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(ciclopropilmetilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

HPLC-MS: Rt 2,240 m/z 355,0 (MH⁺)

Ejemplo 52: ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico

HPLC-MS: Rt 2,180 m/z 343,0 (MH⁺)

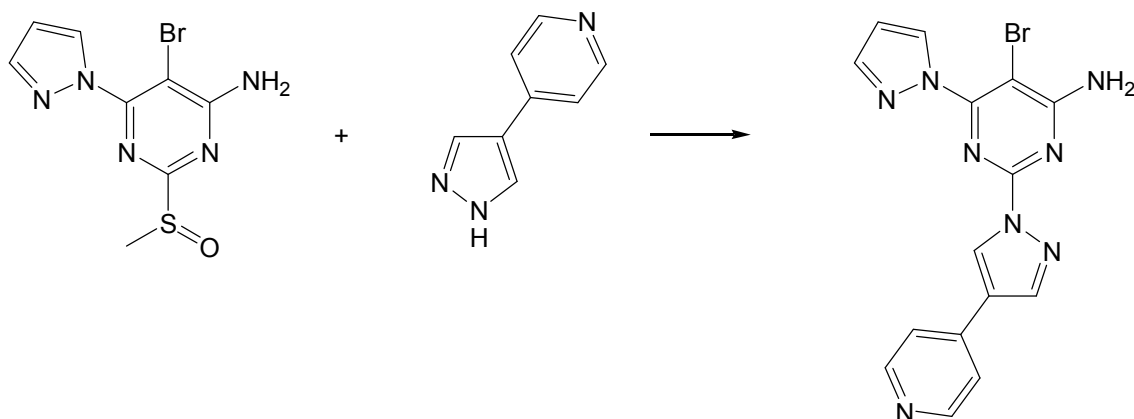
Ejemplo 53: {1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il}(morfolino)metanona

Una mezcla de 50 mg (0,15 mmol) de ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico (**ejemplo 48**), 15 µl (0,17 mmol) de morfolina, 32 µl (0,23 mmol) de trietilamina y 64 mg (0,17 mmol) de HATU en 1 ml de acetonitrilo se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua fría y se secó. Se obtuvieron 39 mg (64,4%) de un sólido blanco.

HPLC-MS: Rt 2,787 m/z 398,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,13 (t, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,60 (s, 8H), 6,78 (s, 2H), 6,82 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,64 (s, 1H)

Derivados del intermedio 25



Ejemplo 54: 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina

5 Una mezcla de 0,1 g (0,33 mmol) de 5-bromo-2-(metilsulfinil)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina (**intermedio 25**), 0,05 g (0,33 mmol) de 4-(1H-pirazol-4-il)piridina y 0,06 g (0,2 mmol) de Cs_2CO_3 en 0,5 ml de DMSO se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de la reacción se echó en 20 ml de agua fría. El precipitado blanco formado se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó. Se obtuvieron 0,082 g (64,4%) de un sólido blanco.

10 HPLC-MS: Rt 2,899 m/z 384,0 (MH^+)
 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,62 (t, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,57 (d, 2H), 8,66 (d, 1H), 9,26 (s, 1H).

15 Los compuestos de los ejemplos del 55 al 59 se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito para el **ejemplo 54** pero empezando de 5-bromo-2-(metilsulfinil)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina (**Intermedio 25**) y los pirazoles o aminas correspondientes:

Ejemplo 55: 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina

20 HPLC-MS: Rt 3,207 m/z 385,0 (MH^+)
 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,61 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,87 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,13 (s, 1H).

Ejemplo 56: 5-bromo-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina

25 HPLC-MS: Rt 2,919 m/z 384,0 (MH^+)
 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,62 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,62 (m, 2H), 9,20 (s, 1H), 9,29 (s, 1H).

Ejemplo 57: 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4-amina

30 HPLC-MS: Rt 2,316 m/z 308,9 (MH^+)
 ^1H -RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 6,60 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 9,28 (s, 1H).

Ejemplo 58: 2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina

40 HPLC-MS: Rt 3,640 m/z 358,0 (MH^+).

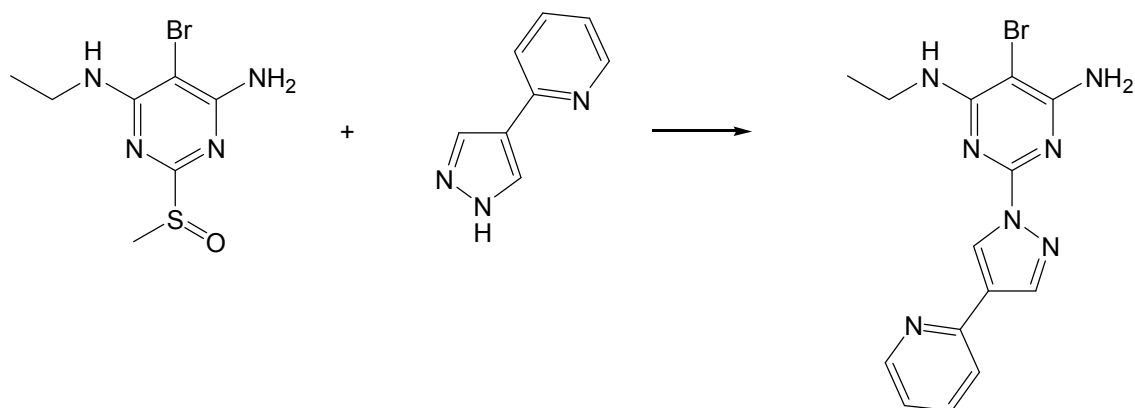
Ejemplo 59: 5-bromo-2-(1H-indol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina

HPLC-MS: Rt 3,679 m/z 356,0 (MH^+).

45 Derivados del intermedio 24

Los ejemplos del 60 al 62 se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito para el **ejemplo 54** pero empezando de 5-bromo- N^4 -etil-2-(metilsulfinil)pirimidina-4,6-diamina (**intermedio 24**) y los pirazoles correspondientes:

50



Ejemplo 60: 5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

- 5 HPLC-MS: Rt 3,440 m/z 360,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (t, 3H), 3,48 (m, 2H), 6,76 (s, 2H), 6,78 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,96 (s, 1H).

Ejemplo 61: 5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

- 10 HPLC-MS: Rt 2,924 m/z 363,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (t, 3H), 3,48 (m, 2H), 6,83 (m, 3H), 7,94 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,14 (s, 1H).

Ejemplo 62: 5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

- 15 HPLC-MS: Rt 4,308 m/z 410,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,18 (t, 3H), 3,51 (m, 2H), 6,79 (m, 3H), 7,54 (t, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,15 (s, 1H).

20 **Derivados del intermedio 26**

- Los ejemplos del 63 al 65 se sintetizaron utilizando el procedimiento descrito para el **ejemplo 54** pero empezando de 5-cloro-N⁴-etil-2-(metilsulfinil)pirimidina-4,6-diamina (**intermedio 26**) y los pirazoles correspondientes:

Ejemplo 63: 5-cloro-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

- 30 HPLC-MS: Rt 3,351 m/z 316,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (t, 3H), 3,47 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,94 (t, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,95 (s, 1H).

Ejemplo 64: 5-cloro-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

- 35 HPLC-MS: Rt 3,964 m/z 289,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = ,20 (t, 3H), 3,51 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,69 (d, 1H).

Ejemplo 65: 5-cloro-N⁴-etil-2-(5-fluoro-1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

- 40 HPLC-MS: Rt 4,142 m/z 307,0 (MH⁺)
¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,18 (t, 3H), 3,49 (m, 2H), 6,91 (s, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,71 (m, 1H).

45 **Derivados del intermedio 33**

Ejemplo 66: 5-bromo-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina

- 50 Una mezcla de 0,1 g (0,28 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(1H-indazol-1-il)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina (**intermedio 33**), 1 ml (exceso) de etilamina al 70% en agua y 0,065 g (0,2 mmol) de Cs₂CO₃ en 3 ml de acetonitrilo se agitó a 80°C durante 8 horas. La mezcla de la reacción se echó en 20 ml de agua fría. El

precipitado blanco formado se filtró, se lavó varias veces con agua y se secó. Se obtuvieron 0,064 g (62,3%) de un sólido blanco.

HPLC-MS: Rt 4,508 m/z 373,0 (MH⁺).

5

Ejemplo 67: 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 4,885 m/z 397,0 (MH⁺).

10 **Ejemplo 68:** 5-bromo-N⁴-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 4,366 m/z 428,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,72 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 3,08 (s, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,24 (m, 3H), 6,40 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,29 t, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,71 (d, 1H).

15

Ejemplo 69: N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 4,927 m/z 474,1 (MH⁺).

20

Derivados del intermedio 34

Los ejemplos 70 a 73 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el **ejemplo 66** pero empezando de 5-bromo-6-cloro-N-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-4-amina (**intermedio 34**), y las correspondientes aminas

25

Ejemplo 70: 5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 4,018 m/z 398,0 (MH⁺)

30

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,16 (t, 3H), 3,05 (s, 1H), 3,49 (q, 2H), 4,22 (d, 2H), 6,85 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 71: 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

35

HPLC-MS: Rt 4,369 m/z 426,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,32 (m, 2H), 0,41 (m, 2H), 1,14 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 3,32 (t, 2H), 4,23 (d, 2H), 6,90 (t, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,05 (s, 1H).

40 **Ejemplo 72:** 5-bromo-N⁴-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 3,795 m/z 456,0 (MH⁺)

45

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,68 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 3,42 (t, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 9,04 (s, 1H).

Ejemplo 73: N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

50

HPLC-MS: Rt 4,123 m/z 501,1 (MH⁺).

Derivados del intermedio 35

55 Los ejemplos 74 a 77 se sintetizaron usando el procedimiento descrito para el **ejemplo 66** pero empezando de 5-bromo-6-cloro-N-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidin-4-amina (**intermedio 35**) y las correspondientes aminas:

Ejemplo 74: 5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

60

HPLC-MS: Rt 3,528 m/z 399,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,15 (m, 2H), 3,05 (s, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,23 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,24 (s, 1H).

65 **Ejemplo 75:** 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-N⁶-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 4,176 m/z 417,0 (MH⁺)

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,30 (m, 2H), 0,40 (m, 2H), 1,12 (m, 1H), 1,15 (t, 3H), 3,31 (t, 2H), 3,49 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,18 (s, 1H).

5

Ejemplo 76: 5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: Rt 3,589 m/z 445,1 (MH⁺)

10 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,15 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,17 (s, 1H).

Ejemplo 77: N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

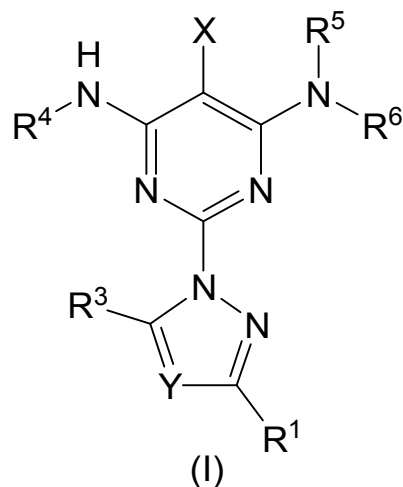
15

HPLC-MS: Rt 3,822 m/z 493,1 (MH⁺).

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,20 (t, 3H), 3,56 (m, 2H), 4,82 (d, 2H), 6,89 (t, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,79 (d, 1H), 9,13 (d, 1H), 9,24 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



5

en el que:

- R¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, cicloalquilo y alquilo de tres o cuatro átomos de carbono, lineal o ramificado
- Y se selecciona del grupo que consiste en C-R² y un átomo de nitrógeno;
- R² se selecciona del grupo que consiste en:

10

- a) un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), alquiltio (C₁-C₈), amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo y alcocarbonilo.

15

- b) un grupo alcocarbonil de fórmula (-CO(R⁷)), donde R⁷ representa un grupo hidroxilo o un grupo [-N(R⁸)(R⁹)];

20

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en átomo de hidrógeno, cicloalquilo, y alquilo de tres o cuatro átomos de carbono, lineal o ramificado y opcionalmente sustituido por halógeno o un grupo arilo o heterocíclico; o R⁸ y R⁹ forman, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo saturado de cinco o seis miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo (C₁-C₈);

25

- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, grupo cicloalquilo y un grupo alquilo (C₁-C₈), lineal o ramificado opcionalmente sustituido por átomos de halógeno;

o R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a que están unidos, un anillo arilo o heteroarilo de seis miembros, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), alquiltio (C₁-C₈), amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo y alcocarbonilo;

30

- X se selecciona entre el grupo que consiste en átomo de halógeno o grupo ciano;

- R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

35

- a) átomo de hidrógeno
- b) un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo que tiene un máximo de cinco átomos de carbono, lineal o ramificado sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos metoxi, o grupo heteroarilo, dicho grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con átomos de halógeno o grupos alquilo (C₁-C₈);
- c) un grupo alilo o propargilo opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₈), alquiltio (C₁-C₈), amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo y alcocarbonilo; y
- d) un grupo tetrahidropirranilo

40

o R⁵ y R⁶ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo pirazol o triazol opcionalmente sustituido por átomos de halógeno

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

45

2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R¹, R³ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo e Y representa un átomo de nitrógeno.

4. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo opcionalmente sustituidos por un grupo metoxi o un grupo heteroarilo que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo (C_1-C_8).
5. Un compuesto según la reivindicación 4 en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo, todos ellos están opcionalmente sustituidos por un grupo metoxi o un grupo heteroarilo de cinco miembros, que a su vez está opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.
6. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en grupos alilo, propargilo y tetrahidropiranilo todos ellos están opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo, lineal o ramificado, que tienen un máximo de 3 átomos de carbono.
7. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R^1 , R^3 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción $C-R^2$ y R^2 representa un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por átomos de halógeno.
8. Un compuesto según la reivindicación 7 en el que R^2 se selecciona de piridina, quinolina, pirimidina o pirazina, que están opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno.
9. Un compuesto según la reivindicación 8 en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo, todos ellos están opcionalmente sustituidos con un grupo metoxi o con un grupo heteroarilo que a su vez está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo (C_1-C_8).
10. Un compuesto según la reivindicación 8 en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo, opcionalmente sustituidos por un grupo metoxi o por un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.
11. Un compuesto según la reivindicación 8 en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en grupos alilo, propargilo y tetrahidropiranilo opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno.
12. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R^1 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo de carbono y R^2 y R^3 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos.
13. Un compuesto según la reivindicación 12 en el que R^2 y R^3 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, anillos de fenilo o piridina opcionalmente sustituidos por átomos de halógeno.
14. Un compuesto según la reivindicación 13 en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo metoxi o un grupo heteroarilo que a su vez está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo (C_1-C_8).
15. Un compuesto según la reivindicación 14 en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo, opcionalmente sustituidos por un grupo metoxi o por un grupo heteroarilo de cinco miembros opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.
16. Un compuesto según la reivindicación 13 en el que R^6 se selecciona del grupo que consiste en alilo, propargilo y tetrahidropiranilo opcionalmente sustituidos.
17. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R^1 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa una fracción $C-R^2$, R^2 y R^3 forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo o piridina y R^6 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo opcionalmente sustituido por un anillo de tiazol, que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.
18. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R^1 , R^3 y R^5 representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo nitrógeno, y R^6 se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo, propargilo y ciclopropilmetilo opcionalmente sustituido por un anillo de tiazol que a su vez está opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo.
19. Un compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
 5-bromo- N^4 -(ciclopropilmetil)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo- N^4 -etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)- N^4 -(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina

- 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
N⁴-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(1-metil-1H-pirazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(2-metoxietil)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-etilpirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(prop-2-inilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
ácido 1-[4-[(4-metiltiazol-5-il)metilamino]-6-amino-5-bromopirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
{1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il}(morfolino)metanona
5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina
5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina
5-bromo-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4-amina
ácido 1-[4-(2-metoxietilamino)-6-amino-5-bromopiridin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
ácido 1-[4-(amino-5-bromo-6-(ciclopropilmetilamino)pirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxílico
ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(isopropilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-cloro-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-cloro-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-cloro-N⁴-etil-2-(5-fluoro-1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-N⁶-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina.

- 10
20. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15
21. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para uso en el tratamiento de una enfermedad o estado patológico susceptible de mejora por inhibición de fosfodiesterasa 10, en donde la enfermedad o estado patológico susceptible de mejora por inhibición de fosfodiesterasa 10 se selecciona del grupo que consiste en enfermedades y estados patológicos del sistema nervioso central tal como esquizofrenia, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, y depresión, y trastornos respiratorios tal como hipertensión pulmonar, asma y EPOC.
- 20
22. Un producto de combinación que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y al menos otro fármaco, dicho fármaco se selecciona de fármacos que son útiles para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tal como esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y depresión y trastornos respiratorios tal como hipertensión pulmonar, asma y EPOC.
- 25

