

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 901**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/14** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61P 11/06** (2006.01)  
**A61P 17/00** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 239/50** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2013 PCT/CN2013/070469**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO13107333**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2013 E 13738361 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2805947**

54 Título: **Derivados de piperazinil pirimidinas, método de preparación y su uso**

30 Prioridad:

**16.01.2012 CN 201210011263**

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

**05.07.2017**

73 Titular/es:

**INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND  
TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL  
SCIENCES P.L.A. CHINA (50.0%)  
No. 27, Taiping Road Haidian District  
Beijing 100-850, CN y  
PEKING UNIVERSITY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**LI, SONG; WANG, YING;  
XIAO, JUNHAI; MA, DALONG;  
GONG, HONGWEI; QI, HUI;  
WANG, LILI; LING, XIAOMEI;  
ZHENG, ZHIBING; ZHANG, YANG;  
ZHONG, WU; LI, MEINA;  
XIE, YUNDE; XU, ENQUAN;  
LI, XINGZHOU; MA, JING;  
ZHAO, GUOMING; ZHOU, XINBO;  
WANG, XIAOKUI y  
LIU, HONGYING**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 621 901 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de piperazinil pirimidinas, método de preparación y su uso

**CAMPO TÉCNICO**

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperazinil pirimidinas capaces de antagonizar el receptor 4 de quimiocinas humano (en lo sucesivo denominado hCCR<sub>4</sub>), al método para preparar los compuestos, a las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, y al uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos mediados por hCCR<sub>4</sub>.

**TÉCNICA ANTECEDENTE**

10 El CCR<sub>4</sub> (receptor 4 de quimiocinas) fue descubierto por primera vez en 1995 por Christine A. Power et al (Christine A.P. et al, J. Biol. Chem., 1995, 270 (8):19495-19500), que es uno de los miembros en la familia de receptores de quimiocinas (CCR), y es un receptor acoplado a proteínas G, caracterizado por siete dominios transmembranales. Tiene dos ligandos específicos de origen natural: MDC (quimiocina derivada de macrófagos) y TARC (quimiocina expresada en el timo y regulada por activación) (Sadatoshi Maeda et al, Veterinary Immunology and Immunopathology 2002 (90): 145-154). El factor 1 similar a quimiocinas (factor 1 similar a quimiocinas, CKLF1)

15 descubierto recientemente es también uno de sus ligandos (Han W.L. et al, Biochem. J., 2001, 357 (Pt1): 127-135).

El CCR<sub>4</sub> se puede expresar en leucocitos de sangre periférica, en timocitos, basófilos, monocitos, macrófagos, plaquetas, células NK activadas por IL, bazo y cerebro, y puede desempeñar un papel importante en diversas enfermedades. Por ejemplo, cuando se produce la dermatitis alérgica (AD) humana, el CCR<sub>4</sub> expresado por células T CD4+ tiene una expresión incrementada en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs), y también

20 aumenta de forma correspondiente el nivel de TARC en el suero. Esto muestra que la respuesta quimiotáctica de CCR<sub>4</sub> expresado en células es inducida por TARC, y, cuando se produce la dermatitis alérgica humana, las células Th2 migran selectivamente a la piel dañada. Los fármacos útiles para el tratamiento de dermatitis alérgica incluyen principalmente antihistaminas, broncodilatadores, pero solo pueden mejorar los síntomas, mientras que no tienen ningún efecto sobre el desarrollo de la enfermedad. Además, los corticosteroides también tienen un cierto efecto

25 para la dermatitis alérgica, pero existe un riesgo de seguridad potencial. Existen estudios para mostrar que el antagonismo de MDC o TARC puede reducir la acumulación de células T en sitios inflamatorios, y los antagonistas de CCR<sub>4</sub> pueden ser muy eficaces para el tratamiento de dermatitis alérgica.

La expresión de CCR<sub>4</sub> está incrementada cuando se produce artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, etc. Mediante CCR<sub>4</sub>, también es posible hacer que MDC y TARC activen las plaquetas, lo que sugiere que CCR<sub>4</sub> puede desempeñar un papel importante en la activación de plaquetas y en las enfermedades trombóticas asociadas con ella. El CCR<sub>4</sub> también se puede acoplar indirectamente al VIH-1, y mientras tanto también es un correceptor del VIH-2.

30

Además, CCR<sub>4</sub> también está estrechamente relacionado con enfermedades pulmonares tales como neumonía obstructiva crónica, bronquitis crónica y asma. CCR<sub>4</sub> se puede expresar de forma restrictiva en células implicadas en la reacción asmática, y se considera una buena diana para el tratamiento del asma. Actualmente, los antagonistas de receptores de quimiocinas útiles para el tratamiento de asma que han entrado en la fase clínica I incluyen antagonistas de los receptores CXCR<sub>2</sub>, CXCR<sub>4</sub>, CCR<sub>1</sub> y CCR<sub>5</sub>, pero ningún antagonista del receptor CCR<sub>4</sub>. Por lo tanto, el desarrollo de antagonistas del receptor CCR<sub>4</sub> tiene buenas perspectivas.

35

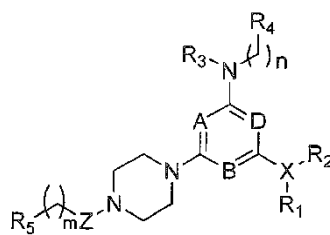
**CONTENIDOS DE LA INVENCION****40 SUMARIO DE LA INVENCION**

El objeto de la presente invención es buscar y desarrollar compuestos moleculares pequeños como antagonistas del receptor CCR<sub>4</sub>, útiles para el tratamiento de asma, dermatitis alérgica y enfermedades, factores de riesgo o afecciones relacionados con CCR<sub>4</sub>.

Los presentes inventores han encontrado que los compuestos de fórmula I son eficaces antagonizando el receptor CCR<sub>4</sub>.

45

En consecuencia, en el primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I,



I

en la que:

dos cualquiera de A, B y D son N y el otro es CH, preferiblemente, A y B son N y D es CH;

Z se selecciona del grupo que consiste en  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{O})-$  y  $-\text{S}(\text{O})_2-$ ;

5 X es halógeno o N, con la condición de que cuando X es halógeno,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  en la fórmula I están ausentes;

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de C1-C6 lineal o ramificado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S; o

10  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$ , junto con N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S;

$\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, arilo condensado o heteroarilo condensado que contiene 5 a 10 átomos; en los que dicho arilo, heteroarilo, arilo condensado o heteroarilo condensado está opcional e independientemente mono-, di- o poli-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo y nitro;

15  $\text{R}_5$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de C1-C6 lineal o ramificado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, grupo cicloalquilo que contiene de 4 a 8, preferiblemente de 5 a 8, más preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros, preferiblemente de 5 a 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S;

$m$  y  $n$  son cada uno independientemente 0, 1 o 2;

o un estereoisómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I según la presente invención, o un estereoisómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que A y B son N y D es CH.

En una realización del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I según la presente invención, o un estereoisómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Z es  $-\text{C}(\text{O})-$ .

30 En una realización del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I según la presente invención, o un estereoisómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es N.

En una realización del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I según la presente invención, o un estereoisómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $\text{R}_3$  es H.

35 En una realización del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I según la presente invención, o un estereoisómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $n$  es 1.

40 En una realización del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I según la presente invención, o un estereoisómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que  $\text{R}_4$  es fenilo opcional e independientemente mono-, di- o poli-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo y nitro.

En una realización del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I según la presente invención, o un estereoisómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que m es 0.

5 En una realización del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I según la presente invención, o un estereoisómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de C1-C6 lineal o ramificado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, grupo cicloalquilo que contiene 5 o 6 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S.

10 En una realización del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I según la presente invención, en el que el arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indenilo, fluorenilo y acenaftilenilo, preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en fenilo y naftilo, más preferiblemente se selecciona de fenilo.

15 En una realización del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I según la presente invención, en el que el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en: piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, benzofuranilo, carbazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo, preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirrolilo y pirazolilo, más preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en piridilo y pirrolilo, y más preferiblemente se selecciona de piridilo.

20 En una realización del primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I según la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

1-{4-[4-[(2,4-diclorobencil)amino]-6-[(2,2-dimetoxietil)metilamino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}propanona;

25 1-{4-[4-[(2,4-diclorobencil)amino]-6-[(2,2-dimetoxietil)metilamino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-2-metilpropanona;

1-{4-[4-[(2,4-diclorobencil)amino]-6-[(2,2-dimetoxietil)metilamino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-metilthiopropionato;

1-{4-[4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il}propanona;

1-{4-[4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-2-metilpropanona;

30 1-{4-[4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-metilthiopropionato;

{4-[4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il}ciclohexilmetanona;

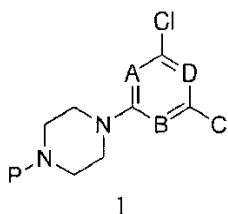
(R)-{4-[4-cloro-6-[(2,4-diclorobencil)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}(piperidin-2-il)metanona; y

(R)-{4-[4-cloro-6-[(2,4-diclorobencil)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}(tiomorpholin-3-il)metanona.

35 En el segundo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según el primer aspecto de la presente invención, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos relacionados con CCR<sub>4</sub>.

En el tercer aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula I según el primer aspecto de la presente invención, comprendiendo el método las etapas de:

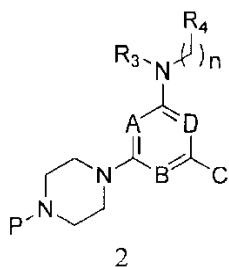
40 1) hacer reaccionar 2,4,6-tricloropirimidina con piperazina monoprotectada en presencia de un agente de unión a ácidos, para dar un compuesto de fórmula 1,



en la que A, B y D son como se definen anteriormente en la fórmula I, P es un grupo protector de nitrógeno;

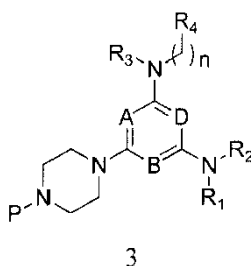
2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 con una amina sustituida con R<sub>3</sub> y con -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub> en

presencia de un agente de unión a ácidos, para dar un compuesto de fórmula 2,



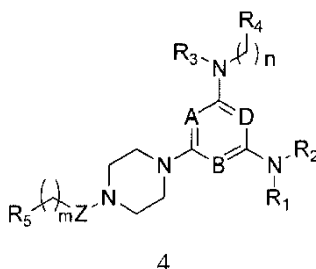
en la que A, B, D, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y n son como se definen anteriormente en la fórmula I, P es un grupo protector de nitrógeno;

- 5) 3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2 con una amina sustituida con R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en presencia de un agente de unión a ácidos, para dar un compuesto de fórmula 3,



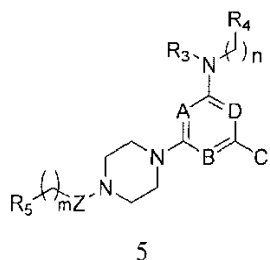
en la que A, B, D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y n son como se definen anteriormente en la fórmula I, P es un grupo protector de nitrógeno;

- 10) 4) eliminar el grupo protector P del compuesto de fórmula 3, y entonces hacerlo reaccionar con ácido carboxílico, haluro de acilo, cloruro de sulfonilo o hidrocarburo halogenado sustituido con R<sub>5</sub>, para dar un compuesto de fórmula 4,



en la que A, B, D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, n y m son como se definen anteriormente en la fórmula I; o

- 15) 5) cuando X es halógeno, el compuesto de fórmula I se prepara según la siguiente ruta de reacción: eliminando el grupo protector P del compuesto de fórmula 2, y haciéndolo reaccionar con ácido carboxílico, haluro de acilo, cloruro de sulfonilo o hidrocarburo halogenado sustituido con R<sub>5</sub>, para dar un compuesto de fórmula 5,



- 20) en la que A, B, D, Z, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, n y m son como se definen anteriormente en la fórmula I.

En el cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del

mismo, según el primer aspecto de la invención, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I, un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de enfermedad o trastorno relacionado con CCR<sub>4</sub>.

10 La enfermedad o trastorno relacionado con CCR<sub>4</sub> según la presente invención incluye, pero no se limita a, enfermedades autoinmunitarias, inflamación alérgica, enfermedades tromboticas, dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma, dermatitis alérgica, artritis reumática, artritis reumatoide y lupus. Específicamente, la enfermedad o trastorno relacionado con CCR<sub>4</sub> según la presente invención es rinitis alérgica, asma, dermatitis alérgica, artritis reumática o artritis reumatoide.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

15 Tal como se usa aquí, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado, saturado, que tiene 1-20 átomos de carbono (es decir, alquilo de C<sub>1-20</sub>). En algunas realizaciones, el alquilo tiene 1-10 átomos de carbono (es decir, alquilo de C<sub>1-10</sub>), preferiblemente 1-6 átomos de carbono (es decir, alquilo de C<sub>1-6</sub>), 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo de C<sub>1-4</sub>) o 1-3 átomos de carbono (es decir, alquilo de C<sub>1-3</sub>). Ejemplos de "alquilo" incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, y similares.

20 Como se usa aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico que tiene 3-12 átomos de carbono, preferiblemente 3-8 átomos de carbono, más preferiblemente 5-6 átomos de carbono, y que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados o un sistema anular en puente. Como ejemplos, tal cicloalquilo puede incluir: estructuras de un solo anillo, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, 1-metil-ciclopropilo, 2-metil-ciclopentilo, 2-metilciclooctilo y similares; y estructuras policíclicas, tales como adamantilo y similares.

25 Como se usa aquí, el término "heterocicloalquilo" se refiere a cicloalquilo como se define anteriormente del cual uno o más átomos de carbono están independientemente reemplazados por heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, y similares.

30 Como se usa aquí, el término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene 5-18 átomos de carbono y que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados. El arilo tiene preferiblemente 5-10, 5-8 o 5-6 o 6 átomos de carbono. Ejemplos del "arilo" incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indenilo, fluorenilo y acenaftilenilo, el cual puede estar opcionalmente mono- o poli-sustituido.

35 Como se usa aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un grupo anular heteroaromático que tiene 5-18, preferiblemente 5-14, más preferiblemente 5-10 miembros, incluyendo anillos heteroaromáticos monocíclicos y anillos heteroaromáticos policíclicos, en el que el anillo aromático monocíclico está condensado con uno o más anillos aromáticos adicionales. Heteroarilo tiene uno o más heteroátomos anulares seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Como se usa aquí, el término "heteroarilo" incluye también grupos en los que el anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos (anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos), en los que el grupo o punto enlazante está situado en el anillo aromático. Ejemplos de "heteroarilo" incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, benzofuranilo, bencimidazolilo, carbazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, fenotiazinilo, fenoxazolilo, y similares, que pueden estar opcionalmente mono- o poli-sustituidos.

40 Como se usa aquí, la expresión "arilo condensado" tiene su significado general como es bien conocido en la técnica, que forma un resto radicálico en el compuesto de fórmula I, e incluye generalmente, pero no se limita a, los ejemplos de arilo condensado enunciados aquí.

45 Como se usa aquí, la expresión "heteroarilo condensado" tiene su significado general como es bien conocido en la técnica, que forma un resto radicálico en el compuesto de fórmula I, e incluye generalmente, pero no se limita a, los ejemplos de heteroarilo condensado enunciados aquí.

Como se usa aquí, el término "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo o yodo. Preferiblemente, halo es fluoro o cloro, más preferiblemente cloro. Como se usa aquí, el término "halógeno" también puede incluir su forma isotópica.

50 Como se usa aquí, los grupos representados por los siguientes términos tienen sus significados generales como son bien conocidos en la técnica: nitrilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, nitro, carboxialquilo, alcocarbonilo, alcocarbonilalquilo, acilo, carboxamidoalquilo, alquilo, cicloalquilo, alquilitio, alquilsulfino, alquilsulfonilo, sulfamoilo, amidino, ciano, amino, amido, alquilamino, dialquilamino, alquilaminoalquilo.

55 Como se usa aquí, la frase "heteroalquilo lineal o ramificado de C1-C6 que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S" tiene su significado general como es bien conocido en la técnica, y además, aquí se puede referir en particular al alquilo lineal o ramificado, cuyo átomo de

carbono se sustituye por O, N o S.

Como se usa aquí, la frase “heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S” tiene su significado general como es bien conocido en la técnica, y además, aquí se puede referir en particular al heterocicloalquilo, cuyo átomo de carbono en el anillo se sustituye por O, N o S.

Como se usa aquí, los términos “racemato” y “enantiómeros” tienen sus significados generales como es bien conocido en la técnica.

Como se usa aquí, las expresiones “grupo protector” y “grupo de protección” se pueden usar de forma intercambiable, y se refieren a un reactivo que se usa para bloquear temporalmente uno o más grupos funcionales deseados en un compuesto que tiene una pluralidad de sitios de reacción. En algunas realizaciones, el grupo protector tiene uno o más, o preferiblemente todas las características siguientes: a) se añade selectivamente con buen rendimiento al grupo funcional para dar un sustrato protegido; b) el sustrato protegido es estable a la reacción o reacciones que se producen en uno o más sitios de reacción adicionales; y c) se elimina selectivamente con buen rendimiento mediante un reactivo que no ataca al grupo funcional desprotegido regenerado. Como apreciará una persona experta en la técnica, en algunos casos, el reactivo no ataca otros grupos reactivos en el compuesto. En otros casos, el reactivo también puede reaccionar con otros grupos reactivos en el compuesto. Los ejemplos de grupos protectores se describen con detalle en Greene, T.W., Wuts, P.G., “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3ª Edición, John Wiley & Sons, Nueva York: 1999 (y otras ediciones del libro). Como se usa aquí, la expresión “grupo protector de nitrógeno” se refiere a un reactivo que se usa para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto polifuncional. Los grupos protectores de nitrógeno preferidos también tienen características típicas de los grupos protectores mencionados anteriormente, y algunos grupos protectores de nitrógeno típicos también se describen con detalle en Greene, T.W., Wuts, P.G.’s “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3ª Edición, John Wiley & Sons, New York: 1999, Capítulo 7.

Como se usa aquí, la expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere generalmente a una forma que está farmacéutica o medicamento disponible, o si no está farmacéutica o medicamento disponible de forma directa, puede estar disponible como un intermedio de producto farmacéutico o médico, y entonces se elimina mediante cualquier método adecuado antes de la aplicación final en sustancia farmacéutica o médica. Por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable incluye no solo sales farmacéuticamente aceptables que se pueden usar clínicamente, sino también aquellas que no se pueden usar clínicamente de forma directa, pero que se pueden usar en la preparación del compuesto de la presente invención y después se pueden eliminar en el procedimiento subsiguiente.

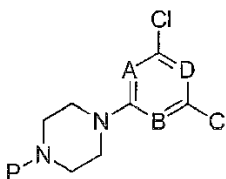
Como se usa aquí, la expresión “vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable” significa adyuvantes farmacéuticos usados habitualmente en el campo de la industria de la preparación, por ejemplo los enumerados en Luo Mingsheng et al, “Encyclopedia of Pharmaceutical Adjuvants”, Science and Technology Press, Sichuan, 1995.

Como se usa aquí, el término “isómero” incluye todos los posibles isómeros (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros conformacionales, epímeros y rotámeros) del compuesto de fórmula I de la presente invención. Por ejemplo, las configuraciones R y S respectiva de centros asimétricos, los isómeros de dobles enlaces (Z) y (E), y los isómeros conformacionales (Z) y (E) están incluidos en la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de no solvato y de solvato, incluyendo forma hidratada, por ejemplo hemihidrato. En general, para el objeto de la presente invención, forma de solvato con disolvente farmacéuticamente aceptable tal como agua y etanol es equivalente a forma de no solvato.

Según la presente invención, el compuesto de fórmula I y una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo se pueden preparar usando el siguiente método ejemplar típico, comprendiendo el método las etapas de:

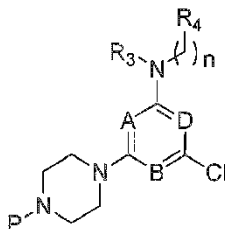
1) A temperatura ambiente, se añade gota a gota una disolución de piperazina monoprotectida y un agente de unión a ácidos, tal como N,N-diisopropiletilamina en diclorometano, a una disolución de 2,4,6-tricloropirimidina en diclorometano, y se agita durante dos horas. Después, las sales orgánicas se eliminan por lavado con agua y salmuera saturada respectivamente. El producto de reacción se somete a separación y purificación a través de una cromatografía en columna sobre gel de sílice, con éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente, para dar un compuesto de fórmula 1,



1

en la que A, B y D son como se definen anteriormente en la fórmula I, P es un grupo protector de nitrógeno;

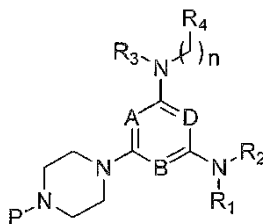
2) El compuesto de fórmula 1, una amina sustituida con R<sub>3</sub> y con -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub>, y un agente de unión a ácidos, tal como N,N-diisopropiletilamina, se disuelven en NMP, se calientan hasta 90°C, y se agitan toda la noche. Después, el producto de reacción se diluye 5 veces con acetato de etilo, se lava 6 veces con agua, se lava 3 veces con salmuera saturada, y entonces se somete a separación y purificación a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice, con éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente, para dar un compuesto de fórmula 2,



2

en la que A, B, D, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y n son como se definen anteriormente en la fórmula I, P es un grupo protector de nitrógeno;

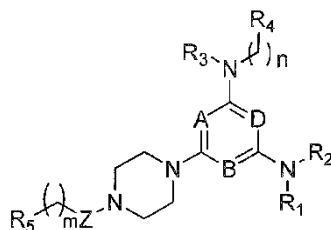
3) El compuesto de fórmula 2 se mezcla con 15 veces de una amina sustituida con R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, amina la cual actúa tanto como agente reaccionante y como agente de unión a ácidos, y se pone a reflujo durante 24 horas. Después, el producto de reacción se diluye 5 veces con acetato de etilo, se lava 6 veces con agua, se lava 3 veces con salmuera saturada, y entonces se somete a separación y purificación a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice, con éter de petróleo/acetato de etilo como eluyente, para dar un compuesto de fórmula 3,



3

en la que A, B, D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y n son como se definen anteriormente en la fórmula I, P es un grupo protector de nitrógeno;

4) Se mezclan volúmenes iguales de etanol y disolución acuosa al 10% de hidróxido sódico, en los que se disuelve el compuesto de fórmula 3, y entonces se agita a reflujo durante 24 horas. Tras eliminar el grupo protector P, el producto resultante se hace reaccionar con ácido carboxílico, haluro de acilo, cloruro de sulfonilo o hidrocarburo halogenado sustituido con R<sub>5</sub>, para dar un compuesto de fórmula 4,

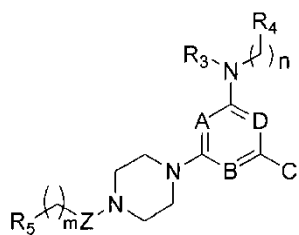


4

en la que A, B, D, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, n y m son como se definen anteriormente en la fórmula I;

5) Cuando X es halógeno, el compuesto de fórmula I se prepara según la siguiente ruta de reacción: se mezclan volúmenes iguales de etanol y disolución acuosa al 10% de hidróxido sódico, en los que se disuelve el compuesto de fórmula 2, y entonces se agita a reflujo durante 24 horas. Tras eliminar el grupo protector P, el producto resultante se hace reaccionar con ácido carboxílico, haluro de acilo, cloruro de sulfonilo o hidrocarburo halogenado sustituido con R<sub>5</sub>, para dar un compuesto de fórmula 5,





5

en la que A, B, D, Z, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, n y m son como se definen anteriormente en la fórmula I.

La persona experta en la técnica debería reconocer que el compuesto de fórmula I de la presente invención también se puede usar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I incluye sales convencionales formadas mediante ácido inorgánico o ácido orgánico o base inorgánica o base orgánica y sales de adición de ácidos de amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables. Ejemplos más específicos de sales de ácidos adecuadas incluyen sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido fumárico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido fórmico, ácido láctico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido pamoico, ácido malónico, ácido hidroximaleico, ácido fenilacético, ácido glutámico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fumárico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido hidroxinaftoico, ácido yodhídrico, ácido málico, ácido esteárico, ácido tánico, y similares. En cuanto a otros ácidos, tal como ácido oxálico, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, se pueden usar para la preparación de sal útil como intermedio, para obtener de ese modo el compuesto de la presente invención y la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos más específicos de sales de bases adecuadas incluyen sales de sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, cinc, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína.

La presente invención también incluye un profármaco del compuesto de fórmula I, profármaco el cual, una vez administrado, puede sufrir conversión química a través de un proceso metabólico para convertirse en un fármaco activo. En general, tal profármaco es un derivado funcional del compuesto de la presente invención, que se convierte fácilmente in vivo en el compuesto de fórmula I requerido. Por ejemplo, en "Design Of Prodrugs", H Bund Saard, Elsevier, 1985, se describen métodos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados.

La presente invención también incluye un metabolito activo del compuesto de fórmula I.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, que se puede usar para el tratamiento in vivo y tiene biocompatibilidad. La composición farmacéutica se puede preparar en diversas formas según diferentes rutas de administración. Los compuestos mencionados en la presente invención también se pueden preparar en diversas sales farmacéuticamente aceptables.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende una dosis eficaz de un compuesto de fórmula I, un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como un hidrato, según la presente invención, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados. El vehículo farmacéuticamente aceptable incluye aquí, pero no se limita a: intercambiador de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteína sérica tal como seroalbúmina humana, agente amortiguador tal como fosfato, glicerina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sal o electrolito tal como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro de cinc, sal de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, cera de abejas, lanolina.

La composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención se puede administrar en cualquiera de los siguientes modos: oralmente, inhalación por pulverización, rectalmente, nasalmente, bucalmente, tópicamente, parenteralmente, tal como inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intraesternal e intracraneal, o mediante la ayuda de un depósito de explante. Entre ellos, se prefiere el modo de administración oral, intraperitoneal o intravenoso.

Cuando se administra oralmente, el compuesto de la presente invención se puede conformar en cualquier forma de preparación oralmente aceptable, incluyendo, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas, disoluciones o suspensiones acuosas, en la que el vehículo usado en comprimidos generalmente incluye lactosa y almidón de maíz, y adicionalmente, también se puede añadir un lubricante tal como estearato de magnesio. El diluyente usado en las cápsulas generalmente incluye lactosa y almidón de maíz seco. La suspensión acuosa se usa generalmente mezclando el ingrediente activo con un emulsionante y agente de suspensión adecuados. Si es necesario, en las

preparaciones orales anteriores, también se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes, agentes saborizantes o agentes colorantes.

5 Cuando se administra tópicamente, especialmente en el caso del tratamiento de una superficie u órgano afectado en el que la aplicación tópica llega fácilmente, tales como los trastornos oculares, dérmicos o nervioso intestinal inferior, el compuesto de la presente invención se puede obtener en diferentes formas de preparación tópicas según las diferentes superficies u órganos afectados, como se describe más abajo:

10 En el caso de la administración ocular tópica, el compuesto de la presente invención se puede formular en forma de preparación de una suspensión o disolución micronizada, en la que el vehículo usado es una disolución salina estéril isotónica de un cierto pH, en la que se puede añadir o no un conservante, tal como alcóxido de cloruro de bencilo. Para la administración ocular, el compuesto también se puede obtener en forma de un ungüento, tal como un ungüento de vaselina.

15 Cuando se administra tópicamente a la piel, el compuesto de la presente invención se puede obtener en forma de preparación de ungüento, loción o crema adecuada, en la que el ingrediente activo se suspende o disuelve en uno o más vehículos. El vehículo que se puede usar en la preparación de ungüento incluye, pero no se limita a: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, polioxipropileno, cera emulsionante y agua; el vehículo que se puede usar en loción o crema incluye, pero no se limita a: aceite mineral, monoestearato de sorbitán, Tween 60, cera de ésteres cetilalquílicos, alcohol hexadecanarílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

20 El compuesto de la presente invención también se puede administrar en forma de preparación inyectable estéril, incluyendo suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril o disolución inyectable estéril, en la que el vehículo y el disolvente usados incluyen agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, también se puede usar como disolvente o medio de suspensión aceite no volátil estéril, por ejemplo mono- o diglicéridos.

25 También se ha de señalar que la dosis y el método de uso del compuesto de la presente invención dependen de muchos factores, incluyendo la edad del paciente, el peso, el género, el estado de salud general, el estado nutricional, la intensidad activa del compuesto, el tiempo de la toma, la velocidad metabólica, la gravedad de la enfermedad y el juicio subjetivo del médico. La dosis preferida está entre 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal/día, más preferiblemente entre 0,01 y 50 mg/kg de peso corporal/día, aún más preferiblemente entre 0,1 y 25 mg/kg de peso corporal/día, y lo más preferible entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal/día. Si se desea, una dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para los fines de administración. Por lo tanto, una composición monodosis puede contener tal dosis o su dosis dividida, para constituir la dosis diaria. La frecuencia con la que el compuesto de fórmula I se administra se puede determinar según la experiencia del médico y diversos factores que incluyen la edad del paciente, el peso, el sexo, el estado de salud general, el tipo y gravedad de la enfermedad, y similar, por ejemplo administrado 1, 2, 3, 4, 5 o más veces por día, o una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez cada semana, una vez cada dos semanas, y similar.

### 35 MODO DE LLEVAR A CABO LA PRESENTE INVENCION

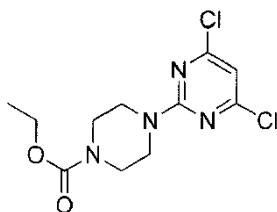
La presente invención se describe además usando intermedios y ejemplos específicos más abajo. Sin embargo, se ha de entender que estos intermedios y ejemplos se usan meramente para describir la presente invención de forma más detallada y específica, y no se deben interpretar para restringir la presente invención de ninguna manera.

40 Los materiales y métodos de ensayo usados en los ensayos se dan como descripción general y/o específica en la presente invención. Aunque en la técnica se conocen muy bien muchos materiales y procedimientos usados para lograr el objeto de la presente invención, se describen aún tan detalladamente como sea posible en la presente invención. Para que esté claro para una persona experta en la técnica, en el siguiente texto, si no se especifica de otro modo, los materiales y procedimientos usados en la presente invención son bien conocidos en la técnica.

45 El punto de fusión del compuesto se mide mediante un aparato de punto de fusión de tipo YRT-3, estando la temperatura sin corregir. El espectro de RMN <sup>1</sup>H se mide mediante un espectrómetro de RMN de tipo Bruker ARX 400. La espectrometría de masas mediante FAB se mide mediante un espectrómetro magnético de alta resolución Zabspect.

### PREPARACION DE INTERMEDIOS

#### Intermedio 1



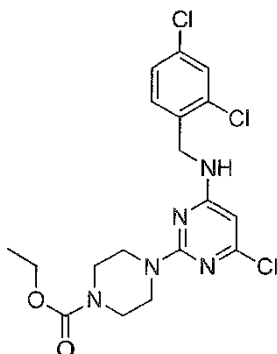
50

## ES 2 621 901 T3

5 A un matraz de fondo redondo de dos bocas de 1000 ml equipado con un termómetro y un embudo de presión constante, se añadieron diclorometano (350 ml) y 2,4,6-tricloropirimidina (20 g, 0,109 moles); al embudo de presión constante se cargó una disolución de 1-etoxicarbonilpiperazina (19 g, 0,120 moles) y N,N-diisopropiletilamina (15,5 g, 0,120 moles) en diclorometano (150 ml), y se añadió lentamente gota a gota mientras se mantiene la temperatura por debajo de 30°C. Tras terminar la adición gota a gota, el sistema se agitó durante 2 horas. Tras terminar la reacción, el producto de la reacción se lavó 3 veces con 200 ml de agua, se lavó 3 veces con 200 ml de salmuera saturada, se concentró, y se separó a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo), para dar 8,0 g de un producto sólido blanco, rendimiento 24,05%.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 6,42 (1H, s), 4,18 (2H, m), 3,65-3,52 (8H, brm), 1,29 (3H, t, *J* = 7,0 Hz, *J* = 7,28 Hz); EI-MS (m/z): 305,1 [M+H]<sup>+</sup>.

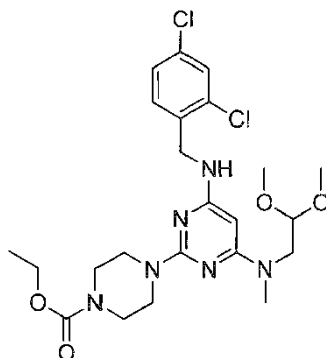
Intermedio 2



15 A un matraz de fondo redondo de dos bocas de 250 ml equipado con un termómetro y un condensador de reflujo, se añadieron Intermedio 1 (8,0 g, 0,026 moles), 2,4-diclorobencilamina (4,75 g, 0,027 moles), N,N-diisopropiletilamina (6,72 g, 0,052 moles) y NMP (80 ml), se mezclaron uniformemente, se calentaron hasta 90°C, y se agitaron durante 12 horas. Después, el producto de reacción se diluyó 5 veces con acetato de etilo, se lavó 6 veces con agua, se lavó 3 veces con salmuera saturada, se concentró, y se separó a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo), para dar 10,8 g de un producto sólido blanco, rendimiento 92,6%.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,39 (1H, d, *J* = 1,68 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,21 (1H, d, *J* = 8,6 Hz), 4,94 (1H, s), 4,55 (2H, d, *J* = 6,16 Hz), 4,18 (2H, m), 3,71-3,55 (8H, brm), 1,30 (3H, t, *J* = 7,0 Hz, *J* = 7,28 Hz); EI-MS (m/z): 444,2 [M+H]<sup>+</sup>.

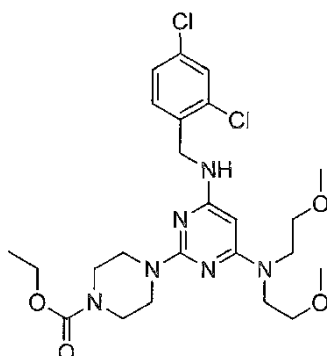
Intermedio 3



25 A un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml equipado con un termómetro y un condensador de reflujo, se añadieron Intermedio 2 (5,0 g, 0,011 moles) y acetal dimetílico de 2-metilaminoacetaldehído (19,64 g, 0,165 moles), se mezclaron uniformemente, se calentaron hasta reflujo a 140°C, y se agitaron durante 24 horas. Después, el producto de reacción se diluyó 5 veces con acetato de etilo, se lavó 3 veces con agua, se lavó 3 veces con salmuera saturada, se concentró, y se separó a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo), para dar 4,22 g de un producto sólido blanco, rendimiento 71,2%.

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,38 (2H, m), 7,19 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 4,85 (1H, m), 4,82 (1H, s), 4,53 (2H, d, *J* = 6,16 Hz), 4,49 (1H, m), 4,13 (2H, m), 3,72 (4H, m), 3,58 (2H, d, *J* = 5,2 Hz), 3,37 (6H, s), 2,95 (3H, s), 2,9 (4H, m), 1,32 (3H, t, *J* = 7,0 Hz, *J* = 7,28 Hz); EI-MS (m/z): 527,2 [M+H]<sup>+</sup>.

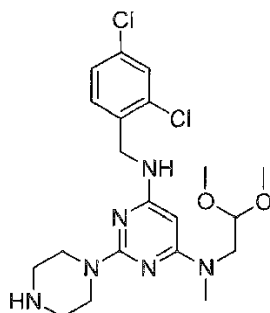
Intermedio 4



5 A un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml equipado con un termómetro y un condensador de reflujo, se añadieron Intermedio 2 (5,0 g, 0,011 moles) y dimetoxietilamina (21,98 g, 0,165 moles), se mezclaron uniformemente, se calentaron hasta reflujo a 168°C, y se agitaron durante 24 horas. Después, el producto de reacción se diluyó 5 veces con acetato de etilo, se lavó 3 veces con agua, se lavó 3 veces con salmuera saturada, se concentró, y se separó a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo), para dar 3,63 g de un producto sólido blanco, rendimiento 74,6%.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,37 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,84 (2H, m), 4,51 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,12 (2H, m), 3,68-3,47(12H, brm), 3,3 (6H, s), 2,88 (4H, m), 1,31 (3H, t, J = 7,0 Hz, J = 7,28 Hz); EI-MS (m/z): 541,2 [M+H]<sup>+</sup>.

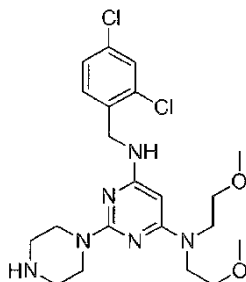
Intermedio 5



15 A un matraz de fondo redondo de dos bocas de 500 ml equipado con un termómetro y un condensador de reflujo, se añadieron Intermedio 3 (4,22 g, 0,009 moles), etanol (90 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (90 ml), se mezclaron uniformemente, se calentaron hasta reflujo a 90°C, y se agitaron durante 24 horas. Después, el producto de reacción se sometió a destilación a vacío para eliminar el etanol, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron 3 veces con salmuera saturada, se concentraron, y se separaron a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo/metanol), para dar 3,61 g de un producto oleoso, rendimiento 88,1%.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,38 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,85 (1H, m), 4,82 (1H, s), 4,53 (2H, d, J = 6,16 Hz), 4,49 (1H, m), 3,72 (4H, m), 3,58 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,37 (6H, s), 2,95 (3H, s), 2,9 (4H, m); EI-MS (m/z): 455,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Intermedio 6

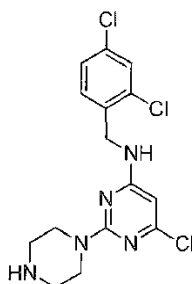


25 A un matraz de fondo redondo de dos bocas de 500 ml equipado con un termómetro y un condensador de reflujo, se añadieron Intermedio 4 (5,41 g, 0,010 moles), etanol (100 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (100 ml), se mezclaron uniformemente, se calentaron hasta reflujo a 90°C, y se agitaron durante 24 horas. Después,

el producto de reacción se sometió a destilación a vacío para eliminar el etanol, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron 3 veces con salmuera saturada, se concentraron, y se separaron a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo/metanol), para dar 4,46 g de un producto oleoso, rendimiento 95,0%.

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,37 (2H, m), 7,18 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 4,84 (2H, m), 4,51 (2H, d, *J* = 6,4 Hz), 3,68-3,47(12H, brm), 3,3 (6H, s), 2,88 (4H, m); EI-MS (m/z): 469,4 [M+H]<sup>+</sup>.

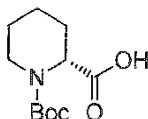
Intermedio 7



- 10 A un matraz de fondo redondo de dos bocas de 500 ml equipado con un termómetro y un condensador de reflujo, se añadieron Intermedio 2 (4,45 g, 0,010 moles), etanol (100 ml) y una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 10% (100 ml), se mezclaron uniformemente, se calentaron hasta reflujo a 90°C, y se agitaron durante 24 horas. Después, el producto de reacción se sometió a destilación a vacío para eliminar el etanol, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron 3 veces con salmuera saturada, se concentraron, y se separaron a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo/metanol), para dar 3,54 g de un producto sólido espumoso blanco, rendimiento 95,0%.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,42 (1H, d, *J* = 1,12 Hz), 7,27 (2H, m), 5,75 (1H, s), 5,19 (1H, s), 4,58 (2H, s), 3,73 (4H, m), 3,01 (4H, m); EI-MS (m/z): 372,1 [M+H]<sup>+</sup>.

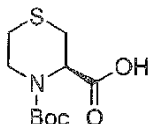
Intermedio 8



- 20 A un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se añadieron ácido 2R-piperidincarboxílico (8,0 g, 0,062 moles), dicarbonato de di-terc-butilo (14,8 g, 0,068 moles), bicarbonato de sodio (26,04 g, 0,310 moles) y metanol (400 ml), y se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, el producto de reacción se sometió a destilación a vacío para eliminar el metanol, se disolvió con agua, se lavó 3 veces con éter etílico, se ajustó hasta pH = 2 con hidrogenosulfato de potasio saturado, y se extrajo 3 veces con diclorometano. Los extractos se combinaron, se lavaron 3 veces con salmuera saturada, se concentraron, y se separaron a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo/ácido acético), para dar 12,48 g de un producto blanco, rendimiento 87,8%.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 12,71 (1H, s), 4,61 (1H, d, *J* = 28,8 Hz), 3,82 (1H, d, *J* = 12 Hz), 2,93 (1H, m), 2,06 (1H, s), 1,62 (3H, m), 1,39(11H, m); EI-MS (m/z): 229,1[M]<sup>+</sup>.

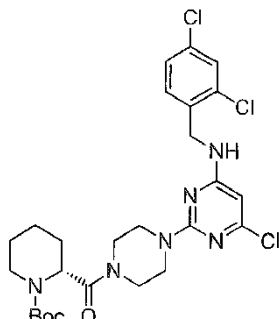
- 30 Intermedio 9



- 35 A un matraz de fondo redondo de 1000 ml, se añadieron hidrocloreto de ácido 2R-tiomorfolinicarboxílico (10,0 g, 0,054 moles), dicarbonato de di-terc-butilo (13,0 g, 0,060 moles), bicarbonato de sodio (45,0 g, 0,536 moles) y metanol (500 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, el producto de reacción se sometió a destilación a vacío para eliminar el metanol, se disolvió con agua, se lavó 3 veces con éter etílico, se ajustó hasta pH = 2 con hidrogenosulfato de potasio saturado, y se extrajo 3 veces con diclorometano. Los extractos se combinaron, se lavaron 3 veces con salmuera saturada, se concentraron, y se separaron a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo/ácido acético), para dar 8,63 g de un producto blanco, rendimiento 64,6%.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 5,33 (1H, d,  $J = 90,4$  Hz), 4,39 (1H, brm), 3,30 (2H, brm), 2,95 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,53 (1H, m), 1,53 (9H, s); EI-MS (m/z): 247,1[M] $^+$ .

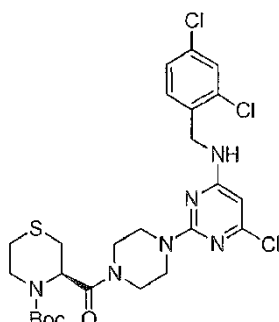
## Intermedio 10



- 5 A un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadieron Intermedio 7 (540 mg, 1,45 mmoles), el intermedio 8 (332 mg, 1,45 mmoles), EDCI (418 mg, 2,18 mmoles), HOBt (294 mg, 2,18 mmoles), DIEA (374 mg, 2,9 mmoles) y tetrahidrofurano (9 ml), y se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. Después, el producto de reacción se sometió a destilación a vacío para eliminar el disolvente, se disolvió con agua, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron 3 veces con salmuera saturada, se concentraron, y se separaron a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo), para dar 650 mg de un producto sólido espumoso blanco, rendimiento 76,8%.

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  ppm: 9,13 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,64 (1H, d,  $J = 1,52$  Hz), 7,27 (2H, m), 5,97 (1H, s), 4,56 (2H, d,  $J = 4,48$  Hz), 4,39 (1H, d,  $J = 9,24$  Hz), 3,76-3,22 (9H, brm), 2,87 (1H, s), 1,99 (1H, m), 1,74 (4H, m), 1,45(10H, m); EI-MS (m/z): 583,2 [M+H] $^+$ .

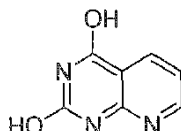
## 15 Intermedio 11



- 20 A un matraz de fondo redondo de 25 ml, se añadieron Intermedio 7 (540 mg, 1,45 mmoles), Intermedio 9 (359 mg, 1,45 mmoles), EDCI (418 mg, 2,18 mmoles), HOBt (294 mg, 2,18 mmoles), DIEA (374 mg, 2,9 mmoles) y tetrahidrofurano (9 ml), y se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. Después, el producto de reacción se sometió a destilación a vacío para eliminar el disolvente, se disolvió con agua, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron 3 veces con salmuera saturada, se concentraron, y se separaron a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo), para dar 688 mg de un producto sólido espumoso blanco, rendimiento 78,8%.

25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 7,42 (1H, d,  $J = 1,12$  Hz), 7,27 (2H, m), 5,75 (1H, s), 5,19 (1H, s), 4,58 (2H, s), 3,95-3,44(10H, brm), 3,12 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,43 (2H, m), 1,92 (9H, s); EI-MS (m/z): 601,1 [M+H] $^+$ .

## Intermedio 12

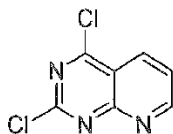


- 30 Se pusieron en un mortero ácido 2-aminonicotínico (5 g, 0,036 moles) y urea (9 g, 0,150 moles), se molieron finamente y se mezclaron uniformemente. La mezcla resultante se vertió en una cápsula de porcelana de evaporación, se calentó en un manto calefactor mientras se continuaba la agitación, y se fundió cuando la temperatura se elevó hasta 185°C. Se calentó adicionalmente hasta 210°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 15 minutos. Después, se apagó la energía. El producto de reacción se enfrió, se disolvió en 100 ml de

disolución acuosa de NaOH 2 moles/l, y después se calentó hasta 80°C hasta la disolución total, seguido de la adición gota a gota de acético ácido hasta neutralidad, para dar 3,2 g de un producto cristalino blanco, rendimiento 54,2%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 11,69 (1H, s), 11,48 (1H, s), 8,61 (1H, m), 8,27 (1H, m), 7,26 (1H, m).

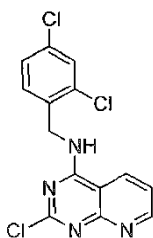
5 Intermedio 13



10 A un matraz de fondo redondo de dos bocas de 500 ml equipado con un termómetro y un condensador de reflujo, se añadieron Intermedio 12 (10,0 g, 0,061 moles) y oxiclورو de fósforo (200 ml), se mezclaron uniformemente, se calentaron hasta reflujo a 105°C y, se agitaron durante 24 horas. Después, el producto de reacción se sometió a destilación a vacío para eliminar el oxiclورو de fósforo. La sustancia melosa que queda se vertió sobre 200 g de hielo picado, y se extrajo inmediatamente 3 veces con cloroformo, 150 ml cada vez. Los extractos se combinaron, se lavaron 3 veces con salmuera saturada, se concentraron, y se separaron a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo), para dar 10,36 g de un producto sólido blanco, rendimiento 84,9%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 9,34 (1H, m), 8,66 (1H, m), 7,76 (1H, m); EI-MS (m/z): 199,0[M]<sup>+</sup>.

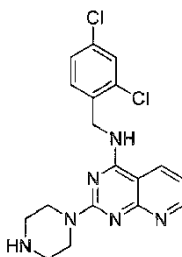
15 Intermedio 14



20 A un matraz de fondo redondo de dos bocas de 250 ml equipado con un termómetro y un embudo de presión constante, se añadieron Intermedio 13 (10,36 g, 0,052 moles), N,N-diisopropiletilamina (7,35 g, 0,057 moles) y 1,2-dicloroetano (80 ml); al embudo de presión constante, se cargó una disolución de 2,4-diclorobencilamina (10,03 g, 0,057 moles) en 1,2-dicloroetano (10 ml), y se añadió lentamente gota a gota a -10°C. Tras terminar la adición gota a gota, el sistema se agitó toda la noche. El sólido precipitado se filtró, y la torta del filtro se purificó a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo), para dar 16,35 g de un producto sólido blanco, rendimiento 92,6%.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 9,57 (1H, m), 9,03 (1H, m), 8,79 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,64 (1H, m), 7,45 (2H, m), 4,79 (2H, d, J = 5,2 Hz); EI-MS (m/z): 339,2 [M+H]<sup>+</sup>.

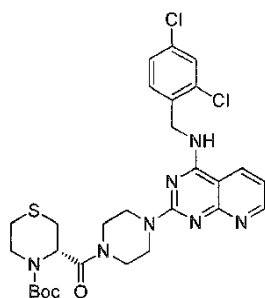
Intermedio 15



30 A un matraz de fondo redondo de dos bocas de 2000 ml equipado con un termómetro y un condensador de reflujo, se añadieron Intermedio 14 (16,35 g, 0,048 moles), piperazina (8,27 g, 0,096 moles) y etanol (1200 ml), se calentaron hasta 60°C y se agitaron durante 15 horas. Tras concentrar, el producto de reacción se disolvió con 300 ml de diclorometano, se lavó 3 veces con salmuera saturada, y se purificó a través de una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol/amoníaco) para dar 13,86 g de un producto sólido blanco, rendimiento 74,2%.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 8,85 (1H, m), 8,66 (1H, m), 8,46 (1H, m), 7,63 (1H, m), 7,38 (2H, m), 7,10 (1H, m), 4,73 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,63 (4H, s), 2,61 (4H, s); EI-MS (m/z): 389,2 [M+H]<sup>+</sup>.

35 Intermedio 16



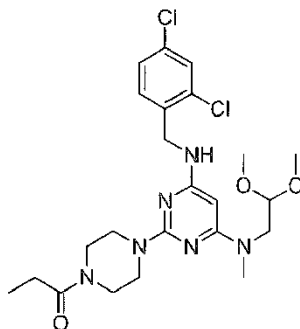
5 A un matraz de fondo redondo de 100 ml, se añadieron Intermedio 15 (1,28 g, 3,28 mmoles), Intermedio 9 (0,81 g, 3,28 mmoles), EDCI (0,94 g, 4,92 mmoles), HOBt (0,66 g, 4,92 mmoles), DIEA (0,85 g, 6,56 mmoles) y tetrahidrofurano (40 ml), y se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. Después, el producto de reacción se sometió a destilación a vacío para eliminar el disolvente, se disolvió con agua, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron 3 veces con salmuera saturada, se concentraron, y se separaron a través de una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol/amoniaco), para dar 1,63 g de un producto sólido espumoso blanco, rendimiento 80,5%.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,77 (1H, m), 8,02 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,56 (1H, m), 4,85 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,02-3,44(10H, brm), 3,13 (1H, m), 2,83 (2H, m), 2,44 (2H, m), 2,02 (9H, s); EI-MS (m/z): 618,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo

#### Ejemplo 1:

15 1-{4-{4-[(2,4-diclorobencil)amino]-6-[(2,2-dimetoxietil)metilamino]pirimidin-2-il}piperazin-1-il}propanona (Compuesto 1)



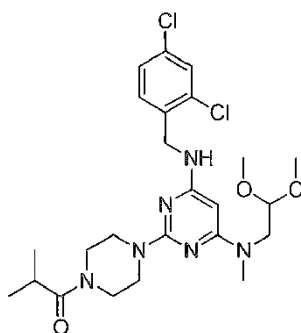
20 El Intermedio 5 (300 mg, 0,66 mmoles), ácido propiónico (54 mg, 0,73 mmoles), EDCI (190 mg, 0,99 mmoles), HOBt (134 mg, 0,99 mmoles), DIEA (170 mg, 1,32 mmoles) se disolvieron en tetrahidrofurano (9 ml), y se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. Después, el producto de reacción se sometió a destilación a vacío para eliminar el disolvente, se disolvió con agua, y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron 3 veces con salmuera saturada, se concentraron, se separaron a través de una columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo/amoniaco), y se recrystalizaron con acetato de etilo, n-hexano para dar un producto sólido blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,39 (1H, d, J = 1,96 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,84 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,85 (1H, s), 4,53 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,04 Hz, J = 4,76 Hz), 3,71-3,47(10H, brm), 3,37 (6H, s), 2,96 (3H, s), 2,41 (1H, m), 1,19 (3H, m); EI-MS (m/z): 511,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2

1-{4-{4-[(2,4-diclorobencil)amino]-6-[(2,2-dimetoxietil)metilamino]pirimidin-2-il}piperazin-1-il}-2-metilpropanona (Compuesto 2)



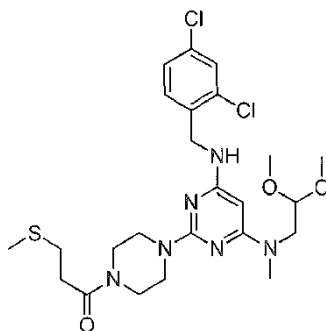


El Intermedio 5 y el ácido isobutírico se usaron como materias primas para llevar a cabo las etapas según el Ejemplo 1, para dar un producto sólido blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,3 (1H, d, J = 2,00 Hz), 7,3 (1H, d, J = 8,12 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,24 Hz, J = 2,36 Hz), 4,85 (1H, s), 4,53 (2H, d, J = 6,44 Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,36 Hz, J = 5,32 Hz), 3,75-3,50(10H, brm), 3,37 (6H, s), 2,96 (3H, s), 2,84 (1H, m), 1,16 (6H, d, J = 6,72 Hz); EI-MS (m/z): 525,3 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3

1-{4-{4-[(2,4-diclorobencil)amino]-6-[(2,2-dimetoxietil)metilamino]pirimidin-2-il}piperazin-1-il}-3-metilpropanona (Compuesto 3)

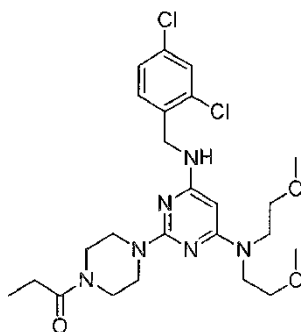


10 El Intermedio 5 y el ácido 3-metilpropiónico se usaron como materias primas para llevar a cabo las etapas según el Ejemplo 1, para dar un producto sólido blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,39 (1H, d, J = 1,96 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,12 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 1,96 Hz, J = 2,24 Hz), 4,85 (1H, s), 4,53 (2H, d, J = 6,16 Hz), 4,48 (1H, t), 3,76-3,46(10H, brm), 3,37 (6H, s), 2,96 (3H, s), 2,86 (2H, t, J = 7,00 Hz, J = 7,84 Hz), 2,68 (2H, t, J = 8,12 Hz, J = 7,04 Hz), 2,16 (3H, s); EI-MS (m/z): 557,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 4

1-{4-{4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il}piperazin-1-il}propanona (Compuesto 4)

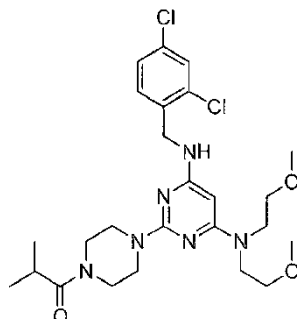


20 El Intermedio 6 y ácido propiónico se usaron como materias primas para llevar a cabo las etapas según el Ejemplo 1, para dar un producto sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,38 (1H, d, J = 1,96 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 1,96 Hz, J = 2,24 Hz), 4,88 (1H, s), 4,52 (2H, d, J = 6,44 Hz), 3,73-3,59(10H, brm), 3,49-3,44 (6H, brm), 3,30 (6H, s), 2,39 (2H, q, J = 7,56 Hz, J = 7,32 Hz, J = 7,56 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,32 Hz, J = 7,56 Hz); EI-MS (m/z): 525,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 5**

1-{4-[4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-2-metilpropanona (Compuesto 5)

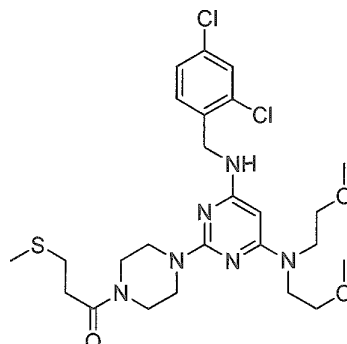


- 5 El Intermedio 6 y ácido isobutírico se usaron como materias primas para llevar a cabo las etapas según el Ejemplo 1, para dar un producto sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,38 (1H, d, *J* = 1,96 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,20 (1H, dd, *J* = 1,96 Hz, *J* = 2,24 Hz), 4,88 (1H, s), 4,52 (2H, d, *J* = 6,2 Hz), 3,72-3,46(16H, brm), 3,30 (6H, s), 2,84 (1H, m), 1,16 (6H, d, *J* = 6,76 Hz); EI-MS (m/z): 539,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 Ejemplo 6**

1-{4-[4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-metiltiopropanona (Compuesto 6)

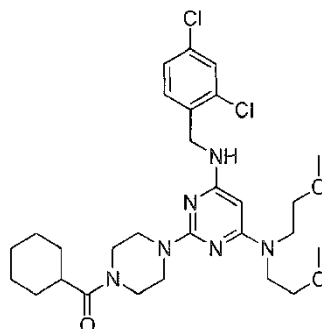


- 15 Intermedio 6 y ácido 3-metiltiopropiónico se usaron como materias primas para llevar a cabo las etapas según el Ejemplo 1, para dar un producto sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,38 (1H, d, *J* = 1,96 Hz), 7,34 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,20 (1H, dd, *J* = 1,68 Hz, *J* = 1,96 Hz), 4,88 (1H, s), 4,51 (2H, d, *J* = 6,2 Hz), 3,74-3,47(16H, brm), 3,30 (6H, s), 2,86 (2H, t, *J* = 7,28 Hz, *J* = 7,84 Hz), 2,67 (2H, t, *J* = 7,84 Hz, *J* = 6,96 Hz), 2,15 (3H, s); EI-MS (m/z): 571,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 7**

- 20 {4-[4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il}ciclohexilmetanona (Compuesto 7)

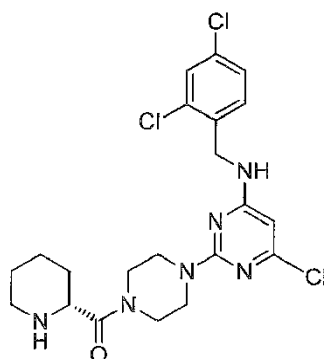


El Intermedio 6 y el ácido ciclohexilcarboxílico se usaron como materias primas para llevar a cabo las etapas según el Ejemplo 1, para dar un producto sólido blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,38 (1H, d, J = 1,96 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,12 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 1,96 Hz, J = 1,96 Hz), 4,88 (1H, s), 4,83 (1H, s), 4,52 (2H, d, J = 6,16 Hz), 3,75-3,46(16H, brm), 3,30 (6H, s), 2,50 (1H, m), 1,82 (5H, m), 1,55 (2H, m), 1,27 (3H, m); EI-MS (m/z): 579,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 8

(R)-{4-[4-cloro-6-[(2,4-diclorobencil)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}(piperidin-2-il)metanona (Compuesto 8)

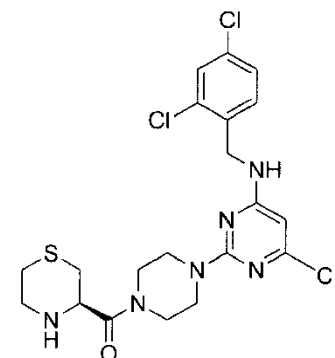


10 Se disolvió Intermedio 10 (300 mg, 0,514 mmoles) en 4 ml de diclorometano, al que se añadió 1 ml de ácido trifluoroacético, y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto de reacción se concentró, al que se añadió 10 ml de agua, seguido de la extracción 3 veces con diclorometano. Los extractos se combinaron, se lavaron 2 veces con salmuera saturada, y se purificaron a través de una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol/amoniaco), para dar un producto sólido blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 9,13 (1H, s), 8,63 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 1,52 Hz), 7,27 (2H, m), 5,97 (1H, s), 4,56 (2H, d, J = 4,48 Hz), 4,39 (1H, d, J = 9,24 Hz), 3,76-3,22 (9H, brm), 2,87 (1H, s), 1,99 (1H, m), 1,74 (4H, m), 1,48 (1H, m); EI-MS (m/z): 483,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 9

(R)-{4-[4-cloro-6-[(2,4-diclorobencil)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}(tiomorfolin-3-il)metanona (Compuesto 9)

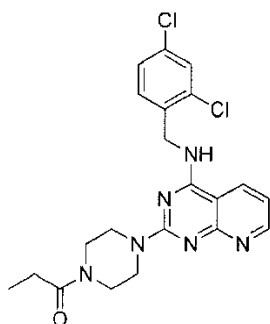


20 El Intermedio 11 se usó como materia prima para llevar a cabo las etapas según el Ejemplo 8, para dar un producto sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 7,42 (1H, d, J = 1,12 Hz), 7,27 (2H, m), 5,75 (1H, s), 5,19 (1H, s), 4,58 (2H, s), 3,95-3,44(10H, brm), 3,12 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,43 (2H, m); EI-MS (m/z): 501,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 10 (no según la invención)

25 1-{4-[4-[(2,4-diclorobencil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}propanona (Compuesto 10)

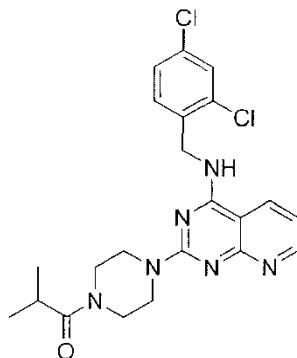


El Intermedio 15 y ácido propiónico se usaron como materias primas para llevar a cabo las etapas según el Ejemplo 1, para dar un producto sólido blanco.

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8,76 (1H, m), 8,07 (1H, d,  $J = 7,28$  Hz), 7,42 (1H, d,  $J = 2,24$  Hz), 7,35 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,2 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,61 (1H, s), 4,86 (2H, d,  $J = 5,92$  Hz), 3,97 (4H, d,  $J = 19,32$  Hz), 3,66 (2H, m), 3,50 (2H, m), 2,43 (2H, q), 1,20 (3H, t); EI-MS ( $m/z$ ): 444,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 11 (no según la invención)

1-{4-[(2,4-diclorobencil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-2-il}piperazin-1-il}-2-metilpropanona (Compuesto 11)

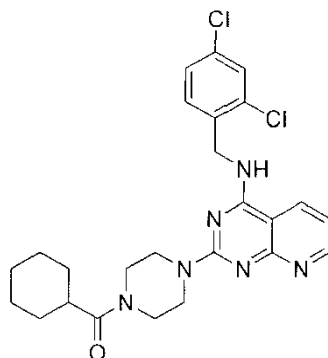


- 10 El Intermedio 15 y ácido isobutírico se usaron como materias primas para llevar a cabo las etapas según el Ejemplo 1, para dar un producto sólido blanco.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8,77 (1H, m), 8,02 (1H, d,  $J = 7,56$  Hz), 7,42 (1H, d,  $J = 1,96$  Hz), 7,35 (1H, d,  $J = 8,16$  Hz), 7,21 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,49 (1H, s), 4,86 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz), 3,98 (4H, d,  $J = 21,56$  Hz), 3,66 (2H, m), 3,54 (2H, m), 2,86 (1H, m), 1,17 (6H, d,  $J = 6,72$  Hz); EI-MS ( $m/z$ ): 459,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 15 Ejemplo 12 (no según la invención)

Ciclohexil{4-[(2,4-diclorobencil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-2-il} piperazin-1-il}metanona (Compuesto 12)

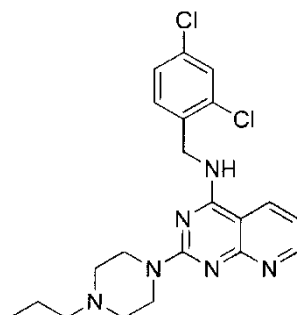


El Intermedio 15 y ácido ciclohexilcarboxílico se usaron como materias primas para llevar a cabo las etapas según el Ejemplo 1, para dar un producto sólido blanco.

- 20 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 8,76 (1H, m), 8,05 (1H, d,  $J = 7,00$  Hz), 7,41 (1H, d,  $J = 1,96$  Hz), 7,35 (1H, d,  $J = 8,12$  Hz), 7,21 (1H, m), 7,04 (1H, m), 6,56 (1H, s), 4,86 (2H, d,  $J = 5,88$  Hz), 3,96 (4H, d,  $J = 20,76$  Hz), 3,65 (2H, s), 3,52 (2H, s), 2,51 (1H, m), 1,83 (5H, m), 1,52 (2H, m), 1,28 (3H, m); EI-MS ( $m/z$ ): 499,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ejemplo 13 (no según la invención)**

4-[(2,4-diclorobencil)amino]-2-(4-propilpiperazin-1-il)pirido[2,3-d]pirimidina (Compuesto 13)

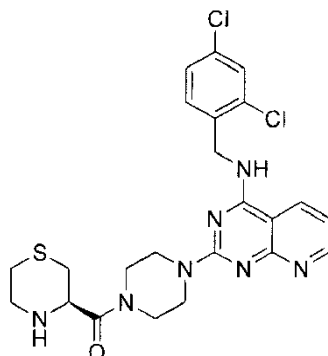


5 El Intermedio 15 (400 mg, 1,03 mmoles), 1-bromopropano (139 mg, 1,13 mmoles) y DIEA (146 mg, 1,13 mmoles) se disolvieron en NMP (10 ml), y se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. Después, el producto de reacción se diluyó 5 veces con acetato de etilo, se lavó 6 veces con agua, se lavó 3 veces con salmuera saturada, se concentró, se separó a través de una columna de gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/metanol/amoníaco), y se recristalizó con acetato de etilo, para dar un producto sólido blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,74 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 6,72 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,24 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,12 Hz), 7,21 (1H, m), 6,99 (1H, m), 6,18 (1H, s), 4,86 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,97 (4H, s), 2,48 (4H, s), 2,36 (2H, t, J = 7,56 Hz, J = 7,84 Hz), 1,57 (2H, m), 0,95 (3H, t, J = 7,28 Hz, J = 7,56 Hz); EI-MS (m/z): 431,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 14 (no según la invención)**

(R)-{4-[4-[(2,4-diclorobencil)amino]pirido[2,3-d]pirimidin-2-il]}piperazin-1-il}(tiomorfolin-3-il)metanona (Compuesto 14)



15 El Intermedio 16 se usó como materia prima para llevar a cabo las etapas según el Ejemplo 8, para dar un producto sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 8,79 (1H, m), 7,93 (1H, dd, J = 1,96 Hz, J = 1,68 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,96 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,26 (1H, t), 4,86 (2H, d, J = 5,88 Hz), 4,09-3,44 (10H, brm), 3,14 (1 H, m), 2,82 (2H, m), 2,44 (2H, m); EI-MS (m/z): 518,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20 La actividad antagonista de CCR<sub>4</sub> de los compuestos de la presente invención se puede ensayar usando el siguiente método.

**Ejemplo 15: Evaluación de la actividad antagonista de CCR<sub>4</sub> de los compuestos de la presente invención**

Usando la cámara de Boyden (Neuro Probe, Inc.), se estudió si los compuestos 1-9 de la presente invención pueden inhibir o no la respuesta quimiotáctica de células HEK293 mediada por MDC (Peprotech).

25 1. Construcción del plásmido de expresión del receptor:

Los fragmentos de ADNc, incluyendo el marco de lectura abierto del receptor de quimiocinas humano, se obtuvieron mediante el siguiente método: el receptor CCR<sub>4</sub> se clonó a partir de una biblioteca de ADNc de células K562 a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los cebadores se diseñaron de acuerdo con la secuencia del acceso de Gen-Bank™: CCR<sub>4</sub> (NM\_005508.2). Los fragmentos de ADNc del marco de lectura abierto del receptor se insertaron respectivamente en el vector de expresión pcDI (vector transformado en la cámara: vector de expresión eucariota obtenido sustituyendo un fragmento BglIII KpnI del plásmido pcDNA3 (Invitrogen Corporation) por un fragmento BglIII KpnI del plásmido pCI (Promega Corporation)), para hacer que se expresen eficazmente en células

30

HEK293. La secuenciación del ADN mostró que la secuencia codificante era correcta, y consistente con la secuencia del acceso de Gen-Bank™.

2. Cultivo celular:

5 Las células HEK293 se cultivaron en RPMI 1640 (Life Technologies, Inc.) que contiene suero fetal bovino al 10% inactivado por calor, 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin. Cada 4 x 10<sup>6</sup> células HEK293/400 µl se transfectaron transitoriamente a través de electroporación con 15 µg de plásmidos de expresión del receptor de quimiocinas, en la condición de 120 V durante 20 ms, siendo el instrumento usado un generador de pulso eléctrico (Electro Square porator ECM 830, BTX, San Diego, CA). Después de 36-48 h, se llevó a cabo el ensayo quimiotáctico.

10 3. El efecto inhibitor sobre la respuesta quimiotáctica de células HEK293 mediada por MDC/TARC/C27

15 Las quimiocinas MDC/TARC/C27 se diluyeron hasta 10 ng/ml con RPMI1640 (Life Technologies, Inc.), 0,1% de BSA (Sigma), y se añadieron a orificios inferiores en una cámara quimiotáctica de 48 orificios, 27,5 µl cada orificio. Los plásmidos de expresión eucariotas pCDI-CCR<sub>4</sub> se desplazaron eléctricamente hacia células HEK293, y se cultivaron normalmente durante 36 h. Las células se digirieron, se resuspendieron con RPMI1640, 10% de FBS (Life Technologies, Inc.), y se sometieron a incubación giratoria a 37°C durante 6,5 horas. Las células se lavaron dos veces con RPMI1640, y se suspendieron en RPMI1640, 0,1% de BSA, con una concentración final de 1 x 10<sup>6</sup>/ml. Las células y el compuesto candidato disuelto en DMSO (Sigma) se sometieron a incubación giratoria a temperatura ambiente durante media hora, siendo la concentración final del compuesto candidato 1 µM, y siendo la concentración final de DMSO 0,1%, y después se añadieron a orificios superiores en la cámara quimiotáctica, 55 µl cada orificio. Las dos capas se separaron mediante una membrana de policarbono con un tamaño de poros de 10 µm (Neuro Probe, Inc.). La reacción quimiotáctica se llevó a cabo en 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C durante 5 horas. Hubo tres grupos de control en el experimento, en el que el primer grupo fue el control positivo, en el que las células transfectadas se añadieron directamente a los orificios superiores sin incubarlas con el compuesto candidato, mientras que las quimiocinas MDC/TARC/C27 se añadieron a los orificios inferiores. El segundo grupo fue el control negativo, en el que las células transfectadas se añadieron directamente a los orificios superiores sin incubarlas con el compuesto candidato, mientras que se añadieron a los orificios inferiores RPMI1640, 0,1% de BSA. El tercer grupo fue el control con disolvente DMSO del compuesto candidato, en el que las células transfectadas y el DMSO se incubaron a temperatura ambiente, siendo la concentración final de DMSO 0,1%, mientras que las quimiocinas MDC/TARC/C27 se añadieron a los orificios inferiores. Tras terminar la reacción quimiotáctica, se retiró la membrana, se fijó y se tiñó, y, a un aumento elevado de 400X, se seleccionaron al azar cinco horizontes para contar las células, que entonces se sumaron. La relación de la suma de los números de células en cinco horizontes a un aumento elevado en cada grupo experimental a la suma de los números de células en cinco horizontes a un aumento elevado en el grupo del control negativo se obtiene como Índice Quimiotáctico (CI). La tasa de inhibición quimiotáctica se calculó como sigue:

35 
$$100\% \times \left(1 - \frac{\text{índice quimiotáctico de las células coincubadas con el compuesto}}{\text{índice quimiotáctico de las células coincubadas con DMSO}}\right)$$

Los compuestos 1-9 de la presente invención pudieron inhibir preferiblemente la respuesta quimiotáctica de células HEK293 mediada por MDC/TARC/C27.

Compuesto	Tasa de inhibición de MDC	Tasa de inhibición de TARC	Tasa de inhibición de C27
1	36,29%	46,43%	25,28%
2	36,10%	41,71%	39,03%
3	35,48%	58,29%	43,87%
4	54,87%	45,25%	34,57%
5	54,51%	39,11%	40,15%
6	19,35%	55,68%	51,16%
7	29,96%	51,02%	37,92%
8	79,17%	60,41%	69,77%
9	22,22%	10,41%	39,53%
10*	32,26%	59,78%	38,29%

11*	32,26%	61,43%	35,19%
12*	57,22%	61,08%	6,17%
13*	48,79%	35,20%	16,67%
14*	62,10%	73,57%	30,48%
* no según la invención			

### Ejemplo 16: Evaluación de la actividad de los compuestos de la presente invención en un experimento modelo de rinitis de ratones

Experimento modelo de rinitis de ratones

#### 5 Método:

Ratones BALB/c hembras (6-8 semanas) se sensibilizaron con ovoalbúmina de pollo (OVA, Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA). El compuesto de la presente invención (por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 8) se administró a la mucosa nasal, a una dosis de 1  $\mu$ g/kg. Como control positivo, se usó el fármaco hormonal glucocorticoide budesonida, un fármaco clínico de primera línea, a una dosis de 1,28 mg/kg. Mientras, se proporcionó un grupo normal en el que los ratones no se sensibilizaron y a los que no se les administró, y un grupo de OVA en el que los ratones se sensibilizaron y a los que no se les administró. Se detectaron los siguientes cinco indicadores: el número de estornudos, el número de rascados nasales en 10 min. tras la administración; el nivel de IL-4 en el fluido del lavado broncoalveolar; el nivel de IgE del suero; la puntuación de la inflamación del tejido pulmonar. La puntuación de la inflamación del tejido pulmonar se puntuó de acuerdo con un método monoenmascarado: la inflamación se dividió en cuatro niveles de leve a severa, marcada como puntuaciones de 0-3: representando 0, ninguna inflamación detectada; representando 1, células inflamatorias ocasionales que son visibles; representando 2, los bronquios o los vasos sanguíneos están rodeados de eosinófilos, pero menos de cinco capas celulares; representando 3, los bronquios o los vasos sanguíneos están rodeados por un gran número de eosinófilos, con cinco o más capas celulares.

#### 20 Resultados:

Los resultados se dieron en la tabla más abajo. En términos del número de estornudos, el grupo de tratamiento con el compuesto del Ejemplo 8 y el grupo de tratamiento con budesonida mostraron cada uno un número que fue significativamente menor que el del grupo sensibilizado con OVA, y ligeramente mayor que el del grupo de control normal, indicando que el compuesto del Ejemplo 8 y la budesonida pudieron reducir significativamente el número de estornudos de los ratones, y sus efectos fueron casi los mismos. En términos del número de rascado nasal, el grupo de tratamiento con el compuesto del Ejemplo 8 mostró un número que fue mucho menor que el de cualquiera de los otros grupos, indicando que el compuesto de la presente invención pudo reducir el número de rascados nasales en el modelo de rinitis de ratones. En términos del nivel de IL-4 en el fluido del lavado broncoalveolar, el grupo de tratamiento con el compuesto del Ejemplo 8 y el grupo de tratamiento con budesonida mostraron cada uno un nivel que fue significativamente menor que el del grupo sensibilizado con OVA, y próximo al del grupo de control normal, indicando que el compuesto de la presente invención y budesonida pudieron reducir significativamente el nivel de IL-4 en el pulmón de los ratones, y sus efectos fueron casi los mismos. En términos del nivel de IgE del suero, el grupo sensibilizado con OVA, el grupo de tratamiento con budesonida y el grupo de tratamiento con el compuesto Ejemplo 8 mostraron niveles bastante similares, y todos ellos fueron mayores que el del grupo de control normal, indicando que ni el compuesto de la presente invención ni budesonida tuvieron una acción sobre la reducción de IgE en el modelo de rinitis de ratones. En términos de puntuación de la inflamación del tejido pulmonar, el grupo de tratamiento con el compuesto Ejemplo 8 y el grupo de tratamiento con budesonida mostraron cada uno una puntuación que fue menor que la del grupo sensibilizado con OVA, y mayor que la del grupo de control normal, indicando que tanto el compuesto de la presente invención como la budesonida pudieron reducir la inflamación pulmonar de los ratones con rinitis, y sus efectos fueron próximos entre sí.

Para resumir, en el modelo de rinitis de ratones, el compuesto de la presente invención, a una dosis baja (1  $\mu$ g/kg), pudo lograr el efecto terapéutico que se pudo lograr mediante budesonida solamente a una dosis elevada (1,28 mg/kg).

## ES 2 621 901 T3

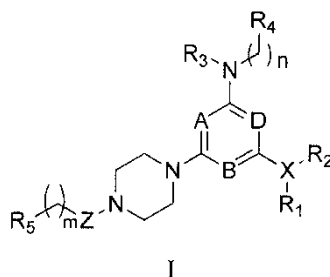
Tabla 3: Efecto del compuesto del Ejemplo 8 en el experimento del modelo de rinitis de ratones

	Normal	OVA	Budesonida	Compuesto del Ejemplo 8
Estornudo (veces/10 min.)	24,5 ± 1,8	51,7 ± 6,0	31,7 ± 4,0	29,0 ± 3,5
Rascado nasal (veces/10 min.)	10,7 ± 0,5	10,5 ± 1,2	12,0 ± 1,3	8,0 ± 0,6
IL-4 (pg/ml)	3,4 ± 0,5	10,1 ± 1,9	2,9 ± 1,5	3,7 ± 0,3
IgE (ng/ml)	455 ± 72	2853 ± 32	2822 ± 51	2861 ± 49
Puntuación de la inflamación	0,8 ± 0,4	2,8 ± 0,4	1,5 ± 0,6	2,2 ± 0,4



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



en la que:

- 5            dos cualquiera de A, B y D son N y el otro es CH;
- Z se selecciona del grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-, -C(O)- y -S(O)<sub>2</sub>-;
- X es halógeno o N, con la condición de que cuando X es halógeno, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en la fórmula I están ausentes;
- R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de C1-C6 lineal o ramificado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S; o
- 10            R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, junto con N al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S;
- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, arilo, heteroarilo, arilo condensado o heteroarilo condensado que contiene 5 a 10 átomos; en los que dicho arilo, heteroarilo, arilo condensado o heteroarilo condensado está opcional e independientemente mono-, di- o poli-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometilo, hidroxilo y nitro;
- 15            R<sub>5</sub> se selecciona del grupo que consiste en alquilo lineal o ramificado que tiene 1 a 6 átomos de carbono, heteroalquilo de C1-C6 lineal o ramificado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, cicloalquilo que contiene 4 a 8 átomos de carbono, heterocicloalquilo de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S;
- 20            m y n son cada uno independientemente 0, 1 o 2;
- o un racemato o un estereoisómero, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

25            2. El compuesto o un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el arilo se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indenilo, fluorenilo y acenaftilenilo.

30            3. El compuesto o un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en: piridilo, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, benzofuranilo, carbazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, purinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo.

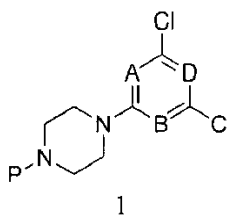
4. El compuesto de fórmula I o un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 35            1-{4-{4-[(2,4-diclorobencil)amino]-6-[(2,2-dimetoxietil)metilamino]pirimidin-2-il}piperazin-1-il}propanona;
- 1-{4-{4-[(2,4-diclorobencil)amino]-6-[(2,2-dimetoxietil)metilamino]pirimidin-2-il}piperazin-1-il}-2-metilpropanona;
- 1-{4-{4-[(2,4-diclorobencil)amino]-6-[(2,2-dimetoxietil)metilamino]pirimidin-2-il}piperazin-1-il}-3-metilthiopropionona;
- 1-{4-{4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il}piperazin-1-il}propanona;
- 40            1-{4-{4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il}piperazin-1-il}-2-metilpropanona;

1-{4-[4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il}-3-metilpropanona;  
 {4-[4-[bis(2-metoxietil)amino]-6-(2,4-diclorobencilamino)-pirimidin-2-il]piperazin-1-il}ciclohexilmetanona;  
 (R)-{4-[4-cloro-6-[(2,4-diclorobencil)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}(piperidin-2-il)metanona; y  
 (R)-{4-[4-cloro-6-[(2,4-diclorobencil)amino]pirimidin-2-il]piperazin-1-il}(tiomorfolin-3-il)metanona.

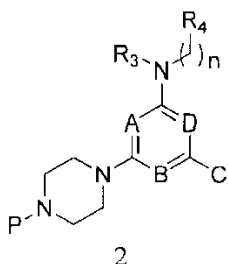
5. Un método para preparar el compuesto de fórmula I o un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende las etapas de:

1) hacer reaccionar 2,4,6-tricloropirimidina con piperazina monoprottegida en presencia de un agente de unión a ácidos, para dar un compuesto de fórmula 1,



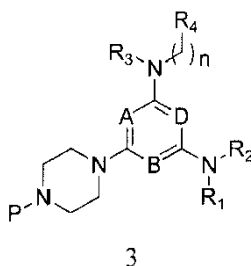
10 en la que A, B y D son como se definen en la fórmula I de la reivindicación 1, P es un grupo protector de nitrógeno;

2) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1 con una amina sustituida con R<sub>3</sub> y con -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>4</sub> en presencia de un agente de unión a ácidos, para dar un compuesto de fórmula 2,



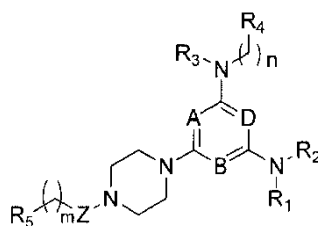
15 en la que A, B, D, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y n son como se definen en la fórmula I de la reivindicación 1, P es un grupo protector de nitrógeno;

3) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 2 con una amina sustituida con R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> en presencia de un agente de unión a ácidos, para dar un compuesto de fórmula 3,



20 en la que A, B, D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y n son como se definen en la fórmula I de la reivindicación 1, P es un grupo protector de nitrógeno;

25 4) eliminar el grupo protector P del compuesto de fórmula 3, y entonces hacerlo reaccionar con ácido carboxílico, haluro de acilo, cloruro de sulfonilo o hidrocarburo halogenado sustituido con R<sub>5</sub>, para dar un compuesto de fórmula 4,

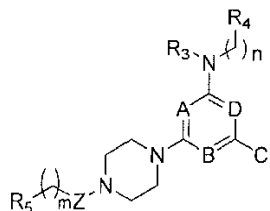


4

en la que A, B, D, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, n y m son como se definen en la fórmula I de la reivindicación 1;

o

- 5) cuando X es halógeno, el compuesto de fórmula I se prepara según la siguiente ruta de reacción: eliminando el grupo protector P del compuesto de fórmula 2, y haciéndolo reaccionar con ácido carboxílico, haluro de acilo, cloruro de sulfonilo o hidrocarburo halogenado sustituido con R<sub>5</sub>, para dar un compuesto de fórmula 5,



5

en la que A, B, D, Z, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, n y m son como se definen en la fórmula I de la reivindicación 1.

6. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I o un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
7. Uso del compuesto de fórmula I o un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de enfermedad o trastorno relacionado con CCR<sub>4</sub>.
8. El compuesto de fórmula I o un racemato o un estereoisómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en el tratamiento o prevención de enfermedad o trastorno relacionado con CCR<sub>4</sub>.