

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 482**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/48** (2006.01)  
**C07D 239/50** (2006.01)  
**C07D 403/04** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 11/00** (2006.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2006 PCT/IB2006/003668**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2007 WO07072163**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2006 E 06831747 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 1966162**

54 Título: **Derivados de pirimidina**

30 Prioridad:

**20.12.2005 US 752612 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.08.2017**

73 Titular/es:

**ZIARCO PHARMA LTD (100.0%)  
Lombard House Business Centre, 12/17 Upper  
Bridge Street  
Canterbury, Kent CT1 2NF, GB**

72 Inventor/es:

**BELL, ANDREW, SIMON;  
LANE, CHARLOTTE, ALICE, LOUISE;  
MOWBRAY, CHARLES, ERIC;  
SELBY, MATTHEW, DUNCAN;  
SWAIN, NIGEL, ALAN y  
WILLIAMS, DAVID, HOWARD**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 628 482 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 pirimidina

Esta invención se refiere a derivados de pirimidina y a procedimientos para la preparación de composiciones que los contienen y los usos de tales derivados.

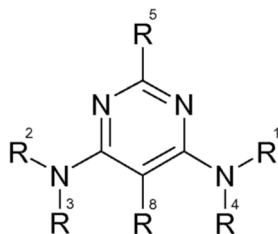
- 5 Los derivados de pirimidina de la presente invención son ligandos del receptor de histamina H<sub>4</sub> y tienen por lo tanto una serie de aplicaciones terapéuticas, particularmente en el tratamiento del asma, la rinitis alérgica, el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC) y las enfermedades inflamatorias mediadas por histamina.

10 El receptor H<sub>4</sub> de histamina es un receptor de 390 aminoácidos acoplado a siete proteínas G transmembrana con aproximadamente un 40% de homología con el receptor H<sub>3</sub> de histamina. En contraste con el receptor H<sub>3</sub>, que se localiza principalmente en el cerebro, el receptor H<sub>4</sub> se expresa a mayores niveles en eosinófilos y mastocitos, entre otras células inflamatorias. Los ligandos del receptor H<sub>4</sub> deben ser adecuados para el tratamiento de diversos trastornos inflamatorios. Ejemplos de enfermedades en las que el tratamiento con ligandos H<sub>4</sub> es particularmente apropiado son la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la dermatitis, la psoriasis, la conjuntivitis, la artritis reumatoide, las enfermedades respiratorias tales como el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis quística, el asma, el enfisema, la rinitis, la sinusitis crónica, la alergia, las respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, la rinitis alérgica, la rinitis viral, a rinitis no alérgica, la rinitis perenne y estacional, la congestión nasal y la congestión alérgica.

20 Recientemente, se han desarrollado ligandos del receptor H<sub>4</sub> de la histamina. Un resumen del avance actual en la investigación ligando H<sub>4</sub> y patentes se da en Expert Opin. Ther. Patents (2003) 13(6). Ejemplos de ligandos de receptor de histamina H<sub>4</sub> se pueden encontrar en WO 02/072548, WO 04/022537 y en Terzioglu et al., J. Bioorg. Medicina. Chem. Lett. 14 (2004), 5251-5256.

25 Aunque se conocen ligandos H<sub>4</sub>, todavía existe la necesidad de proporcionar adicionalmente nuevos ligandos H<sub>4</sub> que sean buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos preferidos deben unirse potentemente al receptor H<sub>4</sub> de histamina a la vez que muestran poca afinidad por otros receptores. Deben ser bien absorbidos por el tracto gastrointestinal, ser metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios.

La presente invención se refiere por lo tanto a derivados de pirimidina de fórmula (I):



- 30 o un derivado farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, en el que:

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-8</sub>, cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>0-6</sub>- opcionalmente sustituido con metilo, alcoxilquilo que contiene 3 a 8 átomos de carbono, het-alquilo C<sub>0-6</sub>, CF<sub>3</sub>-C<sub>1-6</sub> alquilo-, CF<sub>3</sub>OC<sub>2-3</sub>alquilo-, arilo-C<sub>0-6</sub> alquilo o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>;

35 R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales o grupos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, en donde el grupo heterocíclico es opcionalmente un grupo bicíclico puenteado, un grupo espiro bicíclico o está opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 3-, 4-, 5- o 6- miembros o un grupo heterocíclico de 4-, 5- o 6- miembros que contiene al menos un miembro de anillo seleccionado independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub> y en el que el sistema de anillos en su conjunto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, alcoxilquilo con 2 a 8 átomos de carbono, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>het<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>arilo y C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, con la condición de que el sistema de anillos en su conjunto contenga al menos dos átomos de nitrógeno o contenga un átomo de nitrógeno y esté sustituido por un grupo que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

R<sup>4</sup> es H;

- 45 R<sup>5</sup> es H o NH<sub>2</sub>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C<sub>1-6</sub> y (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>C<sub>3-7</sub>cicloalquilo; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros; R<sup>8</sup> es H;

arilo es fenilo, naftilo, antracilo o fenantrilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo C<sub>1-8</sub>, alcoxi C<sub>1-8</sub>, OH, halo, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, SCF<sub>3</sub>, hidroxi-alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-S-alquilo C<sub>1-4</sub>, arilo<sup>1</sup>, het<sup>1</sup>, Oaril<sup>1</sup>, Ohet<sup>1</sup>, Saril<sup>1</sup>, Shet<sup>1</sup>, CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, C<sub>3-8</sub>cicloalquilo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alcoxi C<sub>1-4</sub>;

5 a, b, c, d, j y m se seleccionan cada uno independientemente entre 0, 1, 2 y 3;

n es 1, 2 o 3;

y se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3;

10 het es un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo o grupo seleccionado independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, en donde el grupo heterocíclico es opcionalmente un grupo bicíclico puenteado o está opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un miembro de anillo seleccionado independientemente de N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y en el que el sistema anular en su conjunto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, alcoxi-alquilo con 2 a 8 átomos de carbono, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>het<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>arilo y C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo; y

15 het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático o no aromático de 4-, 5- o 6- miembros que contiene al menos un heteroátomo N, O o S, opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 4-, 5- o 6- miembros o un segundo heterociclo de 4-, 5- o 6- miembros que contiene al menos un heteroátomo N, O o S.

Preferiblemente arilo es fenilo.

20 Para las realizaciones en las que los grupos "arilo", "arilo<sup>1</sup>", het y het<sup>1</sup> pueden ser un sustituyente en más de una parte del compuesto, debe entenderse que cada sustituyente separado puede ser el mismo o diferente de el o los otros sustituyentes definidos por el mismo término. Por ejemplo, si R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> comprenden ambos un grupo "het", entonces los dos grupos het pueden ser iguales o diferentes.

Se ha encontrado que los compuestos definidos anteriormente son ligandos del receptor histamina H<sub>4</sub>.

25 En otra realización, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente, R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>0-6</sub> opcionalmente sustituido con metilo.

En otra realización, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente, R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> es cicloalquil C<sub>3-5</sub>-C<sub>0-1</sub>-alquilo opcionalmente sustituido con metilo.

30 En otra realización, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente, R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> es ciclopropilo, ciclopropilmetilo o metilciclopropilo.

En una realización adicional, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente, R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

En otra realización, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente, R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

35 En otra realización, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente, R<sup>4</sup> es hidrógeno y R<sup>1</sup> es etilo, propilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 2-metilbutilo, ter-butilo, 1-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilpropilo o isopropilo.

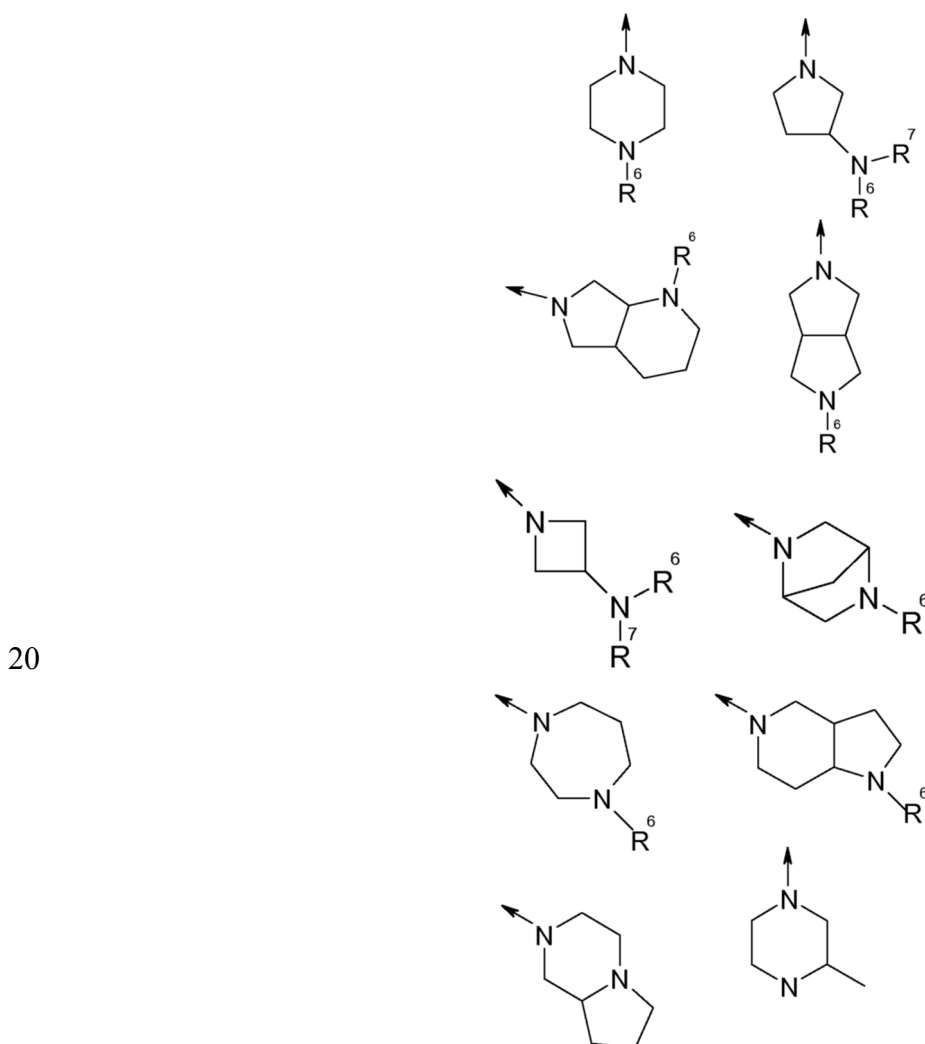
40 En una realización adicional, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente y R<sup>3</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos o grupos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, en donde el grupo heterocíclico es opcionalmente un grupo bicíclico puenteado, un grupo espiro bicíclico o está opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un miembro de anillo seleccionado independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub> y en el que el sistema anular en su conjunto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, alcoxi-alquilo que contiene de 2 a 8 átomos de carbono, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>het<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>arilo y C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, con la condición de que el sistema anular como un todo contenga al menos dos átomos de nitrógeno o contenga un átomo de nitrógeno y está sustituido por un grupo que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

45 En otra realización adicional, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos o grupos adicionales seleccionados independientemente de N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, en donde el grupo heterocíclico es opcionalmente un grupo bicíclico puenteado o está opcionalmente condensado a un grupo carbocíclico de 3-, 4-, 5- o 6- miembros o un grupo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un miembro de anillo seleccionado independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub> y en el que el

5 sistema de anillo como un todo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, alcoxilquilo que contiene 2 a 8 átomos de carbono, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>het<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>arilo y C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, con la condición de que el sistema anular en su conjunto contenga al menos dos átomos de nitrógeno o contenga un átomo de nitrógeno y esté sustituido por un grupo que contiene al menos un átomo de nitrógeno.

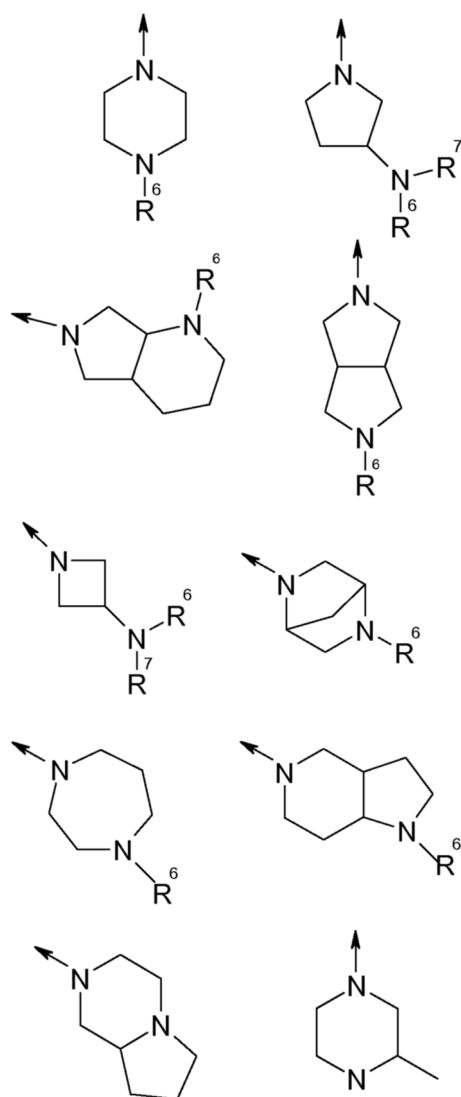
10 En una realización adicional, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se definieron anteriormente, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos de nitrógeno adicionales, en los que el grupo heterocíclico es opcionalmente un grupo bicíclico puenteado o está opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 3, 4, 5 o 6 miembros o un grupo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, y en el que el sistema anular como un todo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1-6</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C<sub>3-7</sub>cicloalquilo, alcoxilquilo con 2 a 8 átomos de carbono, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>het<sup>1</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>c</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>OCF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>arilo y C<sub>1-6</sub>hidroxialquilo, con la condición de que el sistema anular como un todo contenga al menos dos átomos de nitrógeno o contenga un átomo de nitrógeno y esté sustituido por un grupo que contiene al menos un átomo nitrógeno.

15 En una realización aún más preferida, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros seleccionado de los siguientes sistemas de anillos:



en el que el sistema de anillos en su conjunto puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C<sub>3-6</sub>cicloalquilo.

25 En una realización aún más preferida, R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros seleccionado entre los siguientes sistemas de anillos:



en la que  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan independientemente de H o  $CH_3$ .

- 5 En una realización adicional,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^8$  son como se han definido anteriormente, y  $R^5$  es H o  $NH_2$ .

En la anterior fórmula "halo" designa un átomo de halógeno seleccionado del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, en particular flúor o cloro.

- 10 El término "alquilo" incluye tanto grupos de cadena lineal como de cadena ramificada. Esto también se aplica si llevan sustituyentes tales como un sustituyente hidroxilo o se presentan como sustituyentes de otros radicales, por ejemplo grupos alcoxi. Por ejemplo, el término alquilo  $C_{1-4}$  incluye unidades estructurales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo. Ejemplos de las unidades estructurales alcoxi correspondientes son metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi, isobutiloxi, sec-butiloxi y tert-butiloxi. Además, ejemplos de unidades estructurales alquilo  $C_{1-4}$  adecuados sustituidos con un grupo hidroxilo son hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, etc.

- 15 El término cicloalquilo  $C_3-C_7$  incluye cicloalquilo bicíclico puentado tal como biciclo[1.1.1]pentilo. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y biciclo[1.1.1]pentilo.

"Grupos heterocíclico de 4 a 8 miembros que opcionalmente contienen uno o más heteroátomos o grupos adicionales independientemente seleccionados de N, O, S,  $S(O)$  y  $S(O)_2$ , en donde el grupo heterocíclico es un grupo espiro bicíclico" son 2,8-diaza-espiro[4.5]dec-2-ilo y 2,7-diaza-espiro[4.4]non-2-ilo.

- 20 Por supuesto, el experto en la técnica apreciará que no es posible sustituir algunos de los grupos de anillos heterocíclicos definidos de fórmula I en todas las posiciones con algunos de los sustituyentes opcionales definidos anteriormente. Debe entenderse que dichas sustituciones no forman parte de la invención.

Ejemplos de compuestos que entran dentro de la definición anterior de la invención incluyen:

- N-(3,3-dimetilbutil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina,  
 6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4-amina,  
 N-(3,3-dimetilbutil)-6-[5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidin-4-amina,  
 6-[3-(dimetilamino)azetidina-1-il]-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4-amina,  
 5 N-(3,3-dimetilbutil)-6-[5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidin-4-amina,  
 N-(3,3-dimetilbutil)-N'-[pirrolidin-3-il]pirimidina-4,6-diamina,  
 N-(3,3-dimetilbutil)-N'-[1-metilpirrolidin-3-il]pirimidina-4,6-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-isobutil-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 10 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropilmetil)-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-etil-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N-etil-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-4-amina,  
 N-isobutil-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-4-amina,  
 N-(ciclopropilmetil)-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-4-amina,  
 15 N-(3,3-dimetilbutil)-6-[3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-4-amina,  
 6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidina-4-amina,  
 N-(ciclopropilmetil)-6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-4-amina,  
 6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-isobutilpirimidina-4-amina,  
 6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-etilpirimidina-4-amina,  
 20 6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-(2,2-dimetilpropil)pirimidina-4-amina,  
 N<sup>4</sup>-(3,3-dimetilbutil)-6-[octaidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-isopropil-6-[octaidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-metil-6-[octaidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-etil-6-[octaidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 25 N<sup>4</sup>-isobutil-6-[octaidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[octaidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(3,-metilbutil)-6-[octaidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[octaidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-ciclopropil-6-[octaidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 30 N<sup>4</sup>-ciclobutil-6-[octaidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[octaidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 6-[5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-metil-6-[5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-etil-6-[5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 35 N<sup>4</sup>-isobutil-6-[5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina,

- N<sup>4</sup>-(3,3-dimetilbutil-6-[5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il])pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(3-metilbutil)-6-[5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il])pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-ciclopropil-6-[5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il])pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-ciclobutil-6-[5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il])pirimidina-2,4-diamina,
- 5 Ciclopropilmetil-[6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina,  
 (3-fluorbencil)-[6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-pirimidin-4-il]-amina,  
 N-isopropil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-4-amina,  
 N-(4-fluorbencil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-4-amina,  
 N-etil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-4-amina,
- 10 N-isobutil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-4-amina,  
 2-((6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-4-il)amino)etanol,  
 N-bencil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-4-amina,  
 N-(2-clorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-4-amina,  
 N-metil-1-[6-(4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-4-il]azetidin-3-amina,
- 15 N-(2-metoxietil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-4-amina,  
 6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-N-(3-metilbutil)pirimidin-4-amina,  
 N-metil-1-(6-piperidin-1-il)pirimidin-4-il]azetidin-3-amina,  
 N-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-4-amina,  
 N-metil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-4-amina,
- 20 N-(3,3-dimetilbutil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-4-amina,  
 N<sup>4</sup>-isopropil-6-[3-metilamino-azetidin-1-il]-pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-2,4-diamina,  
 6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-N<sup>4</sup>-(3,3,3-trifluoro-propil)-pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-ciclopropilmetil-6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-pirimidin-2,4-diamina,
- 25 N<sup>4</sup>-(3,3-dimetil-butil)-6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(3-metoxi-bencil)-6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-ciclobutilmetil-6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-ciclopentilmetil-6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-metil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-2,4-diamina,
- 30 N<sup>4</sup>-etil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-isobutil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-ciclopropil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-2,4-diamina,  
 6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidina-2,4-diamina,  
 6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(3-metilbutil)pirimidina-2,4-diamina,
- 35 N<sup>4</sup>-ciclobutil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-pirimidin-2,4-diamina,  
 6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-N<sup>4</sup>-[4-(trifluorometoxi)bencil]pirimidina-2,4-diamina,  
 4-[(2-amino-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidina-4-il)amino]metil]benzonitrilo,

- N<sup>4</sup>-(2-fluorobencilo)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-bencil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-pirimidín-2,4-diamina,  
 6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-[3-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(4-clorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-pirimidín-2,4-diamina,  
 5 6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-(2-metilbencil)pirimidina-2,4-diamina,  
 6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-(3-metilbencil)pirimidina-2,4-diamina,  
 6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-[2-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4-diamina,  
 6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-[4-(trifluorometil)bencil]pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(3-clorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-pirimidín-2,4-diamina,  
 10 6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-(4-metilbencil)pirimidina-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2-clorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(4-fluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(3-fluorobencil)-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(3-fluorobencil)-6-[5-metilhexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 15 N<sup>4</sup>-(3,3-dimetilbutil)-6-[3-metilpiperazin-1-il]-pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-metilpiperazin-1-il]-pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-etil-6-[3-metilpiperazin-1-il]-pirimidín-2,4-diamina,  
 N-(2,2-dimetilpropil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidín-4-amina,  
 N-(3-metilbutil)-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidín-4-amina,  
 20 N<sup>4</sup>-(3,3-dimetilbutil)-N<sup>6</sup>-[pirrolidín-3-il]-pirimidín-2,4,6-triamina,  
 N<sup>4</sup>-(3,3-dimetilbutil)-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidín-2,4-diamina,  
 N-etil-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidín-4-amina,  
 N-isopropil-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidín-4-amina,  
 N-isobutil-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidín-4-amina,  
 25 N-(ciclopropilmetil)-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidín-4-amina,  
 N-(3-metilbutil)-N'-[pirrolidín-3-il]-pirimidín-4,6-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(3-metilbutil)-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidín-2,4-diamina,  
 N-(2-metoxietil)-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidín-4-amina,  
 N-(3,3-dimetilbutil)-6-piperazin-1-ilpirimidín-4-amina,  
 30 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-[tetrahidrofuran-2-ilmetil]pirimidín-4-amina,  
 4-(4-metilpiperazin-1-il)-6-pirrolidín-1-ilpirimidina,  
 6-(4-metilpiperazin-1-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)pirimidín-4-amina,  
 N-isobutil-5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-pirimidín-4-amina,  
 N-etil-6-[5-(metilhexahidropirroló[3,4,c]pirrol-2(1H)-il]-pirimidín-4-amina,  
 35 6-(3-aminoazetidín-1-il)-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidín-4-amina,  
 N<sup>4</sup>-isopropil-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-etil-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidín-2,4-diamina,



- N<sup>4</sup>-isobutil-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-(4-(metilpiperazin-1-il)-pirimidin-2,4-diamina,  
 N-(ciclopropilmetil)-6-[octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-4-amina,  
 N<sup>4</sup>-(3,3-dimetilbutil)-6-[3,4-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2,4-diamina,  
 5 N-isobutil-6-[octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-4-amina,,  
 6-[6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)pirimidina-2,4-diamina,  
 N-(2,2-dimetilpropil)-6-[octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-4-amina,  
 6-(3-(metilamino)azetidín-1-il)-N<sup>4</sup>-(2-metilbutil)pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-[(1S)-1,2-dimetilpropil]-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-pirimidin-2,4-diamina,  
 10 N<sup>4</sup>-butil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]-pirimidin-2,4-diamina,  
 6-(1,4-diazepan-1-il)-N<sup>4</sup>-isobutilpirimidin-2,4-diamina,  
 6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(2-metilciclopropil)pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-isobutil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-(3-pirrolidin-1-il)azetidín-1-il)pirimidin-2,4-diamina,  
 15 N<sup>4</sup>-isopropil-6-[(3aR\*,7aS\*)-octahidro-5H-pirrol[3,2-c]piridin-5-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-bicyclo[1.1.1]pent-1-il-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 6-(4-aminopiperidin-1-il)-N<sup>4</sup>-etilpirimidin-2,4-diamina,  
 6-[3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-2,4-diamina,  
 20 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-(3-pirrolidin-1-il)azetidín-1-il)pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-N<sup>6</sup>-[2-(metilamino)etil]pirimidini-2,4,6-triamina,  
 N<sup>4</sup>-[2-(dimetilamino)etil]-N<sup>6</sup>-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2,4,6-triamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(isopropilamino)azetidín-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-N-[(1R)-1-metilpropil]pirimidin-4-amina,  
 25 N-butil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina,  
 N<sup>4</sup>-(tert-butil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(1-metilciclopropil)pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(tert-butil)-6-[(4aS\*,7aS\*)-octahidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-[(1S)-1-metilpropil]pirimidin-2,4-diamina,  
 30 6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-[(1R)-1-metilpropil]pirimidin-2,4-diamina, y,  
 N-(sec-butil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidin-4-amina,  
 o un derivado farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo.  
 Una realización de la invención proporciona los siguientes compuestos:  
 N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 35 Tartrato de N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-isobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina

- N-isobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina,  
 N-(ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-ciclopropil-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 5 N<sup>4</sup>-ciclobutil-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-N<sup>4</sup>-(3,3,3-trifluoro-propil)-pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-ciclopropilmetil-6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(3,3-dimetil-butil)-6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-pirimidin-2,4-diamina,  
 10 N<sup>4</sup>-ciclopentilmetil-6-(3-metilamino-azetidin-1-il)-pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-isobutil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-etil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina,  
 15 N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina,  
 6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(2-metilbutil)pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-butil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(2-metilciclopropil)pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-isobutil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2,4-diamina,  
 20 N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-(3-pirrolidin-1-ilazetidin-1-il)pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-biciclo[1.1.1]pent-1-il-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 6-[3-metil-3-(metilamino)azetidin-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-2,4-diamina  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-(3-pirrolidin-1-ilazetidin-1-il)pirimidin-2,4-diamina,  
 25 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(isopropilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(tert-butil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(1-metilciclopropil)pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(tert-butil)-6-[(4aS\*,7aS\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-piperazin-1-ilpirimidin-2,4-diamina,  
 30 Clorhidrato de N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[(3aR\*,7aS\*)-octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 6-piperazin-1-il-N<sup>4</sup>-propilpirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diaminae,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 35 N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-isopropil-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 4-[3-(metilamino)azetidin-1-il]-6-(4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-amina,

N<sup>4</sup>-(ciclopentilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-ciclobutil-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidin-2,4-diamina, y,  
 N<sup>4</sup>-etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2,4-diamina,

5 o un derivado farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable de los mismos.

Una realización adicional de la invención proporciona los siguientes compuestos:

N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 Tartrato de N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidin-2,4-diamina, y,

10 Clorhidrato de N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 o un derivado farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable de los mismos.

15 Por derivado farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable se entiende cualquier sal, solvato, éster o amida farmacéuticamente o veterinariamente aceptable, o sal o solvato de dicho éster o amida, de los compuestos de fórmula (I) o cualquier otro compuesto que tras la administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de fórmula (I) o un metabolito activo o residuo de los mismos. Preferiblemente, derivado farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable significa cualquier sal o solvato farmacéuticamente o veterinariamente aceptable de los compuestos de fórmula (I)

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición ácida y básica de los mismos.

20 Las sales de adición ácida adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno  
 25 fosfato/dihidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo hemisulfato y sales de hemicalcio.

30 Para una revisión sobre sales adecuadas, véase el Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por uno o más de tres métodos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o la base deseados;

35 (ii) mediante la eliminación de un grupo protector lábil a ácidos o bases de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o mediante apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o la base deseada; o

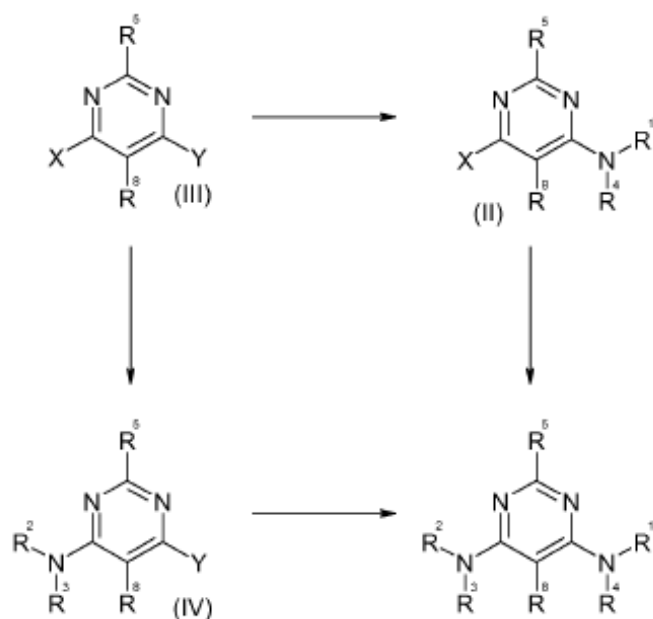
(iii) mediante la conversión de una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiados o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

40 Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitarse y recogerse por filtración o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizado hasta casi no ionizado.

45 Los compuestos de la invención pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se utiliza aquí para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Se incluyen dentro del alcance de la invención complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-

- huésped en los que, en contraste con los solvatos antes mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos del fármaco que contienen dos o más componentes orgánicos y/o inorgánicos que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden ser ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, por Haleblan (agosto de 1975).
- Los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) como se han definido anteriormente, incluyendo todos sus polimorfos y hábitos cristalinos, e isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos como se definen más adelante y compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I).
- Los compuestos de fórmula (I) que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede producirse isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones en compuestos de fórmula (I) que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen una unidad estructural aromática. Se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomerismo.
- Incluidos dentro del alcance de la presente invención están todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I), incluyendo compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de los mismos. También se incluyen sales de adición ácida o básica en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato, l-tartrato o l-lisina, o racémico, por ejemplo dl-tartrato o dl-arginina.
- Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC).
- Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en que el compuesto de fórmula (I) contiene una unidad estructural ácida o básica, base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereoisomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se convierten en los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto en la materia.
- Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, sobre una resina asimétrica.
- Los conglomerados estereoisoméricos pueden separarse por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica -véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994)-.
- La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza.
- Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tal como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tal como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ .
- Algunos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos de tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección.
- La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede ser preferida en algunas circunstancias.
- La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.
- Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.
- Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{d}_6$ -acetona,  $\text{d}_6$ -DMSO.
- Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar según el esquema 1 que sigue.



Esquema 1

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente, y X e Y son grupos salientes.

- 5 De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II) con una amina adecuada. Convenientemente, la reacción se efectúa usando un exceso de amina o la cantidad estequiométrica de la amina en presencia de una base tal como una base de amina terciaria (por ejemplo, trietilamina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina); opcionalmente en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, dimetilsulfóxido o 1-metilpirrolidin-2-ona); opcionalmente en presencia de un catalizador (tal como fluoruro de cesio); y a temperatura elevada, tal como de 120°C a 150°C.
- 10 Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula (III) con una amina adecuada. Convenientemente, la reacción se efectúa usando un exceso de la cantidad de amina o estequiométrica de la amina en presencia de una base tal como una base de amina terciaria (por ejemplo, trietilamina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina); en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, etanol, 2-propanol o 1-metilpirrolidin-2-ona); y a temperatura ambiente o elevada, tal como temperatura ambiente a 85°C.
- 15 Según el esquema 1, los grupos X e Y representan un átomo de halógeno (por ejemplo cloro) o un grupo saliente alternativo tal como un estersulfonato (por ejemplo, 4-metilfenilsulfonato) o un grupo sulfonilo (por ejemplo, metanosulfonilo o fenilsulfonilo) o un grupo sulfinilo (por ejemplo metanosulfinilo).
- 20 Los expertos en la técnica apreciarán que las transformaciones descritas pueden llevarse a cabo de una manera que no requiere el aislamiento o la purificación del compuesto intermedio de fórmula (II), sino que requiere la adición secuencial de aminas adecuadas, con o sin una base adicional (por ejemplo trietilamina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina) o un disolvente, a un compuesto o fórmula (III) en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo 1-metilpirrolidin-2-ona o sulfóxido de dimetilo) con o sin calentamiento de la mezcla de reacción entre la adición de las dos aminas, y con o sin la adición de un catalizador (tal como fluoruro de cesio).
- 25 Los expertos en la técnica apreciarán además que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones descritas en los esquemas en un orden diferente al descrito o modificar una o más de las transformaciones para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I).
- 30 Los expertos en la técnica apreciarán que, tal como se ilustra en los esquemas anteriores, puede ser necesario o deseable en cualquier etapa en la síntesis de compuestos de fórmula (I) proteger uno o más grupos sensibles en la molécula para prevenir reacciones secundarias indeseables. En particular, puede ser necesario o deseable proteger grupos amino. Los grupos protectores utilizados en la preparación de compuestos de fórmula (I) se pueden usar de manera convencional. Véanse, por ejemplo, los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W Green and Peter G M Wuts, tercera edición (John Wiley and Sons, 1999), en particular el capítulo 7, páginas 494-653 ("Protection for the Amino Group"), que se incorpora aquí como referencia, el cual también describe métodos para la eliminación de tales grupos.
- 35 Los compuestos de fórmula (III) se conocen en la bibliografía o se preparan fácilmente por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención destinados al uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, liofilización, secado por pulverización o secado por evaporación. Para este fin se puede utilizar un secado por microondas o radiofrecuencia.

5 Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en la presente para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

10 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de compuestos de la presente invención y métodos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y métodos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente. La administración oral puede incluir deglución, de modo que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca.

20 Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluidas las líquidas), masticables, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, liposomas, películas, óvulos, pulverizaciones y formulaciones líquidas.

25 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones se pueden emplear como cargas en cápsulas blandas o duras y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de una bolsita.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de disolución rápida, desintegración rápida, tales como las descritas en Liang y Chen (2001), Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986.

30 Para las formas de dosificación de comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir de 1% en peso a 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente de 5% en peso a 60% en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un desintegrante. Ejemplos de desintegrantes incluyen glicolato de sodio de almidón, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el desintegrante comprenderá de 1% en peso a 25% en peso, preferiblemente de 5% en peso a 20% en peso de la forma de dosificación.

35 Los aglutinantes se utilizan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de tableta. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, anhidro y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dibásico dihidratado.

40 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como laurilsulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0.2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los deslizantes pueden comprender del 0.2% en peso al 1% en peso del comprimido.

45 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearil fumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con laurilsulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente del 0.25% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0.5% en peso al 3% en peso del comprimido.

50 Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente 80% de fármaco, desde aproximadamente 10% en peso hasta aproximadamente 90% en peso de aglutinante, desde aproximadamente 0% en peso hasta aproximadamente 85% en peso de diluyente, desde aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 10% en peso de desintegrante y desde aproximadamente 0.25 en peso hasta aproximadamente 10% en peso de lubricante.

55 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante rodillos para formar comprimidos. Las

mezclas de tabletas o porciones de mezclas pueden alternativamente ser granuladas en húmedo, en seco o en estado fundido, congeladas en estado fundido o extruidas antes de comprimir. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no revestida; incluso puede ser encapsulada.

5 La formulación de tabletas se describe en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

10 Las películas orales consumibles para uso humano o veterinario son típicamente formas de dosificación de película delgada, hidrosolubles o hinchables en agua, que pueden disolverse rápidamente o mucoadhesivas y comprenden típicamente un compuesto de fórmula (I), un polímero formador de película, un aglutinante, un disolvente, un humectante, un plastificante, un estabilizante o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función.

El compuesto de fórmula (I) puede ser soluble en agua o insoluble. Un compuesto soluble en agua comprende típicamente de 1% en peso a 80% en peso, más típicamente de 20% en peso a 50% en peso, de los solutos. Los compuestos menos solubles pueden comprender una mayor proporción de la composición, típicamente hasta 88% en peso de los solutos. Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de perlas en micropartículas.

15 El polímero formador de película se puede seleccionar de polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y está típicamente presente en el intervalo de 0.01 a 99% en peso, más típicamente en el intervalo de 30 a 80% en peso.

20 Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, aromatizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes salivales, agentes de enfriamiento, cosolventes (incluyendo aceites), emolientes, agentes de volumen, agentes antiespumantes, agentes tensioactivos y agentes enmascaradores del sabor.

Las películas de acuerdo con la invención se preparan típicamente por secado evaporativo de películas acuosas delgadas revestidas sobre un soporte o papel de soporte desprendible. Esto puede hacerse en un horno o túnel de secado, típicamente un secador de revestimiento combinado, o por liofilización o aspiración.

25 Las formulaciones sólidas para administración oral pueden ser formuladas para liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

30 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la Patente de Estados Unidos No. 6,106,864. Detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y revestidas se encuentran en *Pharmaceutical Technology On-line*, 25(2), 1-14, por Verma et al. (2001). El uso de goma de mascar para conseguir una liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

35 Los compuestos de la invención pueden administrarse también directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

40 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes reguladores (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como un producto no estéril, en forma de una solución acuosa o como una forma seca para ser utilizada en conjunción con un vehículo adecuado tal como agua estéril, sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica.

45 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad.

50 Las formulaciones para administración parenteral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Así, los compuestos de la invención pueden formularse como un líquido sólido, semisólido o tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona una liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen cánulas endoluminales recubiertas con fármacos y microesferas de ácido poli(dl-láctico-coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente a la piel o mucosa, es decir, dérmica o transdérmicamente. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos para pulverizar, apósitos, espumas, películas, parches de piel, obleas, implantes, esponjas,

fibras, vendajes y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, parafina líquida, parafina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración -véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88(10), 955-958, por Finnin and Morgan (octubre de 1999)-.

- 5 Otros medios de administración tópica incluyen la administración por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

Las formulaciones para administración tópica pueden formularse para ser liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 10 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componente mixto, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco o como pulverización en aerosol de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador usando electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

- 15 El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto o compuestos de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del ingrediente activo, un propulsor(s) como disolvente y un tensoactivo opcional, tal como trioleato de sorbitano, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

- 20 Antes de su uso en una formulación en polvo seco o en suspensión, el producto farmacéutico se microniza hasta un tamaño adecuado para la administración por inhalación (típicamente inferior a 5 micrómetros). Esto puede conseguirse mediante cualquier método de trituración apropiado, tal como molienda en chorro espiral, molienda en chorro de lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización.

- 25 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, a partir de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), ampollas y cartuchos para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

- 30 Una formulación en solución adecuada para uso en un atomizador que utiliza electrohidrodinámica para producir una niebla fina puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

- 35 Se pueden añadir sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a las formulaciones de la invención destinadas a la administración inhalada/intranasal.

- 40 Las formulaciones para administración inhalada/intranasal pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 45 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad dosificada o el producto farmacéutico se envasa como unidades de dosis única discretas para uso en el dispositivo inhalador. Las unidades de acuerdo con la invención están típicamente dispuestas para administrar una dosis medida o "ráfaga" que contiene de 1 µg a 4000 µg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria global estará típicamente en el intervalo de 1 µg a 20 mg, que puede administrarse en una dosis única o, más usualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, un pesario o un enema. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero se pueden usar varias alternativas según sea apropiado.

- 50 Las formulaciones para administración rectal/vaginal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

- 55 Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente al ojo o al oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica, ajustada al pH. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y auricular incluyen pomadas, implantes biodegradables (por



- ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico entrecruzado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metil celulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo goma gelan, pueden incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.
- Las formulaciones para la administración ocular/auricular se pueden formular para ser liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida o programada.
- Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de los mismos o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para uso en cualquiera de los modos de administración antes mencionados.
- Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, resultan generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y rutas de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede usar como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente o solubilizante. Los más comúnmente utilizados para estos propósitos son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las Solicitudes de Patente Internacional WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.
- En la medida en que puede ser deseable administrar una combinación de compuestos activos, por ejemplo, con el propósito de tratar una enfermedad o afección particular, está dentro del alcance de la presente invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contenga un compuesto de acuerdo con la invención, se puedan combinar convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones.
- Así, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida, o un paquete de papel de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es el paquete blíster familiar usado para el envasado de tabletas, cápsulas y similares.
- El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede proporcionarse con un denominado dispositivo auxiliar de la memoria.
- Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 0.001 mg a 2000 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 0.1 mg a 2000 mg, mientras que una dosis intravenosa sólo puede requerir de 0.01 mg a 100 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas y puede, a discreción del médico, caer fuera del intervalo típico dado aquí.
- Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para los sujetos cuyo peso cae fuera de este intervalo, como los lactantes y los ancianos.
- Para evitar dudas, las referencias en el presente documento al "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.
- De acuerdo con otra realización de la presente invención, los compuestos de la invención también pueden usarse como una combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales para ser coadministrados a un paciente para obtener algún resultado final terapéutico particularmente deseado. El segundo y más agentes terapéuticos adicionales también pueden ser un compuesto de la fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, o uno o más ligandos del receptor de histamina H<sub>4</sub> conocidos en la técnica. Más típicamente, el segundo y más agentes terapéuticos se seleccionarán de una clase diferente de agentes terapéuticos.
- Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "administración conjunta", "coadministrada" y "en combinación con", haciendo referencia a los compuestos de la invención y uno o más agentes terapéuticos, pretende significar y hacer referencia e incluir lo siguiente:
- administración simultánea de tal combinación de compuesto(s) de fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma de dosificación que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,
  - administración sustancialmente simultánea de tal combinación de compuesto(s) de fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados unos de otros en

formas de dosificación separadas que se toman sustancialmente al mismo tiempo por dicho paciente, después de lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,

- 5 • administración secuencial de dicho(s) compuesto(s) combinados de fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados unos de otros en formas de dosificación separadas que se toman en momentos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, después de lo cual dichos componentes se liberan en tiempos sustancialmente diferentes a dicho paciente; y
  - 10 • administración secuencial de tal combinación de compuesto(s) de fórmula (I) y agente(s) terapéutico(s) a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una forma de dosificación única que libera dichos componentes de una manera controlada con lo cual se administran de forma concurrente, consecutiva y/o superpuesta en el mismo y/o en diferentes tiempos por dicho paciente,
- donde cada parte puede administrarse por la misma o diferente ruta.
- Ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos que pueden usarse en combinación con el (los) compuesto(s) de la invención o composiciones de los mismos, incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a:
- 15 • Antagonistas del receptor H<sub>1</sub> de la histamina, en particular la loratadina, la desloratadina, la fexofenadina y la cetirizina
  - Antagonistas del receptor de Histamina H<sub>3</sub>
  - Antagonistas del receptor H<sub>2</sub> de histamina
  - Antagonistas de leucotrienos, incluyendo antagonistas de LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>; por ejemplo Montelukast
  - 20 • Inhibidores de la fosfodiesterasa, incluyendo inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE5, inhibidores de PDE7 e inhibidores de dos o más fosfodiesterasas, tales como inhibidores duales de PDE3 / PDE4
  - Inhibidores de la recaptación de neurotransmisores, en particular fluoxetina, sertralina, paroxetina, ziprasidona
  - Inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o los antagonistas de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP)
  - Agonistas de receptores α<sub>1</sub> y α<sub>2</sub>-adrenérgicos agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores para uso descongestivo
  - Antagonistas o agentes anticolinérgicos del receptor M3 muscarínico
  - 25 • Agonistas de β<sub>2</sub>-adrenoceptores
  - Agentes β<sub>2</sub>/M3 de doble acción
  - Xantinas, tales como teofilina y aminofilina
  - Antiinflamatorios no esteroideos, como el cromoglicato de sodio y el nedocromil de sodio
  - Ketotifen
  - 30 • Inhibidores de COX-1 (AINE) e inhibidores selectivos de COX-2
  - Glucocorticosteroides orales o inhalados
  - Anticuerpos monoclonales activos contra las entidades inflamatorias endógenas
  - Agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF-α)
  - Inhibidores de la molécula de adhesión que incluyen antagonistas de VLA-4
  - 35 • Antagonistas de receptores Kinin-B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>
  - Agentes inmunosupresores
  - Inhibidores de las metaloproteinasas de matriz (MMPs)
  - Antagonistas del receptor de taquicinina NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> y NK<sub>3</sub>
  - Inhibidores de la elastasa
  - 40 • Agonistas del receptor A2a de la adenosina
  - Inhibidores de la uroquinasa

- Compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo D2 agonistas
  - Moduladores de la vía NF $\kappa$ b, por ejemplo inhibidores de IKK
  - Agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos
- 5
- Antibióticos
  - Moduladores de rutas de señalización de citoquinas, tales como inhibidores de p38 MAP quinasa, inhibidores de tirosina quinasa syk o inhibidores de quinasa JAK
  - Moduladores de las rutas de la prostaglandina, incluyendo inhibidores de H-PDGS y antagonistas de DP-1 y CRTH2
  - Antagonistas de los receptores de quimioquinas CXCR1 y CXCR2
- 10
- Antagonistas de los receptores de quimioquinas CCR3, CCR4 y CCR5
  - Inhibidores de la fosfolipasa A<sub>2</sub> citosólica y soluble (cPLA<sub>2</sub> y sPLA<sub>2</sub>)
  - Antagonistas del receptor de prostaglandina D2 (DP1 y CRTH2)
  - Inhibidores de la prostaglandina D sintasa (PGDS)
  - Inhibidores de la fosfoinositide-3-quinasa,
- 15
- Inhibidores de HDAC,
  - Inhibidores de p38 y/o
  - Antagonistas de CXCR2.
- De acuerdo con la presente invención, la combinación de los compuestos de fórmula (I) con:
- Antagonistas del receptor H<sub>1</sub> de la histamina, en particular loratidina, desloratidina, fexofenadina y cetirizina,
- 20
- Antagonistas del receptor H<sub>3</sub> de la histamina,
  - Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina,
  - Antagonistas de leucotrienos, incluyendo antagonistas de LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, por ejemplo Montelukast, y/o,
  - Inhibidores de la fosfodiesterasa PDE4
- forma una realización adicional de la invención.
- 25
- Los compuestos de fórmula (I) tienen la capacidad de interactuar con el receptor H<sub>4</sub> y por lo tanto tienen una amplia gama de aplicaciones terapéuticas, como se describe más adelante, debido al papel esencial que desempeña el receptor H<sub>4</sub> en la fisiología de todos los mamíferos. De acuerdo con esta invención, se pretende que los ligandos H<sub>4</sub> incluyan antagonistas, agonistas y agonistas inversos del receptor H<sub>4</sub>. Para las indicaciones preferidas para tratar de acuerdo con la invención, se cree que los antagonistas H<sub>4</sub> son los más adecuados.
- 30
- Por lo tanto, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, formas derivadas o composiciones de los mismos, para uso como medicamentos, más particularmente en el tratamiento de enfermedades, trastornos y condiciones en que está implicado el receptor H<sub>4</sub>. Más específicamente, la presente invención se refiere también a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos y condiciones seleccionadas del grupo que consiste en:
- 35
- enfermedades inflamatorias;
  - enfermedades respiratorias (por ejemplo, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis, sinusitis crónica), alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, rinitis alérgica, rinitis viral, rinitis no alérgica, rinitis perenne y estacional, congestión nasal, congestión alérgica;
- 40
- disfunción sexual femenina y masculina;
  - enfermedades de la piel tales como dermatitis y psoriasis;
  - disfunciones cardíacas como isquemia miocárdica y arritmia;

- enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa;

- cáncer;

- Artritis reumatoide;

5 • hipotensión;

- dolor inflamatorio y

- condiciones de vejiga hiperactiva.

10 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de asma, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, rinitis alérgica, rinitis vírica, rinitis no alérgica, rinitis perenne y estacional, congestión nasal y congestión alérgica.

15 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere también al uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un fármaco que es un ligando H<sub>4</sub>. En particular, la presente invención se refiere al uso de los compuestos de fórmula (I), o derivados farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptables de los mismos, para la fabricación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades y/o condiciones mediadas por H<sub>4</sub>, en particular las enfermedades y/o las condiciones enumeradas anteriormente.

20 Como consecuencia, la presente invención proporciona un método particularmente interesante para tratar un mamífero, incluyendo un ser humano, con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o un derivado farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo. Más precisamente, la presente invención proporciona un método particularmente interesante para el tratamiento de enfermedades y/o condiciones mediadas por H<sub>4</sub> en un mamífero, incluyendo un ser humano, en particular las enfermedades y/o condiciones enumeradas anteriormente, que comprende administrar a dicho mamífero un compuesto de la invención.

25 Los compuestos de la invención pueden tener la ventaja de que son más potentes, tienen una mayor duración de acción, tienen una gama más amplia de actividad, son más estables, son más fáciles y/o más seguros de preparar, tienen menos efectos secundarios o son más selectivos o tienen otras propiedades más útiles que los compuestos de la técnica anterior.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención

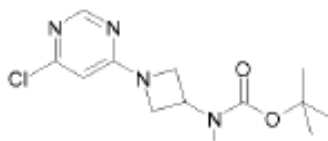
30 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) <sup>1</sup>H fueron en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) a campo abajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo, s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto) m (multiplete) y br (ancho). Los espectros de masas (m/z) se registraron utilizando ionización por electropulverización (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). La purificación por SCX indica el uso de resina de intercambio catiónico fuerte.

En la sección de ejemplos, se utilizan las siguientes abreviaturas:

DCM	diclorometano
DIPEA	N-etil-N-isopropilpropan-2-amina
DMSO	dimetilsulfóxido
IPA	2-propanol
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
SCX	Intercambio de catión fuerte
TEA	trietilamina
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

### 35 Ejemplos

Preparación 1: [1-6-cloro-pirimidin-4-il-azetidin-3-il]-metil-carbamato de tert-butilo

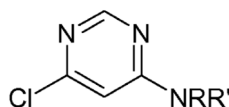


- 5 Se añadió gota a gota el éster tert-butílico del ácido azetidín-3-il-metil-carbámico (1.97 g, 11 mmol) en IPA (5 mL) a una solución agitada de 4,6-dicloropirimidina (1.49 g 10 mmol), en IPA (20 mL) seguido por la adición gota a gota de TEA (2.11 mL, 15.1 mmol) a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub>. La solución lechosa amarilla resultante se calentó a 80°C y se mantuvo a 80°C durante 2 horas. La solución se dejó enfriar y se evaporó a sequedad para dar un aceite amarillo. El material bruto se sometió a partición entre DCM (70 mL) y agua (30 mL). El extracto acuoso se volvió a extraer con DCM (70 mL). El extracto orgánico combinado se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó para dar un aceite de color dorado. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM: MeOH (99:1 cambiando a 96:4 en volumen) para producir el compuesto del título como un sólido (1.93 g, 64%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8.25 (1H, d), 6.47 (1H, s), 4.9 (1H, br s), 4.31 (2H, t), 4.21 (2H, m), 2.94 (3H, s), 1.45 (9H, s) ppm.

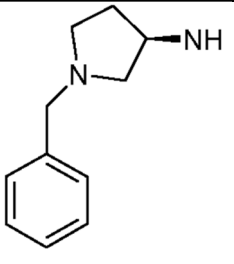
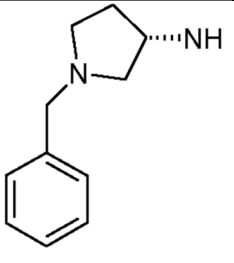
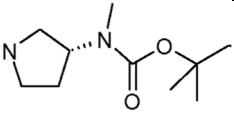
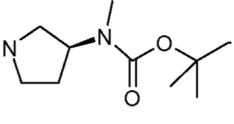
MS (ESI) m/z 299 [M+H]<sup>+</sup>

Preparaciones 2 a 11

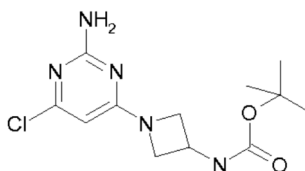
- 15 Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon por un método similar al descrito para la preparación 1 usando el material de partida apropiado y 4,6-dicloropirimidina. Las reacciones se controlaron por análisis de TLC y se calentaron a reflujo durante 3 a 18 horas.



No.	NRR'	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
2		(3R)-1-(6-Cloropirimidin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3- amina	66%	227
3		(3S)-1-(6-Cloropirimidin-4-il)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina	81%	227
4		(3aR*,6aS*)-2-(6-Cloropirimidin-4-il)-5-metiloctahidropirrol[3,4-c]pirrol	77%	239
5		1-(6-Cloropirimidin-4-il)-N,N-dimetilazetidín-3-amina	55%	213
6		4-Cloro-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin	77%	213
7		(1S,4S)-2-(6-Cloropirimidin-4-il)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano	97%	225

8		N-[(3R)-1-Benzilpirrolidin-3-il]-6-cloropirimidin-4-amina	64%	289
9		N-[(3S)-1-Benzilpirrolidin-3-il]-6-cloropirimidin-4-amina	49%	289
10		[(3R)-1-(6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]metilcarbamato de tert-butilo	86%	313
11		[(3S)-1-(6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]metilcarbamato de tert-butilo	95%	313

Preparación 12: [1-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-il)-azetidín-3-il]-metil-carbamato de tert-butilo

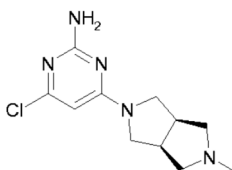


- 5 Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (26.2 g, 160 mmol) en porciones a una solución agitada de sal de HCl del éster tert-butílico del ácido azetidín-3-il-metilcarbámico (37.4 g, 168 mmol) en EtOH absoluto (400 mL) seguido de TEA (55.6 mL, 400 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó a reflujo (inicialmente se observó una solución transparente al calentarse) lo que dio lugar a la formación gradual de un precipitado. La mezcla se sometió a reflujo durante un total de 2 horas. La mezcla se dejó enfriar y se diluyó con agua (200 mL) gota a gota durante 30 minutos y se continuó agitando durante 45 minutos. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (150 mL) y se secó bajo succión para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42.74 g, 85%).

10  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.66 (1 H, s), 5.02 (1 H, br s), 4.86 (2H, br s), 4.20 (2H, t), 4.04 (2H, m), 2.91 (3H, s), 1.47 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 314  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Preparación 13: 4 -cloro-6-[(3aR,6aS)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidin-2-amina



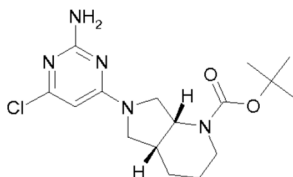
- 15 Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (1.64 g, 10 mmol) en porciones a una solución agitada (3aR,6aS)-2-metiloctahidropirrol[3,4-c]pirrol (1.6 g, 12,5 mmol) en EtOH absoluto (10 mL) seguido de TEA (1.8 mL, 12.5 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó a reflujo (inicialmente se observó una disolución transparente durante el calentamiento) y dio como resultado la formación gradual de un precipitado de color

tostado. La mezcla se sometió a reflujo durante un total de 3 horas. La mezcla se dejó enfriar, se añadió EtOH (30 mL) a la mezcla y se calentó para dar una solución y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con EtOH frío (50 mL) y se secó bajo succión para dar el compuesto del título en forma de un sólido (2.07 g, 82%).

5  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.88 (1H, s), 3.62 (2H, m), 3.41(2H, m), 3.0 (2H, m), 2.78 (2H, m), 2.47 (2H, dd), 2.33 (3H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 254, 256 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 14: (4aR\*,7aR\*)-6-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de tert-butilo



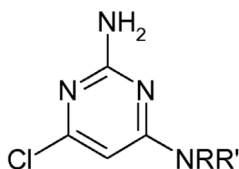
10 A una solución de (4aR\*,7aR\*)-octahidro-1H-pirrolo[3,4-b]piridin-1-carboxilato de tert-butilo racémico (460 mg, 2.03 mmol) en EtOH (1 mL) que contenía DIPEA (590  $\mu\text{L}$ , 3.39 mmol) se añadió una solución de 2-amino-4,6-dicloropirimidina (277 mg, 169 mmol) en EtOH (9 mL) con agitación y la solución se calentó a reflujo durante 24 horas. La solución se enfrió y se diluyó con agua (10 mL) y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua (20 mL) y se secó a vacío a 60°C para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (558 mg, 93 %).

15  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  5.85 (1H, s), 4.7 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.8 - 3.55 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.45 - 3.15 (1H, m), 2.85 (1H, m), 2.25 (1H, m), 1.85 - 1.65 (2H, m), 1.5 - 1.15 (12H, m)

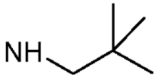
MS (APCI) m/z 354, 356 [M+H]<sup>+</sup>

Preparaciones 15 a 19

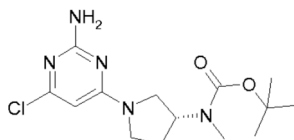
20 Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon por un método similar al descrito para la preparación 1 usando la amina apropiada y 2-amino-4,6-dicloropirimidina. Las reacciones se controlaron por análisis de TLC y se calentaron a reflujo durante 3 a 18 horas.



No.	NRR'	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
15		[3R]-1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]metilcarbamato de tert-butilo	100%	328
16		6-cloro-N <sup>4</sup> -(3,3-dimetilbutil)pirimidin-2,4-diamina	99%	229
17		6-cloro-N <sup>4</sup> -etilpirimidina-2,4-diamina	73%	173
18		6-cloro-N <sup>4</sup> -(3-fluorobencil)pirimidina-2,4-diamina	75%	253

No.	NRR'	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
19		6-cloro-N <sup>4</sup> -(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2,4-diamina	66%	213

Método alternativo para la preparación 15 [(3R)-1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)pirrolidin-3-il]metilcarbamato de tert-butilo

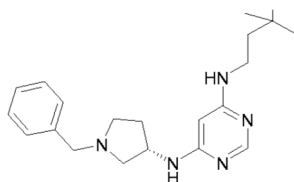


- 5 Se trató una suspensión de 2-amino-4,6-dicloropirimidina (3.62 g, 22.1 mmol) y la amina de la preparación 47 (5.40 g, 27.0 mmol) en etanol (45 ml) con TEA (4.62 ml, 33.1 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a partición entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite naranja. La trituración con éter di-isopropílico dio un sólido amarillo pálido que se filtró y se secó a vacío para dar el compuesto del título (7.0 g, 87%).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO<sub>d6</sub>): δ 5.77 (1H, s), 4.60 (1H, br m), 3.27 (4H, br m), 2.70 (3H, s), 2.02 (2H, br m), 1.39 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 327 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 20: N-[(3S)-1-bencilpirrolidin-3-il]-N'-(3,3-dimetilbutil)pirimidina-4,6-diamina

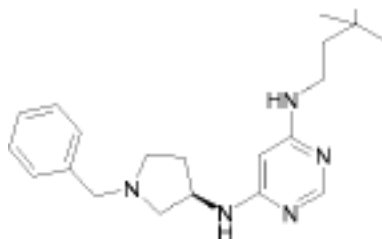


- 15 Una disolución del compuesto del título de la preparación 9 (2.7 g, 9.4 mmol), 3,3-dimetilbutan-1-amina (6.3 mL, 46 mmol) y DIPEA (1.63 mL, 9.4 mmol) en NMP (100 mL) se calentó a 150°C en un recipiente sellado durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 400 mL) seguidas de cloruro de sodio acuoso saturado (500 mL), se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se recogió por filtración para dar el compuesto del título en forma de un polvo blanco (2.15 g, 65%).

20 MS (APCI) m/z 354 [M+H]<sup>+</sup>

MS (APCI) m/z 354 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 21: N-[(3R)-1-bencilpirrolidin-3-il]-N'-(3,3-dimetilbutil)pirimidina-4,6-diamina

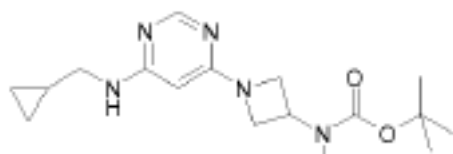


- 25 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para la preparación 20, utilizando el compuesto del título de la preparación 8, con un rendimiento del 48%.

MS (APCI) m/z 354 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 22: {1-[6-(ciclopropilmetil-amino)pirimidin-4-il]-azetidín-3-il}-metil-carbamato de tert-butilo



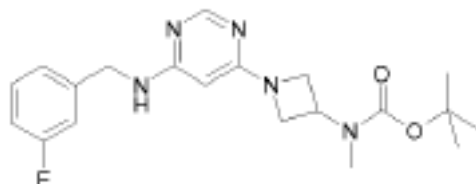


Se añadieron TEA (94  $\mu$ l, 0.68 mmol) a un reacti-vial™ de 5 mL que contenía el compuesto del título de la preparación 1 (100 mg, 0.33 mmol) y ciclopropilmetilamina (50 mg, 0.68 mmol) en DMSO (3 mL) y la solución se calentó a 140°C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se cargó en una columna SCX de 5 g, se eluyó con MeOH (100 mL) seguido de amoníaco 2M en MeOH (100 mL). Las fracciones que contenían el producto (según se juzgó por TLC) se combinaron y se evaporaron para dar un aceite anaranjado en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM: MeOH (99:1 cambiando a 96:4 en volumen) para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (75 mg, 67%).

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.13 (1H, s), 5.08 (1H, s), 4.79 (1H, br s), 4.20 (2H, t), 4.01 (2H, m), 3.04 (2H, t), 2.93 (3H, s), 1.46 (9H, s), 1.05 (1 H, m), 0.55 (2H, m), 0.24 (2H, m) ppm.

MS (APCI) m/z 334 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 23: {1-[6-(3-fluoro-bencilamino)-pirimidin-4-il]-azetidín-3-il]-metil-carbamato de tert-butilo

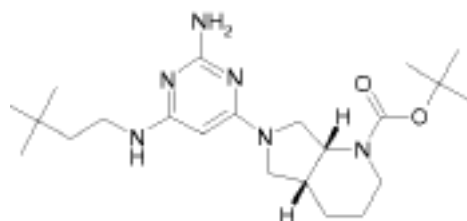


A un reacti-vial™ de 5 ml que contenía el compuesto del título de la preparación 1 (100 mg, 0.33 mmol) y 3 fluorobencilamina (76  $\mu$ L, 0.68 mmol) en DMSO (3 mL) se añadió TEA (9  $\mu$ L, 0.68 mmol) y la solución se calentó a 140°C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a vacío para obtener el producto bruto en forma de un aceite de color naranja viscoso. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH (99:1 cambiando a 97:3 en volumen) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige claro (49 mg, 38%).

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.18 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.09 (1H, m), 7.02 (1H, d), 6.97 (1H, m), 5.09 (1H, s), 5.0 (1H, br d), 4.46 (2H, d), 4.17 (2H, t), 3.98 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.47 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 388 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 24: (4aR\*,7aR\*)-6-{2-amino-6-[(3,3-dimetilbutil)amino]pirimidin-4-il}octahidro-1H-pirrol[3,4-b]piridina-1-carboxilato de tert-butilo

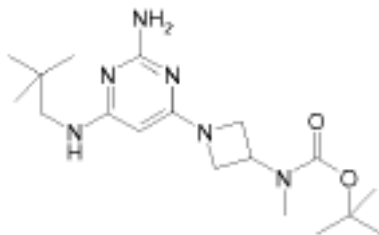


A una solución del compuesto del título de la preparación 14 (60 mg, 0.17 mmol) en DMSO (150  $\mu$ L) se añadió 3,3-dimetilbutan-1-amina (229  $\mu$ L, 1.7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 mL). El extracto orgánico se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (0.5 ml) y se purificó usando una columna Phenomenex HPLC C-18 eluyendo con acetonitrilo:agua (5:95 cambiando a 95:5 en volumen que contenía TFA al 0.1% en volumen) para producir el compuesto del título como una goma (45 mg, 63%).

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.41 - 8.33 (1H, m), 7.6 - 7.3 (1H, m), 6.15 (1H, br s), 4.92 - 4.69 (1H, m), 4.65 (1H, s), 4.05 (1H, d), 3.89 - 3.19 (5H, m), 3.17 - 3.09 (2H, m), 2.77 (1H, t), 2.39 - 2.19 (1H, m), 1.88 - 1.65 (2H, m), 1.62 - 1.51 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.44 - 1.17 (1H, m) 0.97 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 25: (1-{2-amino-6-[(2,2-dimetilpropil)amino]pirimidin-4-il}azetidín-3-il)metilcarbamato de tert-butilo

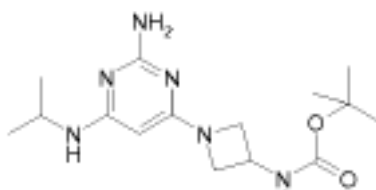


5 A una solución del compuesto del título de la preparación 12 (40 mg, 0.13 mmol) en DMSO (150  $\mu$ L) se añadió isopropilamina (150  $\mu$ L, 1.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar una goma marrón. La goma residual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco 0.880 (990: 10: 1 cambiando a 190: 10: 1 en volumen) para producir el compuesto del título en forma de una goma (20 mg, 42%).

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.83 (1H, s), 4.13 (2H, t), 3.97 (2H, dd), 3.01 (2H, s), 2.93 (3H, s), 1.46 (9H, s), 0.94 (9H, s) ppm.

10 MS (ESI) m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 26: [1-(2-amino-6-isopropilamino-pirimidin-4-il)-azetidín-3-il]-metil-carbamato de tert-butilo

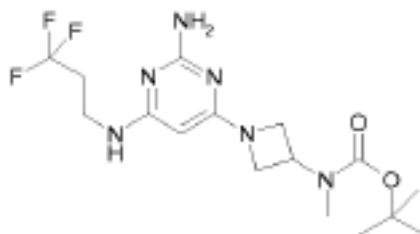


15 Se añadió isopropilamina (150  $\mu$ L, 1.7 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 12 (40 mg, 0.13 mmol) en DMSO (150  $\mu$ L) y la mezcla resultante se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar una goma marrón. La goma residual se purificó por cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco 0.880 (cambiando 990: 10: 1 a 190: 10: 1 en volumen) para producir el compuesto del título en forma de una goma (22 mg, 50%).

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.95 (1 H, br s), 4.67 (1 H, s), 4.48 (2H, br s), 4.33 (1 H, br d), 4.16 (2H, br t), 3.95 (2H, dd), 3.72 (1H, m), 2.92 (3H, s), 1.46 (9H, s) 1.19 (6H, d) ppm.

20 MS (APCI) m/z 337 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 27: {1-[2-amino-6-(3,3,3-trifluoro-propilamino)-pirimidin-4-il]-azetidín-3-il}-metil-carbamato de tert-butilo

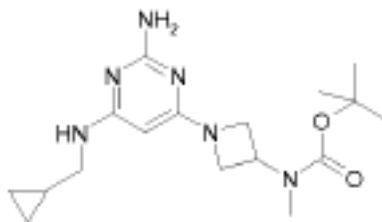


25 A una solución del compuesto del título de la preparación 12 (30 mg, 0.1 mmol) en EtOH (200  $\mu$ L) se añadió clorhidrato de 3,3,3-trifluoropropilamina (48 mg, 0.3 mmol) seguido de TEA (100  $\mu$ L, 0.7 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo irradiación de microondas a 130°C en un recipiente sellado durante 90 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar una goma marrón. La goma residual se purificó por cromatografía en columna instantánea eluyendo con DCM: MeOH: 880 amoníaco (99: 1: 0.1 cambiando a 95: 5: 0.5, en volumen) para producir el compuesto del título como una goma (15 mg, 38%).

30  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  5.71 (1 H, br t), 5.13 (2H, br s), 4.87 (1 H, br s), 4.84 (1 H, s), 4.04 (2H, t), 3.88 (2H, dd), 3.54 (2H, q), 2.91 (3H, s), 2.52 (2H, m), 1.44 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 391 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 28: {1-[2-amino-6-(ciclopropilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-azetidín-3-il}-metil-carbamato de tert-butilo

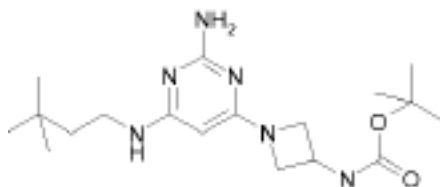


5 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para la preparación 26, utilizando el compuesto del título de la preparación 12 y ciclopropilmetilamina, con un rendimiento del 48%.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 5.51 (1H, m), 5.08 (2H, br s), 4.87 (1H, br s), 4.79 (1H, s), 4.03 (2H, t), 3.87 (2H, dd), 3.08 (2H, t), 2.90 (3H, s), 1.43 (9H, s), 1.02 (1H, m), 0.42 (2H, m), 0.19 (2H, m) ppm.

MS (APCI) m/z 349 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 29: {1-[2-amino-6-(3,3-dimetil-butilamino)-pirimidin-4-il]-azetidín-3-il}-metil-carbamato de tert-butilo

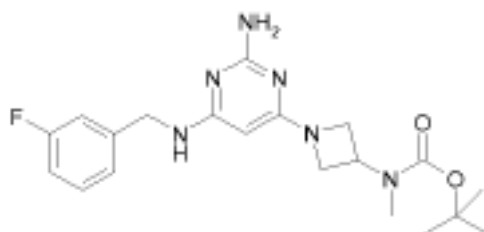


10 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para la preparación 26, utilizando el compuesto del título de la preparación 12 y 3,3-dimetilbutan-1-amina, con un rendimiento del 58%.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.0 (1H, br s), 4.67 (1H, s), 4.52 (2H, br s), 4.36 (1H br t), 4.16 (2H, t), 3.96 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.92 (3H, s), 1.50 - 1.45 (11 H, m), 0.95 (9H, s) ppm.

15 MS (APCI) m/z 379 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 30: {1-[2-amino-6-(3-fluoro-bencilamino)-pirimidin-4-il]-azetidín-3-il}-metil-carbamato de tert-butilo

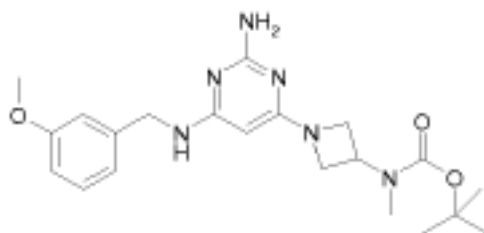


20 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para la preparación 26, usando el compuesto del título de la preparación 12 y 3-fluorobencilamina usando 1,2-dietoxietano como disolvente de reacción, con un rendimiento del 53%.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.28 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.01(1H, br d), 6.95 (1H, br t), 5.15 (1H, br t), 5.00 (1H, br s), 4.80 (2H, br s), 4.64 (1 H, s), 4.41 (2H, br d), 4.13 (2H, t), 3.96 (2H, dd), 2.90 (3H, s), 1.45 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 403 [M+H]<sup>+</sup>

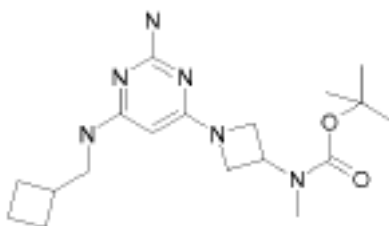
Preparación 31: {1-[2-amino-6-(3-metoxi-bencilamino)-pirimidin-4-il]-azetidín-3-il}-metil-carbamato de tert-butilo



El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para la preparación 26, utilizando el compuesto del título de la preparación 12 y 3-metoxibencilamina, con un rendimiento del 17%.

5  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  7.20 (1 H, t), 6.93 - 6.89 (2H, m), 6.78 (1 H, dd), 5.96 (1 H, br t), 5.12 (2H, br s), 5.00 - 4.70 (2H, m), 4.46 (2H, d), 4.01 (2H, t), 3.86 (2H, m), 3.76 (3H, s), 2.90 (3H, s), 1.44 (9H, s) ppm.

Preparación 32: {1-[2-amino-6-(ciclobutilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-azetidín-3-il-metil-carbamato de tert-butilo

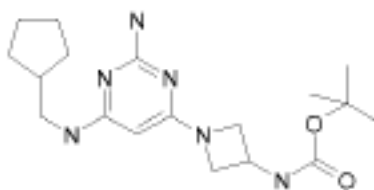


10 A una solución del compuesto del título de la preparación 1 (30 mg, 0.10 mmol) en DMSO (150  $\mu\text{L}$ ) se añadió clorhidrato de ciclobutilmetilamina (127 mg, 1 mmol) seguido de DIPEA (300  $\mu\text{L}$ , 1.76 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar una goma. La goma residual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco 0.880 (990: 10: 1 cambiando a 190: 10: 1 en volumen) para producir el compuesto del título como una goma (12 mg, 33%).

15  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  5.52 (1H, m), 5.13 (2H, br s), 4.87 (1H, br s), 4.79 (1H, s), 4.05 (2H, t), 3.86 (2H, dd), 3.25 (2H, t), 2.91 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.05 - 1.97 (H, m), 1.89 - 1.80 (2H, m), 1.77 - 1.69 (2H, m), 1.44 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 363 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 33: {1-[2-amino-6-(ciclopentilmetil-amino)-pirimidin-4-il]-azetidín-3-il}-metil-carbamato de tert-butilo



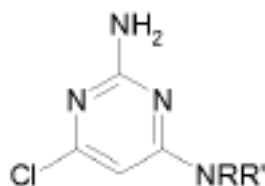
20 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para la preparación 26, utilizando el compuesto del título de la preparación 12 y clorhidrato de ciclopentilmetilamina, con un rendimiento del 16%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.79 (1H, s), 4.15 (2H, t), 4.00 (2H, dd), 3.10 (2H, d), 2.93 (3H, s), 2.14 (1 H, m), 1.83 - 1.75 (2H, m), 1.69 - 1.53 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.30 - 1.22 (2H, m) ppm.

MS (APCI) m/z 377 [M+H]<sup>+</sup>

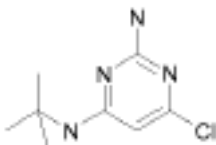
25 Preparaciones 34 a 42

Los siguientes compuestos de la fórmula general mostrada a continuación se prepararon por un método similar al descrito para la preparación 1 usando la amina apropiada y 2-amino-4,6-dicloropirimidina. Las reacciones se controlaron por análisis de TLC.



No.	NRR'	Nombre	LRMS m/z
34		4-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-1,4-diazepano-1-carboxilato de tert-butilo	328
35		6-Cloro-N <sup>4</sup> -(2-metilciclopropil)pirimidin-2,4-diamina	199
36		4-Cloro-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2-amina	242
37		6-Cloro-N <sup>4</sup> -(ciclopropilmetil)pirimidina-2,4-diamina	254
38		(3aR*,7aS*)-5-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)octaidro-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-carboxilato de tert-butilo	354
39		N <sup>4</sup> -Biciclo[1.1.1]pent-1-il-6-cloropirimidina-2,4-diamina	211
40		[1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)piperidin-4-il]carbamato de tert-butilo	328
41		[1-(2-amino-6-cloropirimidin-4-il)-3-metilazetidin-3-il]metilcarbamato de tert-butilo	328
42		4-Cloro-6-(hexahidropirrol[12-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-2-amina	254

Preparación 43: N<sup>4</sup>-(tert-butil)-6-cloropirimidina-2,4-diamina

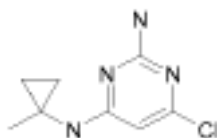


5 Se calentó una solución de 2-amino-4,6-dicloropirimidina (400 mg, 2.44 mmol) y t-butilamina (2.6 ml, 25.0 mmol) en NMP (1 ml) en un microondas a 150°C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se sometió a partición entre agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), la fase orgánica se separó, se secó y se redujo a vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía de columna rápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:pentano (30:70 cambiando a 80:20 en volumen) para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (494 mg, 100%).

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.80 (1H, s), 4.78 (2H, bs), 1.42 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 201 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 44: 6-cloro-N<sup>4</sup>-(1-metilciclopropil)pirimidina-2,4-diamina



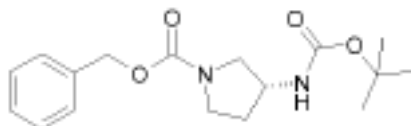
10 Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (508 mg, 3.1 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 1-metilciclopropilamina (1.0 g, 9.3 mmol) y metóxido de sodio (502 mg, 9.30 mmol) en NMP (3 ml). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 16 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y el precipitado resultante se separó por filtración, se lavó con más agua (20 ml) y se secó a vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (280 mg, 15%).

15

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.71 (1 H, s), 1.37 (3H, s), 0.83-0.79 (2H, m), 0.72-0.65 (2H, m) ppm.

MS (ESI) m/z 199 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 45: (3R)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo



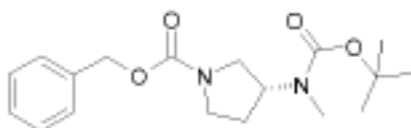
20 Se trató una solución de (3S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo (10.0 g, 53.7 mmol) en DCM (40 ml) con TEA (14.9 ml, 107 mmol) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (7.6 ml, 53.7 mmol) y la suspensión resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante un período de 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM adicional (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron a vacío para dar un sólido amarillo pálido (14.6 g, 85%).

25

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39-7.29 (5H, m), 5.13 (2H, s), 4.58 (1H, m), 4.19 (1H, m), 3.66 (1H, m), 3.49 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.14 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.44 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 321 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 46: (3R)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de bencilo



30 Se enfrió una solución del carbamato de la preparación 45 (14.6 g, 45.6 mmol) en THF (85 ml) a 0°C y se trató con tert-butoxido de potasio (4.38 g, 59.27 mmol). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos antes de la adición de

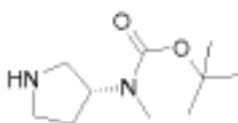
yoduro de metilo (4.26 ml, 59.3 mmol) y después se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se redujeron a vacío para dar un aceite de color naranja.

5 El aceite se redisolvió en THF (85 ml), se enfrió a 0°C y se trató con tert-butoxido de potasio (3.00 g, 40.6 mmol). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos antes de la adición de yoduro de metilo (3.0 ml, 41.7 mmol) y después se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se sometió a partición entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con más acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y se redujeron a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite naranja (15.3 g, 100%).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.26 (5H, m), 5.11 (2H, s), 4.70 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.29 (1H, m), 2.74 (3H, s), 1.98 (2H, m), 1.43 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 335 [M+H]<sup>+</sup>

Preparación 47: [(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo

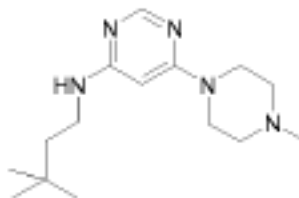


15 Se hidrogenó una solución del carbamato de la preparación 46 (15.58 g, 46.6 mmol) en etanol (150 ml) en presencia de Pd/C al 5% (1 g) a 50 psi a temperatura ambiente durante un período de 18 horas. Se añadió más Pd/C (500 mg) y la mezcla resultante se hidrogenó en las mismas condiciones durante otras 26 horas. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía (DCM: MeOH:amoníaco 0.880 (100: 0: 0 cambiando a 90:10:1 en volumen) dio los compuestos del título como un aceite amarillo pálido (5.85 g, 62%).

20 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.56 (1H, m), 3.06 (2H, m), 2.87 (1H, m), 2.79 (1H, m), 2.78 (3H, s), 2.54 (1H, s), 1.95 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.43 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 201 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 1: N-(3,3-dimetilbutil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina**



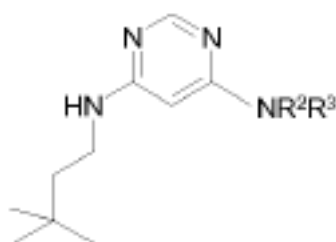
25 Se trató una disolución del compuesto del título (110 mg, 0.52 mmol) de la preparación 6 en NMP (2 mL) con DIPEA (135 μL, 0.78 mmol) y 3,3-dimetilbutan-1-amina (347 μL, 2.6 mmol) y se calentó a 150°C durante 18 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a partición entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La fracción orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (20 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM: MeOH: amoníaco 0.880 (90: 10: 1 en volumen) para producir el compuesto del título en forma de una goma (57 mg, 40%).

30 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.95 (1H, s), 5.56 (1H, s), 3.51 (4H, m), 3.23 (2H, m), 2.47 (4H, m), 2.30 (3H, s), 1.49 (2H, m), 0.95 (9H, s) ppm.

35 MS (APCI) m/z 278 [M+H]<sup>+</sup>

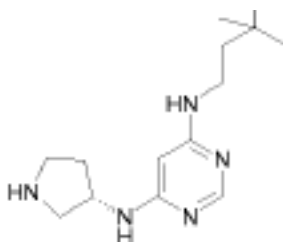
**Ejemplos 2 a 5**

Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al descrito para el ejemplo 1 usando el material de partida apropiado.



No.	Preparación No. de material de partida.	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
2	3		6-[(3S)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4-amina	20%	292
3	4		N-(3,3-Dimetilbutil)-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrololo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidin-4-amina	24%	304
4	5		6-[3-(Dimetilamino)azetidin-1-il]-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4-amina	41%	278
5	7		N-(3,3-Dimetilbutil)-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidin-4-amina	3%	290

**Ejemplo 6: N-(3,3-dimetilbutil)-N'-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirimidina-4,6-diamina**



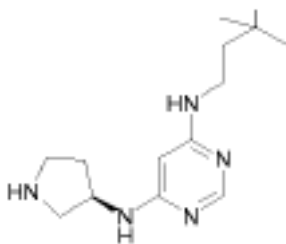
- 5 Una solución del compuesto de la preparación 20 (2.15 g, 6.1 mmol) en EtOH (40 mL) y MeOH (20 mL) se enfrió a 0°C y se trató con hidróxido de paladio (20% sobre carbono 100 mg) seguido de formiato de amonio (5.8 g, 91 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó directamente mediante resina SCX, eluyendo compuestos no básicos con MeOH y los compuestos básicos con amoníaco 1N en MeOH. Los lavados básicos se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco 0.880 (1:0:0 cambiando a 80:20:1, en volumen) para producir el compuesto del título en forma de polvo blanco sólido (1.2 g, 75%).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.9 (1H, s), 5.4 (1H, s), 4.1 (1H, m), 3.2 (2H, m), 3.1 (1H, m), 3.0 (1H, m), 2.9 (1H, m), 2.7 (1H, m), 2.1 (1H, m), 1.7 (1H, m), 1.5 (2H, m), 1.0 (9H, s) ppm.

- 15 Masa exacta: encontrada 264.2181, C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub> requiere 264.2183.

**Ejemplo 7: N-(3,3-dimetilbutil)-N'-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirimidina-4,6-diamina**



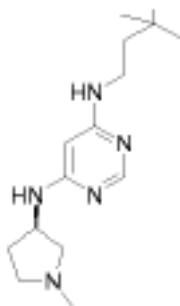


El compuesto del título se preparó por un método similar al descrito para el ejemplo 6, usando el compuesto del título de la preparación 21, con un rendimiento del 70%.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7.9 (1H, s), 5.4 (1H, s), 4.1 (1H, m), 3.2 (2H m), 3.1 (1H, m), 3.0 (1H, m), 2.9 (1 H, m), 2.7 (1 H, m), 2.1 (1 H, m), 1.7 (1 H, m), 1.5 (2H, m), 1.0 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 264 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 8: N-(3,3-dimetilbutil)-N'-[(3R)-1-metilpirrolidin-3-il]pirimidina-4,6-diamina**

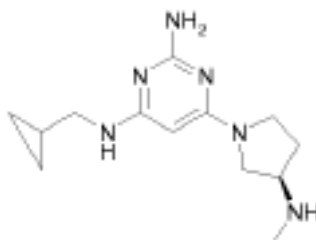


Se disolvió una suspensión del compuesto del ejemplo 7 (38 mg, 0.144 mmol) en THF (1.5 mL) que contenía formaldehído acuoso (11 μL, 0.144 mmol, 37% en agua) y ácido acético (8.3 μL, 0.144 mmol) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (37 mg, 0.173 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se aplicó directamente a resina SCX, eluyendo compuestos no básicos con MeOH y los compuestos básicos con amoníaco 1N en MeOH. Los lavados básicos se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco 0.880 (1:0:0 cambiando a 40:10:1, en volumen) purificación adicional en sílica de fase inversa eluyendo con agua:acetonitrilo (1:0 cambiando a 19:1 en volumen) dio el compuesto del título en forma de un sólido blanco (14 mg, 35%).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.9 (1H, s), 5.4 (1H, s), 4.2 (1H, m), 3.2 (2H, m), 2.9 (1H, m), 2.8 (1H, m), 2.5 (2H, m), 2.4 (4H, m), 1.7 (1H, m), 1.5 (2H, m) 1.1 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 278 [M+H]<sup>+</sup>, 276 [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 9: N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina**



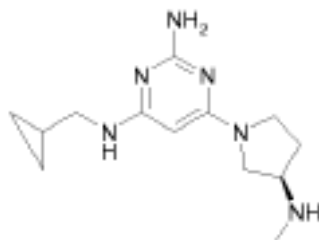
Se trató una disolución del compuesto de la preparación 15 (120 mg, 0.38 mmol) en NMP (2 mL) con DIPEA (191 μL, 1.1 mmol) y 1-ciclopropilmetilamina (99 μL, 1.15 mmol) y se calentó a 150°C en un recipiente sellado durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con agua (4 x 50 mL) y cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para dar el intermedio tert-butiloxicarbonilo protegido compuesto. Este material bruto se disolvió en DCM (2 mL), se trató con ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó directamente mediante resina SCX, eluyendo compuestos no básicos con MeOH y los compuestos básicos con amoníaco 2N en MeOH. Los lavados básicos se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía de

columna rápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco 0.880 (1:0:0 cambiando a 170:30:3, en volumen) para producir el compuesto del título en forma de una espuma blanca (16 mg, 17%).

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.89 (1H, s), 3.63 (1H, m), 3.55 (1H, m), 3.47 (1H, m), 3.39 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.05 (2H, d), 2.42 (3H, s), 2.21 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.06 (1H, m), 0.52 (2H, q), 0.23 (2H, q) ppm.

5 MS (APCI) m/z 248  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Método alternativo, por ejemplo, 9:  $\text{N}^4$ -(ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina



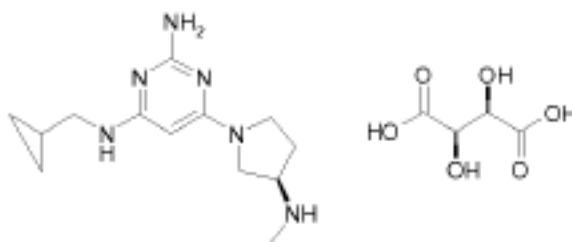
10 Se calentó una suspensión del compuesto de la preparación 15 (1.8 g, 5,5 mmol) en ciclopropilmetanamina (5.4 ml, 62.3 mmol) y TEA (1.53 ml, 11 mmol) en un recipiente a presión sellado a  $120^\circ\text{C}$  durante 24 horas. El exceso de amina se eliminó a vacío y el residuo se sometió a partición entre agua (100 ml) y DCM (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM adicional (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco 0.880 (98:2:0 cambiando a 95:5:0,2, en volumen) dio el compuesto intermedio tert-butiloxicarbonilo protegido (1.55 g, 77 %).

15  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.89 (1H, s), 4.71 (1H, m), 3.64 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.07 (2H, d), 2.80 (3H, s), 2.13 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.05 (1H, m), 0.52 (2H, m), 0.23 (2H, m) ppm.

MS (APCI) m/z 363  $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Se trató una solución del compuesto intermedio de tert-butiloxicarbonilo protegido (6.18 g, 16.6 mmol) en metanol (15 ml) con HCl 4M en 1,4-dioxano (42 ml, 168 mmol) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente (exotermia observada con la adición del HCl) durante 18 horas. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se sometió a partición entre amoníaco 0.880 (50 ml) y DCM (400 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM adicional (200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (sulfato de sodio) y el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite amarillo pálido (4.00 g, 92%).

#### Ejemplo 9a: L-tartrato de $\text{N}^4$ -(ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina



25 Se trató una solución del compuesto del ejemplo 9 (10.14 g, 38.65 mmol) en metanol (340 ml) con una solución de ácido L(+) tartárico en (5.8 g, 38.65 mmol) en metanol (50 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y el sólido resultante se separó por filtración y se secó a vacío. El sólido se disolvió en el volumen mínimo de agua hirviendo (22 ml) y luego se añadió metanol hasta que se observó una precipitación permanente (102 ml). La suspensión resultante se dejó enfriar gradualmente a temperatura ambiente y el sólido se filtró y se secó a vacío durante 50 días durante 3 días y después se dejó equilibrar a temperatura ambiente en aire durante otros 2 días para dar los compuestos del título en forma de un sólido incoloro (14.15 g, 89%)

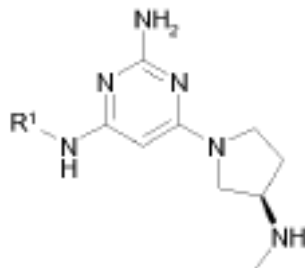
30  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  6.41 (1H, br s), 5.72 (2H, br s), 4.81 (1H, s), 3.92 (2H, s), 3.58 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.32 (2H, m), 3.03 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.18 (1H, m), 1.95 (1H, m), 0.96 (1H, m), 0.39 (2H, m), 0.12 (2H, m) ppm.

35 MS (APCI) m/z 263  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### Ejemplos 10 a 12

Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al descrito para el ejemplo 9 usando el compuesto

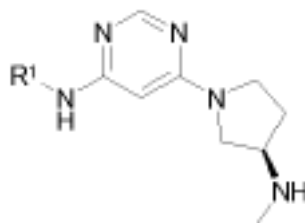
del título de la preparación 15 y el material de partida de amina apropiado.



No.	R <sup>1</sup>	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
10		N <sup>4</sup> -Isobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	24%	265
11		N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	34%	279
12	Et	N <sup>4</sup> -Etil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina	27%	237

#### Ejemplos 13 a 15

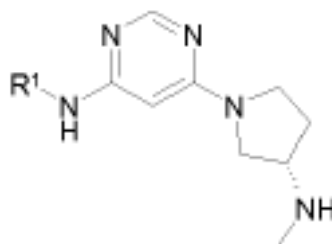
- 5 Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al descrito para el ejemplo 9, usando el compuesto de la preparación 10 y el material de partida de amina apropiado.




No.	R <sup>1</sup>	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
13	Et	N-Etil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina	64%	222
14		N-Isobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina	32%	250
15		N-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina	17%	248

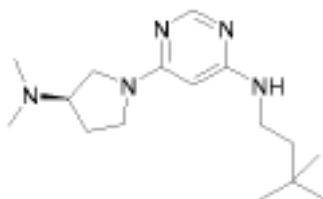
#### Ejemplos 16 a 17

- 10 Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al descrito para el ejemplo 9 usando el compuesto de la preparación 11 y el material de partida de amina apropiado.



No.	R <sup>1</sup>	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
16	Et	N-Etil-6-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina	28%	222
17		N-(3,3-Dimetilbutil)-6-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina	26%	278

**Ejemplo 18: 6-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4-amina**



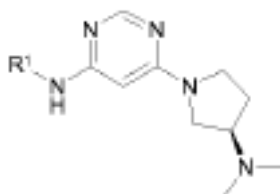
5 Se trató una disolución del compuesto del título de la preparación 2 (120 mg, 0.53 mmol) en NMP (2 mL) con DIPEA (276  $\mu$ L, 1.59 mmol) de 3,3-dimetilbutan-1-amina (213  $\mu$ L, 1.59 mmol) y se calentó a 150°C en un recipiente sellado durante 72 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó directamente mediante resina SCX, eluyendo compuestos no básicos con MeOH y los compuestos básicos con amoníaco 2N en MeOH. Los lavados básicos se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco 0.880 (1:0:0 cambiando a 40: 10: 1, en volumen) para dar el compuesto del título en forma de una goma 72 mg, 47%.




10 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD):  $\delta$  7.92 (1H, s), 5.30 (1H, s), 3.72 (1H, m), 3.61 (1H, m), 3.37 (1H, m), 3.24 (2H, m), 3.17 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.32 (6H, s), 2.25 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.52 (2H, m), 0.98 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 292 [M+H]<sup>+</sup>

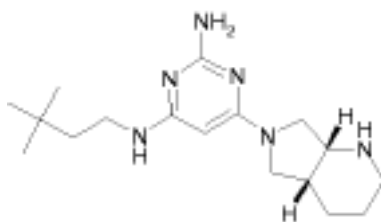
**Ejemplos 19 a 22**

15 Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al descrito para el ejemplo 18 usando el compuesto del título de la preparación 2.



No.	R <sup>1</sup>	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
19		N-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina	64%	262
20		6-[(3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-isobutilpirimidin-4-amina	60%	264
21	Et	6-[(3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-etilpirimidin-4-amina	55%	236
22		6-[(3R)-3-(Dimetilamino)pirrolidin-1-il]-N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-4-amina	41%	278

20 **Ejemplo 23: N<sup>4</sup>-(3,3-dimetilbutil)-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina**

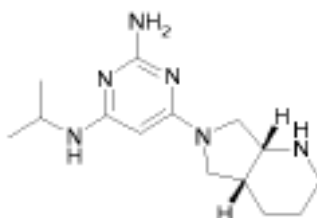


5 El compuesto del título de la preparación 24 (45 mg, 0.11 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó directamente con resina SCX, eluyendo compuestos no básicos con MeOH y los compuestos básicos con amoníaco 1N en MeOH, tomando fracciones de 4 mL para producir el compuesto del título como un sólido (25 mg, 71%).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3.52 - 3.33 (5H, m), 3.22 - 3.14 (2H, m), 2.97 - 2.86 (1H, m), 2.66 - 2.57 (1H, m), 2.40 - 2.29 (1H, m), 1.80 - 1.72 (2H, m), 1.70 - 1.55 (1H, m), 1.53 - 1.43 (3H, m), 0.97 (9H, s) ppm.

MS (ESI) m/z 319 [M+H]<sup>+</sup>

10 **Ejemplo 24: N<sup>4</sup>-isopropil-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidina-2,4-diamina**



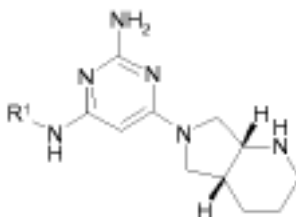
El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para el ejemplo 23 y la preparación 24, por reacción del compuesto de la preparación 14 con isopropilamina y posterior desprotección, con un rendimiento del 28%.

15 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4.77 (1H, s), 3.86 - 3.74 (1H, m), 3.51 - 3.34 (5H, m) 2.96 - 2.86 (1H, m), 2.66 - 2.56 (1H, m), 2.40 - 2.26 (1H, m), 1.81 - 1.72 (2H, m), 1.70 - 1.57 (1H, m), 1.54 - 1.41 (1H, m), 1.18 (6H, d) ppm







MS (ESI) m/z 277 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplos 25 a 33**

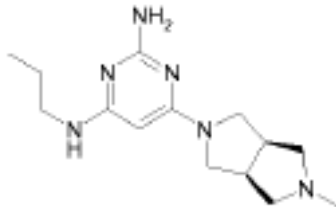
20 Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método similar al descrito para el ejemplo 23 y la preparación 24 por reacción del compuesto de la preparación 14 con una amina apropiada y posterior desprotección.



No.	R <sup>1</sup>	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
25	Me	N <sup>4</sup> -Metil-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina	36%	249
26	Et	N <sup>4</sup> -Etil-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina	11%	263
27		N <sup>4</sup> -Isobutil-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina	32%	291

No.	R <sup>1</sup>	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
28		N <sup>4</sup> -(Ciclopropilmetil)-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina	39%	289
29		N <sup>4</sup> -(3-Metilbutil)-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina	62%	305
30		N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina	29%	305
31		N <sup>4</sup> -Ciclopropil-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina	19%	275
32		N <sup>4</sup> -Ciclobutil-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina	43%	289
33		N <sup>4</sup> -(Ciclopentilmetil)-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina	11%	317

**Ejemplo 34: 6-[(3aR\*,6aS\*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidina-2,4-diamina**



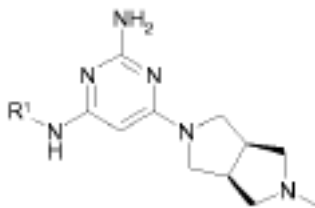
5 Se añadió propilamina (75  $\mu$ L, 1 mmol) a una solución del compuesto del título de la preparación 13 (20 mg, 0.08 mmol) en DMSO (75  $\mu$ L) y la mezcla se calentó a 120°C en un recipiente sellado para 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar una goma marrón. La goma residual se purificó por cromatografía de columna rápida en gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco 0.880 (990: 10: 1 cambiando a 90: 10: 1, en volumen) para producir el compuesto del título en forma de una goma (10 mg, 45 %).




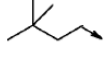



10 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>):  $\delta$  5.28 (1H, br t), 4.97 (3H, m), 3.51 (2H, m), 3.20 (4H, m), 2.83 (H, m), 2.51 (2H, m), 2.41 (2H, m), 2.22 (3H, s) 1.56 (2H, m), 0.92 (3H, t) ppm

MS (ESI) m/z 277 [M+H]<sup>+</sup>

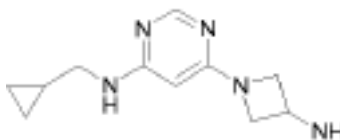
**Ejemplos 35 a 43**

Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al descrito para el ejemplo 34 usando el compuesto de la preparación 13 y el material de partida de amina apropiado.



No.	R <sup>1</sup>	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
35	Me	N <sup>4</sup> -Metil-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina	30%	249
36	Et	N <sup>4</sup> -Etil-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina	62%	263
37		N <sup>4</sup> -Isobutil-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina	52%	291
38		N <sup>4</sup> -(Ciclopropilmetil)-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina	78%	289
39		N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina	46%	305
40		N <sup>4</sup> -(3,3-Dimetilbutil)-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina	48%	319
41		N <sup>4</sup> -(3-Metilbutil)-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina	54%	305
42		N <sup>4</sup> -Ciclopropil-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina	27%	275
43		N <sup>4</sup> -Ciclobutil-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina	48%	289

**Ejemplo 44: Ciclopropilmetil-[6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidín-4-il]-amina**

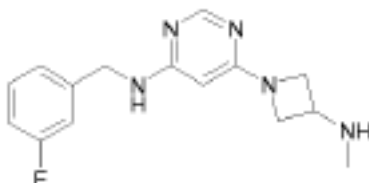


5 Se trató una disolución del compuesto del título de la preparación 22 (70 mg, 0.21 mmol) en DCM (5 mL) con ácido trifluoroacético (0.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se concentró la mezcla de reacción en vacío. El residuo se purificó directamente mediante resina SCX, eluyendo compuestos no básicos con MeOH y los compuestos básicos con amoníaco 2N en MeOH, tomando fracciones de 20 mL para producir el compuesto del título (45 mg, 92%).

10 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12 (1H, s), 5.06 (1H, s), 4.89 (1H, br s), 4.20 (2H, m) 3.71 (3H, m), 3.03 (2H, m), 2.42 (3H, s), 1.05 (1H, m), 0.54 (2H, m), 0.24 (2H, m) ppm.

Masa exacta: encontrada 234.1709, C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub> requiere 234.1719.

**Ejemplo 45: (3-fluoro-bencil)-[6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidín-4-il]-amina**



Se trató una solución del compuesto del título de la preparación 23 (42 mg, 0.11 mmol) en DCM (5 mL) con ácido

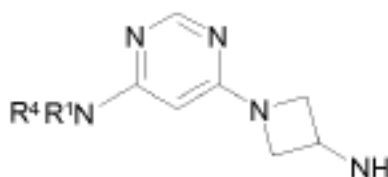
trifluoroacético (0.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual se concentró la mezcla de reacción en vacío. El aceite residual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco 0.880 (1:0:0 cambiando a 182:15:3, en volumen) para producir el compuesto del título como un sólido (29 mg, 94 %).

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.17 (1H, s), 7.29 (1H, m), 7.09 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.97 (1H, m), 5.07 (1H, d), 5.02 (1H, br s), 4.45 (2H, d), 4.16 (2H, m), 3.69 (3H, m), 2.42 (3H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 288  $[\text{M}+\text{H}]^+$

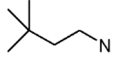
#### Ejemplos 46 a 59

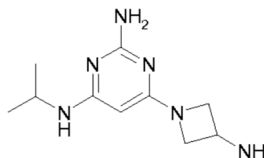
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al descrito para el ejemplo 44 y la preparación 22, por reacción del compuesto de la preparación 1 con una amina apropiada y posterior desprotección.



No.	R <sup>4</sup> R <sup>1</sup> N	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
46	iPrNH	N-Isopropil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-amina	74%	222
47		N-(4-Fluorobenzil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-amina	38%	288
48	EtNH	N-Etil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-amina	92%	208
49		N-Isobutil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-amina	12%	236
50		2-({6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-il}amino)etanol	41%	224
51		N-Benzil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-amina	27%	270
52		N-(2-Clorobenzil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-amina	42%	304
53		N-Metil-1-[6-(4-metilpiperidín-1-il]pirimidín-4-il]azetidín-3-amina	46%	262
54		N-(2-Metoxietil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-amina	77%	238
55		6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N-(3-metilbutil)pirimidín-4-amina	85%	250
56		N-Metil-1-(6-piperidín-1-il]pirimidín-4-il]azetidín-3-amina	45%	248
57		N-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-amina	84%	250
58	MeNH	N-Metil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-amina	88%	195



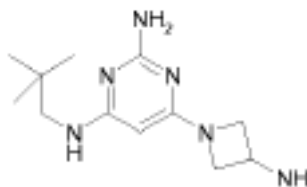
No.	R <sup>4</sup> R <sup>1</sup> N	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
59		N-(3,3-Dimetilbutil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-amina	81%	264

**Ejemplo 60: N<sup>4</sup>-isopropil-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidín-2,4-diamina**

5 El compuesto del título de la preparación 26 (22 mg, 0.07 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (1 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró a vacío. La goma residual se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoniaco 0.880 (98:2:0.2 cambiando a 90:10:1, en volumen) para producir el compuesto del título como una goma (12 mg, 73%).

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4.74 (1H, s), 4.1 (2H, dd), 3.82 (1H, m), 3.67 (2H, m), 3.61 (1H, m), 2.33 (3H, s), 1.16 (6H, d) ppm.

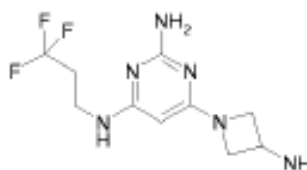
10 MS (APCI) m/z 237 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 61: N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina**

El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para el ejemplo 60, usando el compuesto de la preparación 25, con un rendimiento del 91%.

15 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 5.29 (1H, br t), 4.97 (2H, br s), 4.79 (1H, s), 3.97 (2H, t), 3.56 - 3.49 (3H, m), 3.08 (2H, br d), 2.32 (3H, s), 0.93 (9H, s) ppm

MS (ESI) m/z 265 [M+H]<sup>+</sup>

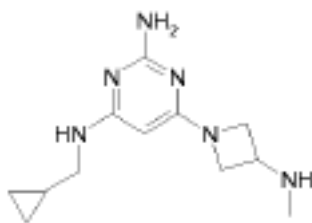
**Ejemplo 62: 6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-N<sup>4</sup>-(3,3,3-trifluoro-propil)-pirimidín-2,4-diamina**

20 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para el ejemplo 60, utilizando el compuesto de la preparación 27, con un rendimiento del 92%.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4.78 (1H, s), 4.11 (2H, m), 3.68 (2H, dd), 3.62 (1H, m), 3.48 (2H, t), 2.42 (2H, m), 2.34 (3H, s) ppm

MS (ESI) m/z 291 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 63: N<sup>4</sup>-ciclopropilmetil-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidina-2,4-diamina**

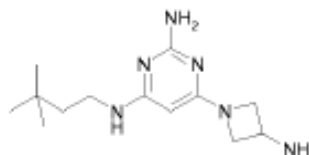


El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para el ejemplo 60, utilizando el compuesto de la preparación 28, con un rendimiento del 85%.

5  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.17 (2H, m), 3.76 (2H, m), 3.70 (1H, m), 3.06 (2H, d), 2.39 (3H, s), 1.01 (1H, m), 0.52 (2H, m), 0.22 (2H, m) ppm.

MS (APCI) m/z 249  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 64: N<sup>4</sup>-(3,3-dimetil-butil)-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidina-2,4-diamina**

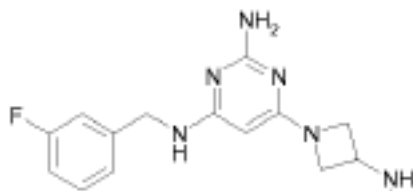


10 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para el ejemplo 60, utilizando el compuesto de la preparación 29, con un rendimiento del 87%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.73 (1H, s) 4.11 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.62 (1H, m), 3.18 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.48 (2H, m), 0.96 (9H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 279  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 65: N<sup>4</sup>-(3-fluoro-bencil)-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidina-2,4-diamina**

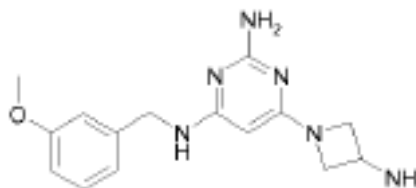


15 El compuesto del título se preparó por un método similar al descrito para el ejemplo 60, utilizando el compuesto de la preparación 30, con un rendimiento del 84%.

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ ):  $\delta$  7.32 (1H, m), 7.16 (1H, d), 7.10 (1H, br d), 6.96 (1H, m), 6.01 (1H, m), 5.06 (2H, br s), 4.79 (1 H, s), 4.51 (2H, d), 3.96 (2H, t), 3.57 - 3.48 (3H, m), 2.31 (3H, s) ppm.

20 MS (APCI) m/z 303  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Ejemplo 66: N<sup>4</sup>-(3-metoxibencil)-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidin-2,4-diamina**



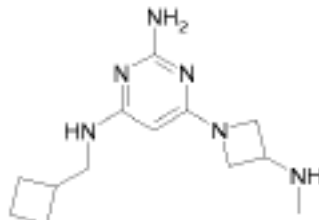
El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para el ejemplo 60, utilizando el compuesto de la preparación 31, con un rendimiento del 72%.

25  $^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.20 (1H, t), 6.89 - 6.85 (2H, m), 6.78 (1H, dd), 4.73 (1H, s), 4.37 (2H, s), 4.07 (2H, t),

3.76 (3H, s), 3.65 - 3.55 (3H, m), 2.31 (3H, s) ppm.

MS (APCI) m/z 315 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplo 67: N<sup>4</sup>-ciclobutilmetil-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidín-2,4-diamina**

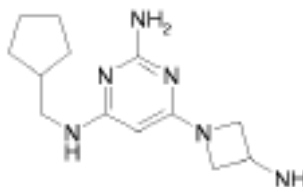


- 5 El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para el ejemplo 60, utilizando el compuesto de la preparación 32, con un rendimiento del 86%.

<sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>): δ 5.31 (1H, m), 4.99 (2H, br s), 4.73 (1H, s), 3.96 (2H, t), 3.58 - 3.50 (3H, m), 3.23 (2H, t), 2.55 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.05 - 1.97(H, m), 1.90 - 1.82 (2H, m), 1.77 - 1.68 (2H, m) ppm.

MS (APCI) m/z 263 [M+H]<sup>+</sup>

10 **Ejemplo 68: N<sup>4</sup>-ciclopentilmetil-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidina-2,4-diamina**



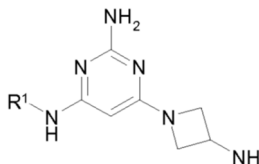
El compuesto del título se preparó mediante un método similar al descrito para el ejemplo 60, utilizando el compuesto de la preparación 33, con un rendimiento del 81%.

- 15 <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 4.75 (1H, s), 4.11 (2H, dd), 3.68 (2H, dd), 3.61 (1H, m), 3.09 (2H, d), 2.33 (3H, s), 2.13 (1H, m), 1.83 - 1.75 (2H, m), 1.70 - 1.53 (4H, m), 1.29 - 1.21 (2H, m) ppm.

MS (APCI) m/z 277 [M+H]<sup>+</sup>

**Ejemplos 69 a 90**

Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al descrito para el ejemplo 60 y la preparación 26 por reacción del compuesto de la preparación 12 con una amina apropiada y posterior desprotección.

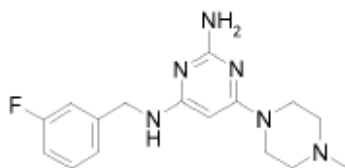


20

No.	R <sup>1</sup>	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
69	Me	N <sup>4</sup> -Metil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina	78%	209
70	Et	N <sup>4</sup> -Etil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina	83%	223
71		N <sup>4</sup> -Isobutil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina	87%	251
72		N <sup>4</sup> -Ciclopropil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina	74%	235

No.	R <sup>1</sup>	Nombre	Rendimiento	LRMS m/z
73		6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N <sup>4</sup> -propilpirimidín-2,4-diamina	85%	237
74		6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N <sup>4</sup> -(3-metilbutil)pirimidín-2,4-diamina	81%	265
75		N <sup>4</sup> -Ciclobutil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina	72%	249
76		6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N <sup>4</sup> -[4-(trifluorometoxi)encil]pirimidín-2,4-diamina	76%	369
77		4-[[[2-Amino-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-4-il]amino]metil]benzonitrilo	79%	310
78		N <sup>4</sup> -(2-Fluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina	77%	303
79		N <sup>4</sup> -Bencil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina	65%	285
80		6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N <sup>4</sup> -[3-(trifluorometil)bencil]pirimidín-2,4-diamina	81%	353
81		N <sup>4</sup> -(4-Clorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina	73%	319
82		6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N <sup>4</sup> -(2-metilbencil)pirimidín-2,4-diamina	68%	299
83		6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N <sup>4</sup> -(3-metilbencil)pirimidín-2,4-diamina	79%	299
84		6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N <sup>4</sup> -[2-(trifluorometil)bencil]pirimidín-2,4-diamina	74%	353
85		6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N <sup>4</sup> -[4-(trifluorometil)bencil]pirimidín-2,4-diamina	77%	353
86		N <sup>4</sup> -(3-Clorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina	71%	319
87		N <sup>4</sup> -(2-Metoxibencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina	68%	315
88		6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N <sup>4</sup> -(4-metilbencil)pirimidín-2,4-diamina	70%	299
89		N <sup>4</sup> -(2-Clorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina	72%	319
90		N <sup>4</sup> -(4-Fluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina	83%	303

**Ejemplo 91: N<sup>4</sup> (3-fluorobencil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidín-2,4-diamina**



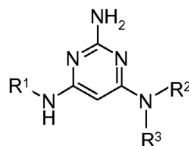
5 El compuesto del título de la preparación 18 (20 mg, 0.08 mmol) se trató con DMSO (150  $\mu$ L) y N-metilpiperazina (88  $\mu$ L, 0.79 mmol) y se calentó a 120°C en un recipiente sellado durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sometió a partición entre agua (2 mL) y acetato de etilo (2 mL) y se filtró a través de tierra de diatomeas, lavándose con más acetato de etilo (15 mL). La fracción orgánica del filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice eluyendo con DCM:MeOH:amoníaco 0.880 (90:10:1 cambiando a 90:10:1, en volumen) para producir el compuesto del título como una goma (20 mg, 79%).

$^1\text{H}$  RMN (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7.34 - 7.27 (1H, m), 7.14 - 7.10 (1H, m), 7.08 - 7.01 (1H, m), 6.98 - 6.89 (1H, m), 5.11 (1H, s), 4.45 (2H, s), 3.51 - 3.42 (4H, m), 2.48 - 2.41 (4H, m), (2.30 (3H, s) ppm.

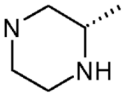
10 MS (APCI) m/z 208  $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_6\text{F}_1+2\text{H}]^+$

### Ejemplos 92 a 98

Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al descrito para el ejemplo 91 usando el material de partida de pirimidina apropiado y el material de partida de amina apropiado.

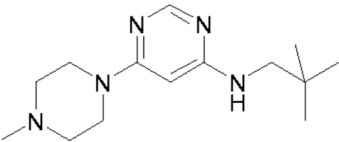
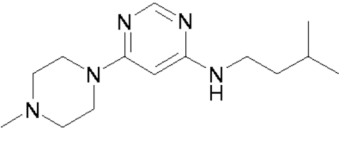
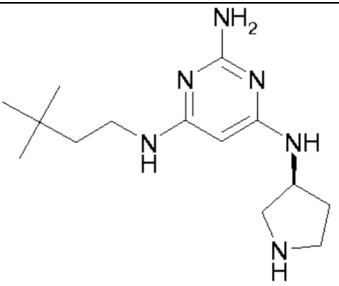
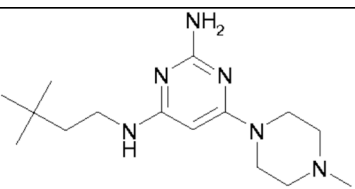
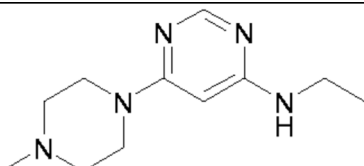
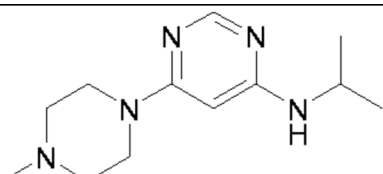


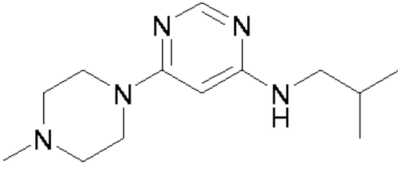
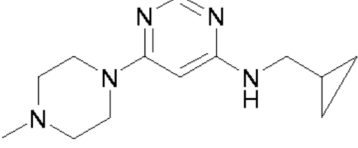
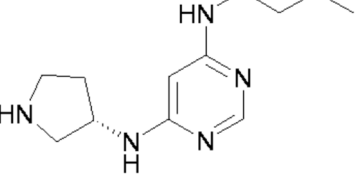
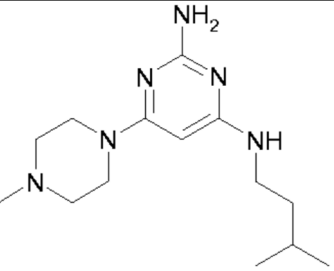
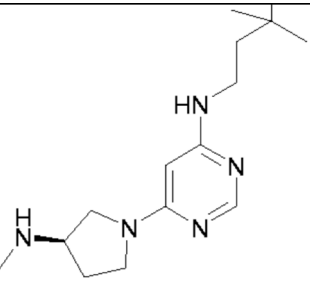
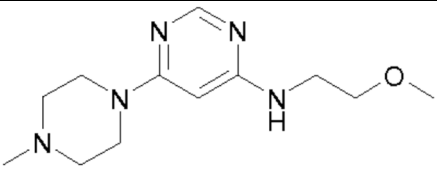
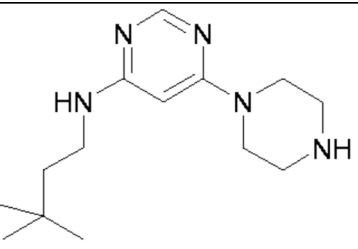
No.	R <sup>1</sup> NH	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	Nombre	Rendimiento	No. de preparación de material de partida	LR MS m/z
92			N <sup>4</sup> -(3-Fluorobencil)-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidina-2,4-diamina	73%	18	343
93			N <sup>4</sup> -(3,3-Dimetilbutil)-6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	92%	16	293
94			N <sup>4</sup> -(3,3-Dimetilbutil)-6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	89%	16	293
95			N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	85%	19	279
96			N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	77%	19	279
97	EtNH		N <sup>4</sup> -Etil-6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	85%	17	237

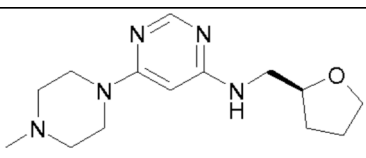
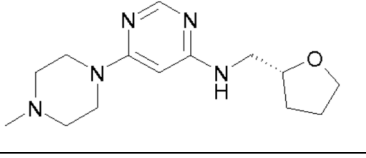
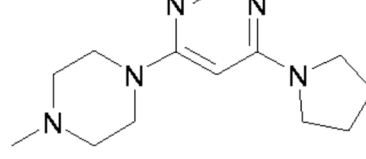
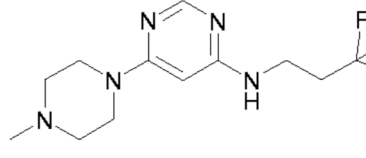
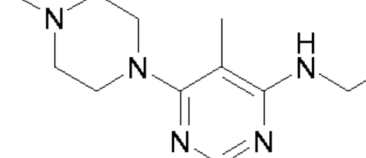
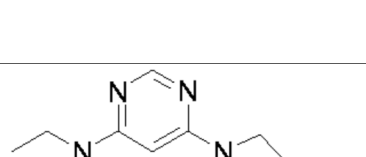
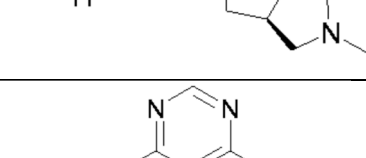
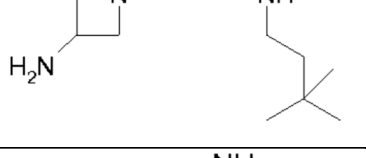
No.	R <sup>1</sup> NH	NR <sup>2</sup> R <sup>3</sup>	Nombre	Rendimiento	No. de preparación de material de partida	LR MS m/z
98	EtNH		N4-Etil-6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	73%	17	237

**Ejemplos 99 a 127**

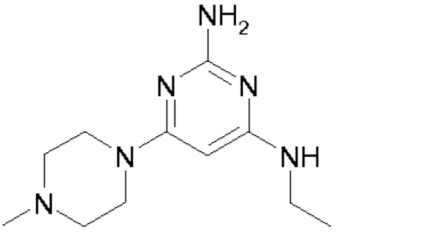
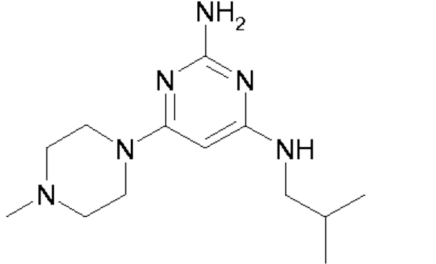
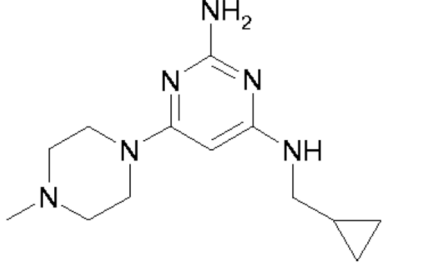
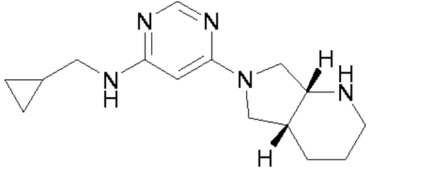
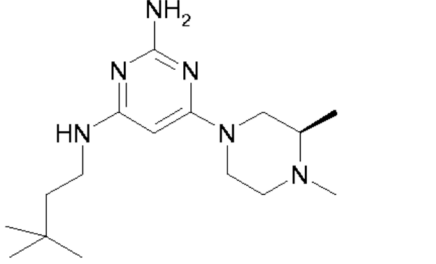
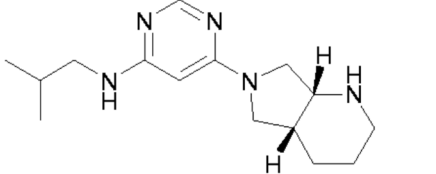
Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al utilizado para preparar los compuestos anteriores.

No.	Estructura	Nombre	LRMS m/z
99		N-(2,2-Dimetilpropil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina	264
100		N-(3-Metilbutil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina	264
101		N4-(3,3-Dimetilbutil)-N6-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirimidina-2,4,6-triamina	279
102		N4-(3,3-Dimetilbutil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidina-2,4-diamina	293
103		N-Etil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina	222
104		N-Isopropil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina	236

No.	Estructura	Nombre	LRMS m/z
105		N-Isobutil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina	250
106		N-(Ciclopropilmetil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina	248
107		N-(3-Metilbutil)-N'-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4,6-diamina	250
108		N <sup>4</sup> -(3-Metilbutil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina	279
109		N-(3,3-Dimetilbutil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina	278
110		N-(2-Metoxietil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina	252
111		N-(3,3-Dimetilbutil)-6-piperazin-1-ilpirimidin-4-amina	264

No.	Estructura	Nombre	LRMS m/z
112		6-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]pirimidin-4-amina	278
113		6-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]pirimidin-4-amina	278
114		4-(4-Metilpiperazin-1-il)-6-pirrolidin-1-ilpirimidin	248
115		6-(4-Metilpiperazin-1-il)-N-(3,3,3-trifluoropropil)pirimidin-4-amina	290
116		N-Isobutil-5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina	263
117		N-Etil-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidin-4-amina	248
118		6-(3-Aminoazetidín-1-il)-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4-amina	250
119		N <sup>4</sup> -Isopropil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina	251

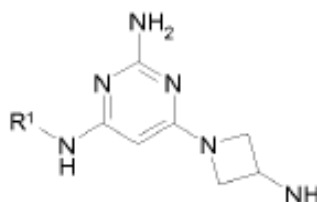


No.	Estructura	Nombre	LRMS m/z
120		N <sup>4</sup> -Etil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina	237
121		N <sup>4</sup> -Isobutil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina	265
122		N <sup>4</sup> -(Ciclopropilmetil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina	263
123		N-(Ciclopropilmetil)-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-4-amina	274
124		N <sup>4</sup> -(3,3-Dimetilbutil)-6-[(3R)-3,4-dimetilpiperazin-1-il]pirimidina-2,4-diamina	307
125		N-Isobutil-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-4-amina	276

No.	Estructura	Nombre	LRMS m/z
126		6-[(1R*,5S*,6s*)-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-yl]-N4-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2,4-diamina	277
127		N-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(4aR*,7aR*)-octahidro-6Hpirrolo[3,4-b]piridin-6-yl]pirimidin-4-amina	290

**Ejemplos 128 a 132**

Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al descrito para el ejemplo 60 y la preparación 26 por reacción del compuesto de la preparación 12 con una amina apropiada y posterior desprotección.

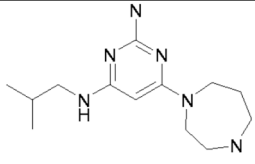
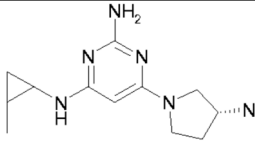
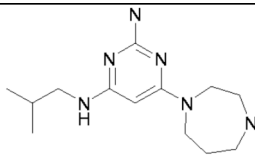
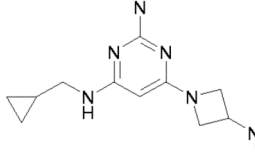
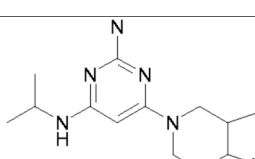
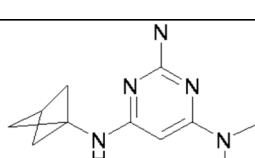
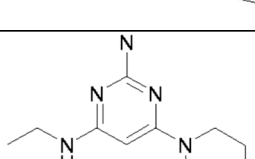
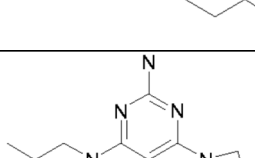


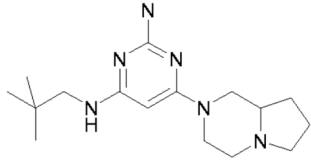
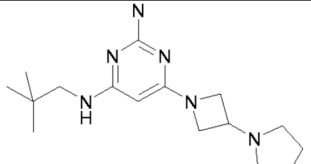
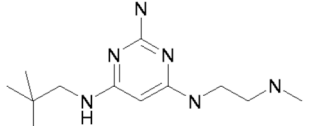
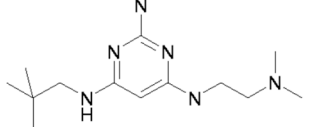
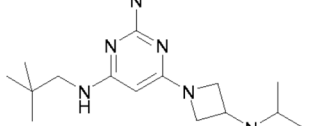
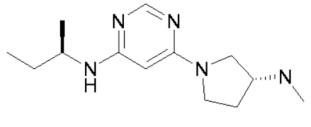
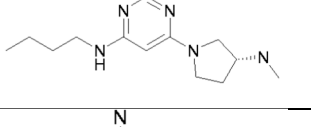
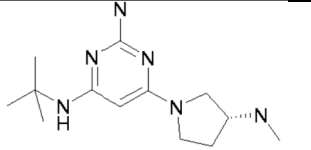
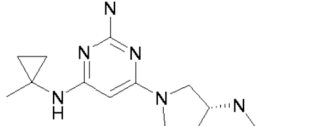
No.	R <sup>1</sup>	Nombre	LRMS m/z
128		6-[3-(Metilamino)azetidin-1-il]-N4-(2-metilbutil)pirimidin-2,4-diamina	265
129		N <sup>4</sup> -[(1S)-1,2-Dimetilpropil]-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	265
130		N <sup>4</sup> -(2,5-Difluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	321
131		N <sup>4</sup> -(2,3-Difluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	321
132		N <sup>4</sup> -Butil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	251

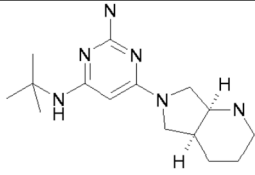
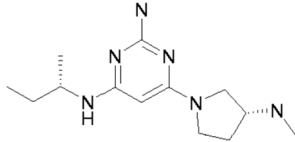
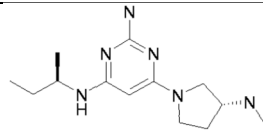
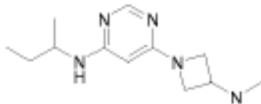
**Ejemplos 133 a 153**

Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al descrito para la preparación 26 (disolvente y temperatura indicados en la tabla durante un período comprendido entre 10 y 72 horas) usando el material de partida

de pirimidina apropiado y la amina apropiada. La desprotección (si fuera necesario) se llevó a cabo utilizando las condiciones descritas para el ejemplo 60.

No.	Estructura	Nombre	Cond.	Prep.	Despr.	LRMS m/z
133		6-(1,4-Diazepan-1-il)-N4-isobutilpirimidin-2,4-diamina	Puro/120°C	34	Y	265
134		6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-N4-(2-metilciclopropil)pirimidin-2,4-diamina	DMSO/130°C	35	Y	263
135		N <sup>4</sup> -Isobutil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2,4-diamina	Puro/120°C	36	N	279
136		N <sup>4</sup> -(Ciclopropilmetil)-6-(3-pirrolidin-1-ilazetididin-1-il)pirimidin-2,4-diamina	NMP/150°C	37	N	289
137		N <sup>4</sup> -Isopropil-6-[(3aR*,7aS*)-octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]pirimidina-2,4-diamina	DMSO/120°C	38	Y	277
138		N <sup>4</sup> -Biciclo[1.1.1]pent-1-il-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	DMSO/120°C	39	Y	275
139		6-(4-Aminopiperidin-1-il)-N4-etilpirimidin-2,4-diamina	Puro/120°C	40	Y	237
140		6-[3-Metil-3-(metilamino)azetididin-1-il]-N4-propilpirimidin-2,4-diamina	DMSO/120°C	41	Y	251

No.	Estructura	Nombre	Cond.	Prep.	Despr.	LRMS m/z
141		N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pirimidin-2,4-diamina	NMP/145°C	42	N	305
142		N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-(3-pirrolidin-1-ilazetididin-1-il)pirimidin-2,4-diamina	NMP/150°C	19	N	305
143		N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-N6-[2-(metilamino)etil]pirimidin-2,4,6-triamina	Puro/120°C	19	Y	253
144		N <sup>4</sup> -[2-(Dimetilamino)etil]-N6-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2,4,6-triamina	Puro/120°C	19	N	267
145		N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(isopropilamino)azetididin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	NMP/150°C	19	Y	293
146		6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-N-[(1R)-1-metilpropil]pirimidin-4-amina	Puro/120°C	10	Y	250
147		N-Butil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina	Puro/120°C	10	Y	250
148		N <sup>4</sup> -(tert-Butil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina	NMP/160°C	43	Y	265
149		6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-N4-(1-metilciclopropil)pirimidin-2,4-diamina	DMSO/130°C	44	Y	263

No.	Estructura	Nombre	Cond.	Prep.	Despr.	LRMS m/z
150		N <sup>4</sup> -(tert-Butil)-6-[(4aS*,7aS*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina	NMP/170°C	43	Y	291
151		6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-N4-[(1S)-1-metilpropil]pirimidin-2,4-diamina	DMSO/120°C	15	Y	265
152		6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-N4-[(1R)-1-metilpropil]pirimidin-2,4-diamina	DMSO/120°C	15	Y	265
153		N-(sec-Butil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-4-amina	Puro/120°C	1	Y	235

Los siguientes compuestos se prepararon por un método similar al utilizado para preparar los compuestos anteriores, usando el material de partida de pirimidina apropiado y la amina apropiada:

Ejemplo	Nombre
5	154 N <sup>4</sup> -(Ciclopropilmetil)-6-piperazin-1-ilpirimidin-2,4-diamina
	155 N <sup>4</sup> -(4-Fluorobencil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	156 N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-piperazin-1-ilpirimidin-2,4-diamina
	157 N <sup>4</sup> -(2,4-Difluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	158 6-[3-(Metilamino)azetidin-1-il]-N4-(1-metilbutil)pirimidin-2,4-diamina
10	159 Cloruro de N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	160 N <sup>4</sup> -[(1R)-1,2-Dimetilpropil]-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	161 6-[3-(Metilamino)azetidin-1-il]-N4-[(1S)-1-metilpropil]pirimidin-2,4-diamina
	162 N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3aR*,7aS*)-octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]pirimidin-2,4-diamina
	163 6-Piperazin-1-il-N <sup>4</sup> -propilpirimidin-2,4-diamina
15	164 N <sup>4</sup> -Etil-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	165 N <sup>4</sup> -(Ciclopropilmetil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina
	166 N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina
	167 N <sup>4</sup> -(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	168 N <sup>4</sup> -(tert-Butil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
20	169 N <sup>4</sup> -Isopropil-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina
	170 6-(3-Aminoazetidin-1-il)-N4-etilpirimidin-2,4-diamina
	171 6-(3-Aminoazetidin-1-il)-N4-(ciclopropilmetil)pirimidin-2,4-diamina

- 172 N<sup>4</sup>-Ciclopropil-6-[(3aR\*,7aS\*)-octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]pirimidin-2,4-diamina
- 173 4-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-6-(4-metilpiperidin-1-il)pirimidin-2-amina
- 174 N<sup>4</sup>-(Ciclopentilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 175 6-(1,4-Diazepan-1-il)-N<sup>4</sup>-etilpirimidin-2,4-diamina
- 5 176 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-N<sup>6</sup>-[2-(dimetilamino)etil]pirimidin-2,4,6-triamina
- 177 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 178 N<sup>4</sup>-Ciclobutil-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina
- 179 N-Ciclobutil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidin-4-amina
- 180 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidin-2,4-diamina
- 10 181 N-Ciclobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina
- 182 N<sup>4</sup>-(2-Metoxietil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 183 N-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina
- 184 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 185 N<sup>4</sup>-Etil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2,4-diamina
- 15 186 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 187 N<sup>4</sup>-Isopropil-6-piperazin-1-ilpirimidin-2,4-diamina
- 188 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3aR\*,7aS\*)-octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]pirimidin-2,4-diamina
- 189 N-Ciclopropil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidin-4-amina
- 190 6-(3-Aminoazetidín-1-il)-N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2,4-diamina
- 20 191 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicclo[2.2.1]hept-2-il]pirimidin-2,4-diamina
- 192 N-(2,2-Dimetilpropil)-6-(3-pirrolidin-1-ilazetidín-1-il)pirimidin-4-amina
- 193 N<sup>4</sup>-Etil-6-[(3aR\*,7aS\*)-octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]pirimidin-2,4-diamina
- 194 N-(Ciclopropilmetil)-N'-[2-(dimetilamino)etil]pirimidin-4,6-diamina
- 195 6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(2-metilbutil)pirimidin-2,4-diamina
- 25 196 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 197 N<sup>4</sup>-Etil-6-(3-pirrolidin-1-ilazetidín-1-il)pirimidin-2,4-diamina
- 198 N<sup>4</sup>-isopropil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-2,4-diamina
- 199 N<sup>4</sup>-Ciclobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-a
- 200 N<sup>4</sup>-Metil-6-[(3aR\*,7aS\*)-octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il]pirimidin-2,4-diamina
- 30 201 6-(4-Aminopiperidin-1-il)-N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2,4-diamina
- 202 N-Isopropil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina
- 203 N-Ciclopropil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina
- 204 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 205 N<sup>4</sup>-Etil-6-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 35 206 6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N-propilpirimidin-4-amina
- 207 N<sup>4</sup>-(tert-Butil)-6-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 208 N<sup>4</sup>-Metil-6-piperazin-1-ilpirimidin-2,4-diamina

	209	N <sup>4</sup> -(2,2-Dimetilpropil)-6-{3-[(metilamino)metil]azetid-1-il}pirimidin-2,4-diamina
	210	N <sup>4</sup> -(Ciclopropilmetil)-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina
	211	N <sup>4</sup> -(3,3-Dimetilbutil)-6-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	212	N <sup>4</sup> -(2-Aminoetil)-N <sup>6</sup> -(ciclopropilmetil)pirimidin-2,4,6-triamina
5	213	N <sup>4</sup> -(2-Fluorobencil)-6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	214	N <sup>4</sup> -Etil-6-piperazin-1-ilpirimidin-2,4-diamina
	215	6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N <sup>4</sup> -(ciclopropilmetil)pirimidin-2,4-diamina
	216	6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N <sup>4</sup> -isobutilpirimidin-2,4-diamina
	217	6-[(3aR*,6aS*)-Hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N <sup>4</sup> -isobutilpirimidin-2,4-diamina
10	218	6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N <sup>4</sup> -(ciclopentilmetil)pirimidin-2,4-diamina
	219	6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N <sup>4</sup> -propilpirimidin-2,4-diamina
	220	N-(2-Aminoetil)-N'-(ciclopropilmetil)pirimidin-4,6-diamina
	221	N <sup>4</sup> -Metil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	222	N <sup>4</sup> -[(1R*,5S*,6s*)-3-Azabicciclo[3.1.0]hex-6-il]-N <sup>6</sup> -(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2,4,6-triamina
15	223	N <sup>4</sup> -(tert-Butil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina
	224	N-Ciclopropil-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-amina
	225	6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N <sup>4</sup> -(3,3-dimetilbutil)pirimidin-2,4-diamina
	226	N-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(isopropilamino)azetid-1-il]pirimidin-4-amina
	227	N <sup>4</sup> -(Ciclopropilmetil)-6-{3-[(metilamino)metil]azetid-1-il}pirimidin-2,4-diamina
20	228	N <sup>4</sup> -(3-Fluorobencil)-6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	229	6-(4-Aminopiperidin-1-il)-N <sup>4</sup> -isobutilpirimidin-2,4-diamina
	230	N <sup>4</sup> -Ciclobutil-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina
	231	N <sup>4</sup> -Isopropil-6-(octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)pirimidin-2,4-diamina
	232	6-(3-Aminoazetid-1-il)-N <sup>4</sup> -propilpirimidin-2,4-diamina
25	233	N <sup>4</sup> -(3,4-Difluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetid-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	234	6-(4-Aminopiperidin-1-il)-N <sup>4</sup> -isopropilpirimidin-2,4-diamina
	235	6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-N <sup>4</sup> -(3,3,3-trifluoropropil)pirimidin-2,4-diamina
	236	4-(3,3-Difluoroazetid-1-il)-6-[3-(metilamino)azetid-1-il]pirimidin-2-amina
	237	N <sup>4</sup> -(2-Fluorobencil)-6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
30	238	6-[(3aR*,6aS*)-Hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]-N <sup>4</sup> -isopropilpirimidin-2,4-diamina
	239	N-(2,2-Dimetilpropil)-6-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-amina
	240	N <sup>4</sup> -(4-Fluorobencil)-6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	241	N <sup>4</sup> -Isopropil-6-[(3aR*,6aS*)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il]pirimidin-2,4-diamina
	242	4-[3-(Metilamino)azetid-1-il]-6-[(3S)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina
35	243	N <sup>4</sup> -(Ciclobutilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
	244	N-(3,3-Dimetilbutil)-6-(3-pirrolidin-1-ilazetid-1-il)pirimidin-4-amina
	245	N <sup>4</sup> -(2,5-Difluorobencil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina

- 246 6-(3-Amino-3-metilpirrolidin-1-il)-N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)pirimidin-2,4-diamina
- 247 N<sup>4</sup>-(4-Fluorobencil)-6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 248 N<sup>4</sup>-Metil-6-[3-metil-3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 249 N<sup>4</sup>-(3-Fluorobencil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 5 250 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 251 N<sup>4</sup>-Bencil-6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 252 N-Ciclopropil-6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-4-amina
- 253 N<sup>4</sup>-(2-Fluorobencil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 254 N<sup>4</sup>-Bencil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 10 255 6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(2,3-difluorobencil)pirimidin-2,4-diamina
- 256 N<sup>4</sup>-Ciclopropil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 257 N<sup>4</sup>-Etil-6-[3-metil-3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 258 6-[(3S)-3-Metilpiperazin-1-il]-N-propilpirimidin-4-amina
- 259 N<sup>4</sup>-Bencil-6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 15 260 6-(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-4-amina
- 261 N-Isopropil-6-[3-metil-3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-4-amina
- 262 N-Metil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina
- 263 4-[3-(Metilamino)azetidin-1-il]-6-[(3R)-3-metilmorfolin-4-il]pirimidin-2-amina
- 264 6-(3-Amino-3-metilpirrolidin-1-il)-N<sup>4</sup>-propilpirimidin-2,4-diamina
- 20 265 6-(3-Amino-3-metilpirrolidin-1-il)-N<sup>4</sup>-etilpirimidin-2,4-diamina
- 266 6-(4-Aminopiperidin-1-il)-N<sup>4</sup>-propilpirimidin-2,4-diamina
- 267 N<sup>4</sup>-(3-Fluorobencil)-6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 268 4-[3-(Metilamino)azetidin-1-il]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-amina
- 269 6-(4-Aminopiperidin-1-il)-N<sup>4</sup>-ciclopropilpirimidin-2,4-diamina
- 25 270 N-(3,3-Dimetilbutil)-6-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina
- 271 N<sup>4</sup>-(2,6-Difluorobencil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 272 N<sup>4</sup>-(2,3-Difluorobencil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 273 N<sup>4</sup>-(3,5-Difluorobencil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 274 (5-[[3S)-3-((6-[(3,3-Dimetilbutil)amino]pirimidin-4-il)amino)pirrolidin-1-il]metil)-2-furil)metanol
- 30 275 4-(3,3-Difluoroazetidin-1-il)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2-amina
- 276 N,N'-Bis(ciclopropilmetil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 277 N<sup>4</sup>-(3,4-Difluorobencil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 278 N<sup>4</sup>-Isobutil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 279 N'-(3,3-Dimetilbutil)-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
- 35 280 6-(1,4-Diazepan-1-il)-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4-amina
- 281 N-Bencil-N'-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
- 282 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-6-morfolin-4-ilpirimidin-2-amina



- 283 6-(4-Aminopiperidin-1-il)-N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)pirimidina-2,4-diamina
- 284 6-(4-Aminopiperidin-1-il)-N<sup>4</sup>-metilpirimidin-2,4-diamina
- 285 N-(Ciclopropilmetil)-6-piperazin-1-ilpirimidin-4-amina
- 286 N<sup>4</sup>-Isopropil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 5 287 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)pirimidin-2,4-diamina
- 288 N-(3,3-Dimetilbutil)-N'-(1-metilpiperidin-3-il)pirimidin-4,6-diamina
- 289 N-[(3S)-1-Bencilpirrolidin-3-il]-N'-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4,6-diamina
- 290 N-[(3S)-Pirrolidin-3-il]-N'-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]pirimidin-4,6-diamina
- 291 N-(Ciclopropilmetil)-5-metil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina
- 10 292 6-(3-Aminopirrolidin-1-il)-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4-amina
- 293 4-[6-(4-Metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]morfolina
- 294 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 295 4-[3-(Metilamino)azetidin-1-il]-6-piperidin-1-ilpirimidin-2-amina
- 296 N-(3,3-Dimetilbutil)-N'-[(3S)-1-metilpirrolidin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
- 15 297 (1S,5R)-3-{6-[(2,2-Dimetilpropil)amino]pirimidin-4-il}-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-1-amina
- 298 N<sup>4</sup>-(3,3-Dimetilbutil)-6-[3-metil-3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 299 N-(3,3-Dimetilbutil)-6-{4-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)metil]piperazin-1-il}pirimidin-4-amina
- 300 (1R\*,5S\*,6s\*)-3-{6-[(3,3-Dimetilbutil)amino]pirimidin-4-il}-N,N-dimetil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-amina
- 301 N-(3,3-Dimetilbutil)-6-(4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-il)pirimidin-4-amina
- 20 302 6-[3-(Dietilamino)pirrolidin-1-il]-N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-4-amina
- 303 6-(4-Azetidin-3-ilpiperazin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-4-amina
- 304 (1S\*,5R\*)-3-{6-[(Ciclopropilmetil)amino]pirimidin-4-il}-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-1-amina
- 305 6-(4-Ciclohexilpiperazin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)pirimidin-4-amina
- 306 N'-(Ciclopropilmetil)-N-[2-(dietilamino)etil]-N-metilpirimidin-4,6-diamina
- 25 307 2-(4-{6-[(3,3-Dimetilbutil)amino]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)etanol
- 308 6-(4-Azetidin-3-ilpiperazin-1-il)-N-(ciclopropilmetil)pirimidin-4-amina
- 309 N<sup>4</sup>-(3,3-Dimetilbutil)-6-[(1R,5S,6s)-6-(metilamino)-3-azabicciclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidin-2,4-diamina
- 310 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 311 6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(2,5-difluorobencil)pirimidin-2,4-diamina
- 30 312 N-(3,3-Dimetilbutil)-6-(3-morfolin-4-ilazetidin-1-il)pirimidin-4-amina
- 313 6-[(3R)-3-Metilpiperazin-1-il]-N-propilpirimidin-4-amina
- 314 N-Ciclopropil-6-(1,4-diazepan-1-il)pirimidin-4-amina
- 315 N-(2-Feniletal)-N'-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
- 316 N<sup>4</sup>-(3,5-Difluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 35 317 N<sup>4</sup>-(2,6-Difluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 318 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina
- 319 N-[(3S)-Pirrolidin-3-il]-N'-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]pirimidin-4,6-diamina

- 320 6-(3-Amino-3-metilpirrolidin-1-il)-N4-metilpirimidin-2,4-diamina
- 321 N<sup>4</sup>-Metil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 322 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-(3-morfolin-4-ilazetidid-1-il)pirimidin-2,4-diamina
- 323 6-[3-(Metilamino)piperidin-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidini-2,4-diamina
- 5 324 N<sup>4</sup>-Etil-6-[3-(metilamino)piperidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 325 N<sup>4</sup>-(2,4-Difluorobencil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 326 N-(2,2-Dimetilpropil)-5-metil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina
- 327 6-[(3'S)-1,3'-Bipirrolidin-1'-il]-N4-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2,4-diamina
- 328 N-(3,3-Dimetilbutil)-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-4-amina
- 10 329 N-(3-Metilbutil)-N'-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
- 330 N<sup>4</sup>-(3,3-Dimetilbutil)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimetil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina
- 331 N-Isopropil-5-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina
- 332 6-[(3'S)-1,3'-Bipirrolidin-1'-il]-N4-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-2,4-diamina
- 333 6-[(1R\*,5S\*,6s\*)-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]-N<sup>4</sup>-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-2,4-diamina
- 15 334 N-(Ciclopropilmetil)-N-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-amina
- 335 N-(2-Metoxietil)-N'-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
- 336 N-Metil-1-(6-pirrolidin-1-ilpirimidin-4-il)azetidid-3-amina
- 337 N-Bencil-N'-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
- 338 N<sup>4</sup>-[(3S)-1-Bencilpirrolidin-3-il]-N<sup>6</sup>-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-2,4,6-triamina
- 20 339 N<sup>4</sup>-(3,3-Dimetilbutil)-N<sup>2</sup>-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina
- 340 6-(4-Aminopiperidin-1-il)-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4-amina
- 341 N-[(3R)-Pirrolidin-3-il]-N'-[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]pirimidin-4,6-diamina
- 342 6-[(3'S)-1,3'-Bipirrolidin-1'-il]-N-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4-amina
- 343 N-(3,3-Dimetilbutil)-N'-(1-metilpiperidin-4-il)pirimidin-4,6-diamina
- 25 344 N-(2-Metoxietil)-N'-[(3S)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
- 345 N-[(3R)-Pirrolidin-3-il]-N'-[(2R)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]pirimidin-4,6-diamina
- 346 N-(2-Feniletel)-N'-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
- 347 N-(Ciclopropilmetil)-N'-[2-(metilamino)etil]pirimidin-4,6-diamina
- 348 N-[(3R)-1-Benzilpirrolidin-3-il]-N'-(3,3-dimetilbutil)pirimidin-4,6-diamina
- 30 349 (5-[[[(3R)-3-((6-[(3,3-Dimetilbutil)amino]pirimidin-4-il)amino)pirrolidin-1-il]metil]-2-furil]metanol
- 350 N-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-il)-N'-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4,6-diamina
- 351 6-(3,4-Dihidroisoquinolina-2(1H)-il)-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]pirimidin-4-amina
- 352 N<sup>4</sup>-(3-Fluorobencil)-6-[3-(metilamino)azetidid-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 353 N-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(1R,5S)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-1,5-epimino-3-benzazepin-3-il]pirimidin-4-amina
- 35 354 N<sup>4</sup>-Ciclobutil-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina
- 355 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina
- 356 N<sup>4</sup>-(tert-Butil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2,4-diamina

- 357 N<sup>4</sup>-(tert-Butil)-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina
- 358 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(1R\*,5S\*,6s\*)-6-(metilamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hex-3-il]pirimidin-2,4-diamina
- 359 N<sup>4</sup>-Ciclopropil-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirrololo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina
- 360 2-[(2-Amino-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidin-4-il]amino)etanol
- 5 361 6-(1,4-Diazepan-1-il)-N<sup>4</sup>-isopropilpirimidin-2,4-diamina
- 362 6-[(1R,4R)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2,4-diamina
- 363 6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2,4-diamina
- 364 4-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-6-(2-metil-1H-imidazol-1-il)pirimidin-2-amina
- 365 6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-[(1R)-1-metilpropil]pirimidin-2,4-diamina
- 10 366 6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-etilpirimidin-2,4-diamina
- 367 6-[(3R)-3-Aminopirrolidin-1-il]-N<sup>4</sup>-(3,3,3-trifluoropropil)pirimidin-2,4-diamina
- 368 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-N-[(1S)-1-metilpropil]pirimidin-4-amina
- 369 6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N-[(1R)-1-metilpropil]pirimidin-4-amina
- 370 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidin-1-il]-N-propilpirimidin-4-amina
- 15 371 6-(3-Aminoazetidín-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-4-amina
- 372 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-5-metil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina
- 373 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-(2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-il)pirimidin-2,4-diamina
- 374 6-(2,8-Diazaspiro[4.5]dec-2-il)-N<sup>4</sup>-isobutilpirimidin-2,4-diamina
- 375 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-il)pirimidin-2,4-diamina
- 20 376 6-(2,7-Diazaspiro[4.4]non-2-il)-N<sup>4</sup>-isobutilpirimidin-2,4-diamina

## Biología

### Enlazamiento de H<sub>4</sub>

- 25 Se homogeneizaron pellas de células CHO que expresan el receptor de histamina H<sub>4</sub> en regulador Tris-HCl 50 mM/CaCl<sub>2</sub> 0.5 mM que contenía un cóctel inhibitor de proteasa (Roche®, Reino Unido) usando un homogeneizador de vidrio triturado. Los homogeneizados se centrifugaron a 48000 g durante 30 minutos a 4°C. El sedimento de membrana se resuspendió en regulador fresco y la etapa de centrifugación se repitió como se ha descrito anteriormente. El sedimento de membrana se resuspendió en Tris-HCl 50 mM en el mismo volumen que el sedimento celular original. Alícuotas de las preparaciones de membrana se almacenaron a -80°C y se utilizaron para los experimentos de unión de [<sup>3</sup>H]-histamina.

### 30 Método 1

- 35 Se incubaron membranas celulares (20-35 µg/pozo) durante 90 minutos agitando a temperatura ambiente con diclorhidrato de [2,5-<sup>3</sup>H]histamina 3 nM (30-60 Ci/mmol) en Tris-HCl 50 mM (pH 7.4), con o sin ligandos H<sub>4</sub> competidores. La reacción se terminó por filtración rápida a través de placas de Unifilter GF/B impregnadas con polietilenimina al 0.5% (Packard), seguido de tres lavados con 1 ml de Tris-HCl 50 mM enfriado con hielo. Los filtros se secaron durante 45 minutos a 45°C y se determinó el marcaje radioactivo unido usando técnicas de conteo de centelleo. La unión no específica se definió con JNJ7777120 10 µM. Para los estudios de unión competitiva, los valores de K<sub>i</sub> se calcularon a partir del valor de IC<sub>50</sub> basado en un K<sub>d</sub> de ligando determinado experimentalmente de 5.2 nM y una concentración de ligando de 5 nM de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prussoff donde;  $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L]/K_d))$ .

### Método 2

- 40 Se preincubaron membranas celulares (15 µg/pozo) durante 120 minutos agitando a 4°C con perlas Ysi WGA (250 µg/pozo) en Tris-HCl 50 mM (pH 7.4) seguido de centrifugación a 1500 rpm durante 5 minutos y resuspensión en Tris-HCl 50 mM (pH 7.4). La mezcla de membrana/perla (pozo con 15 µg de membrana/250 µg de perlas) se incubó durante 90 minutos agitando a temperatura ambiente con diclorhidrato de [2,5-<sup>3</sup>H] histamina 6.5 nM (30-60 Ci/mmol) en Tris-HCl 50 mM (pH 7.4) con o sin ligandos H<sub>4</sub> competidores. La unión no específica se definió con JNJ7777120 10 µM. El radiomarcador unido se determinó usando técnicas de conteo de centelleo después de 90 minutos. Para los

estudios de unión competitiva, los valores de  $K_i$  se calcularon a partir del valor de  $IC_{50}$  basado en un  $K_d$  de ligando determinado experimentalmente de 5.2 nM y una concentración de ligando de 5 nM de acuerdo con la ecuación de Cheng-Prussoff donde;  $K_i = (IC_{50}) / (1 + ([L] / K_d))$ .

- 5 Los compuestos de los Ejemplos se han probado en el ensayo de unión de  $H_4$  descrito anteriormente utilizando el método 1 o el método 2. Los ejemplos preferidos tienen un valor de  $K_i$  inferior a 1  $\mu$ M en el ensayo de unión de  $H_4$ . Los ejemplos más preferidos tienen un valor de  $K_i$  inferior a 500 nM en el ensayo de unión de  $H_4$  (método 2). Los valores de  $K_i$  específicos para los compuestos de ejemplo que se han probado en el método 1 y el método 2 se dan en la siguiente tabla:

Ejemplo	Método 2 (Ki (nM))	Método 1 (Ki (nM))
1	335	82,3
2	NT	485
3	NT	220
4	NT	374
5	NT	263
6	NT	502
7	NT	939
8	NT	593
9	19,3	2,7
10	4,11	2,85
11	31,6	10,6
12	52,4	NT
13	51,8	NT
14	23,3	13,6
15	19,2	NT
16	1740	NT
17	483	NT
18	387	NT
19	132	NT
20	58,1	30,5
21	722	NT
22	59,3	58,9
23	824	NT
24	30,8	NT
25	154	NT
26	30	NT
27	22,4	NT
28	21,3	NT
29	82,9	NT
30	19,3	3,06
31	21,1	NT
32	20,9	NT
33	84,1	NT
34	452	NT
35	662	NT
36	1620	NT
37	181	NT
38	128	NT
39	88,9	NT
41	202	NT
40	192	NT
42	433	NT
43	236	NT
44	20,5	NT
45	420	NT
46	40,1	NT
47	256	NT
48	49,7	NT
49	29,9	10,7
50	279	NT
51	161	NT
52	99,7	NT

Ejemplo	Método 2 (Ki (nM))	Método 1 (Ki (nM))
53	1940	NT
54	414	NT
55	28,9	NT
56	1590	NT
57	20,3	NT
58	301	NT
59	59,2	37,7
60	28,8	3,57
61	1,33	1,66
62	14,1	8,94
63	12,2	1,95
64	4,43	4,63
65	19,8	17,5
66	61,1	NT
67	1,6	0,278
68	6,26	0,979
69	9,38	NT
70	2,14	3,79
71	14	1,29
72	11,9	NT
73	NT	0,88
74	16,8	0,58
75	NT	1,07
76	125	NT
77	255	NT
78	3,66	NT
79	11,2	NT
80	103	NT
81	12,1	NT
82	9,68	NT
83	62,3	NT
84	21,7	NT
85	156	NT
86	142	NT
87	17,4	NT
88	35,8	NT
89	1,93	NT
90	6,42	NT
91	386	NT
92	1350	NT
93	256	NT
94	61,1	NT
95	9,11	NT
96	3,77	NT
97	43,7	NT
98	56,2	NT
99	38,1	23,6
100	NT	40,2
101	NT	463
102	NT	57,3
103	NT	87,9

ES 2 628 482 T3

Ejemplo	Método 2 (Ki (nM))	Método 1 (Ki (nM))
104	NT	118
105	NT	68,8
106	NT	66,1
107	NT	271
108	8,42	NT
109	42,7	NT
110	829	NT
111	1800	201
112	635	NT
113	1480	NT
114	1030	NT
115	494	NT
116	426	NT
117	1620	NT
118	1090	NT
119	7,8	3,44
120	11,2	4,89
121	6,64	2,18
122	8,65	3,65
123	103	NT
124	537	NT
125	223	NT
126	611	NT
127	65,8	NT
128	NT	0,805
129	NT	3,78
130	NT	9,69
131	NT	17,8
132	NT	0,791
133	NT	0,653
134	NT	4,15
135	NT	1,13
136	NT	7,21
137	NT	8,25
138	NT	5,8
139	NT	12,1
140	NT	12,1
141	4,97	
142	NT	3,04
143	NT	72,4
144	NT	16,8
145	NT	14,3
146	NT	13,7
147	NT	17,3
148	NT	4,89
149	NT	5,2
150	NT	11,8
151	NT	12,4
152	NT	16,9
153	NT	11,5
154	NT	1,71

Ejemplo	Método 2 (Ki (nM))	Método 1 (Ki (nM))
155	NT	1,78
156	NT	2,44
157	NT	2,49
158	NT	2,59
159	NT	2,62
160	NT	2,65
161	NT	2,75
162	NT	2,91
163	NT	3,78
164	24,5	3,82
165	NT	3,83
166	NT	3,99
167	NT	6,3
168	NT	6,5
169	NT	6,77
170	NT	8,55
171	NT	9,21
172	NT	9,3
173	NT	10,1
174	NT	10,6
175	NT	12,3
176	NT	15,1
177	NT	16
178	NT	16,1
179	NT	16,5
180	NT	17,4
181	NT	17,6
182	NT	19,8
183	NT	20
184	NT	20,4
185	NT	20,5
186	NT	22,2
187	NT	22,4
188	NT	25,5
189	NT	25,8
190	NT	27,7
191	NT	28,2
192	NT	28,7
193	NT	31
194	NT	32,4
195	NT	32,6
196	NT	33,1
197	NT	33,2
198	NT	33,6
199	NT	33,9
200	NT	34
201	NT	35
202	NT	36,5
203	NT	37,9
204	NT	39
205	NT	39,3

Ejemplo	Método 2 (Ki (nM))	Método 1 (Ki (nM))
206	NT	39,9
207	NT	43,3
208	NT	45,1
209	NT	46,4
210	NT	48,9
211	NT	49,3
212	NT	50
213	NT	52,9
214	NT	54,4
215	NT	57,3
216	NT	70,6
217	NT	80,6
218	NT	80,7
219	NT	82,3
220	NT	88
221	NT	90,3
222	NT	95,2
223	NT	13% a 10 $\mu$ M
224	NT	101
225	NT	102
226	NT	113
227	NT	115
228	NT	117
229	NT	127
230	NT	127
231	NT	131
232	NT	13,88
233	NT	30,4
234	NT	177
235	NT	198
236	NT	205
237	NT	211
238	NT	222
239	NT	235
240	NT	238
241	NT	45% a 1 $\mu$ M
242	NT	258
243	NT	266
244	NT	297
245	NT	298
246	NT	301
247	NT	312
248	NT	329
249	NT	343
250	NT	353
251	NT	355
252	NT	370
253	NT	380
254	NT	380
255	NT	452
256	NT	501

Ejemplo	Método 2 (Ki (nM))	Método 1 (Ki (nM))
257	NT	100% a 10 $\mu$ M
258	NT	509
259	NT	577
260	NT	100% a 10 $\mu$ M
261	NT	617
262	NT	623
263	NT	626
264	NT	704
265	NT	705
266	NT	708
267	NT	715
268	NT	16% a 10 $\mu$ M
269	NT	839
270	>16200	839
271	NT	870
272	NT	901
273	NT	950
274	NT	1070
275	NT	1160
276	NT	14% a 3,16 $\mu$ M
277	NT	1230
278	NT	1260
279	>9130	1370
280	NT	1430
281	NT	1550
282	NT	1660
283	NT	1700
284	NT	1720
285	NT	1800
286	NT	1940
287	NT	2000
288	NT	2400
289	NT	44% a 10 $\mu$ M
290	NT	24% a 10 $\mu$ M
291	NT	Ninguna actividad a la dosis máxima (6,3 $\mu$ M)
292	NT	2590
293	NT	3040
294	NT	91% a 20 $\mu$ M
295	NT	3180
296	NT	3300
297	NT	30% a 10 $\mu$ M
298	NT	Ninguna actividad a la dosis máxima (10 $\mu$ M)
299	NT	Ninguna actividad a la dosis máxima (10 $\mu$ M)
300	NT	35% a 10 $\mu$ M
301	NT	Ninguna actividad a la dosis máxima (10 $\mu$ M)
302	NT	20% a 10 $\mu$ M
303	NT	38% a 10 $\mu$ M
304	NT	19% a 10 $\mu$ M

Ejemplo	Método 2 (Ki (nM))	Método 1 (Ki (nM))
305	NT	Ninguna actividad a la dosis máxima (10 $\mu$ M)
306	NT	18% a 10 $\mu$ M
307	NT	24% a 10 $\mu$ M
308	NT	Ninguna actividad a la dosis máxima (10 $\mu$ M)
309	NT	26% a 10 $\mu$ M
310	NT	Ninguna actividad a la dosis máxima (10 $\mu$ M)
311	NT	80% a 20 $\mu$ M
312	NT	21% a 20 $\mu$ M
313	NT	70% a 20 $\mu$ M
314	NT	Ninguna actividad a la dosis máxima (10 $\mu$ M)
315	NT	5190
316	NT	Ninguna actividad a la dosis máxima (10 $\mu$ M)
317	NT	Ninguna actividad a la dosis máxima (10 $\mu$ M)
318	NT	Ninguna actividad a la dosis máxima (10 $\mu$ M)
319	NT	6010
320	NT	46% a 6.3 $\mu$ M
321	NT	15% a 20 $\mu$ M
322	NT	57% a 20 $\mu$ M
323	NT	85% a 20 $\mu$ M
324	NT	55% a 20 $\mu$ M
325	NT	43% a 20 $\mu$ M
326	NT	48% a 20 $\mu$ M
327	376	NT
328	554	NT
329	1420	NT
330	1440	NT
331	2670	NT
332	2690	NT
333	3120	NT
334	5070	NT
335	5350	NT
336	6330	NT
337	7220	NT
338	7930	NT
339	9070	NT
340	50% a 40 $\mu$ M	NT

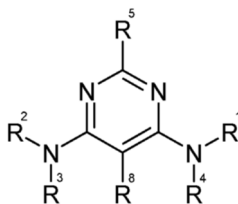
Ejemplo	Método 2 (Ki (nM))	Método 1 (Ki (nM))
341	16300	NT
342	13% a 40 $\mu$ M	NT
343	53% a 40 $\mu$ M	NT
344	40% a 40 $\mu$ M	NT
345	49% a 40 $\mu$ M	NT
346	38400	NT
347	NT	NT
348	NT	NT
349	NT	NT
350	NT	NT
351	NT	NT
352	NT	NT
353	NT	NT
354	NT	NT
355	NT	NT
356	NT	NT
357	NT	NT
358	NT	NT
359	NT	NT
360	NT	NT
361	NT	NT
362	NT	NT
363	NT	NT
364	NT	NT
365	NT	NT
366	NT	NT
367	NT	NT
368	NT	NT
369	NT	NT
370	NT	NT
371	NT	NT
372	NT	NT
373	NT	NT
374	NT	NT
375	NT	NT
376	NT	NT

NT: no probado



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



o una sal o solvato farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, en la que:

5  $R^1$  es alquilo  $C_{1-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{0-6}$  opcionalmente sustituido con metilo, alcoxilquilo que contiene 3 a 8 átomos de carbono, het- $C_{0-6}$ alquilo-,  $CF_3$ - $C_{1-6}$ alquilo-,  $CF_3OC_{2-3}$ alquilo- o  $C_{1-6}$ hidroxialquilo;

10  $R^3$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales o grupos seleccionados independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, en el que el grupo heterocíclico es opcionalmente un grupo bicíclico puenteado, un grupo espiro bicíclico o está opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 3-, 4-, 5- o 6- miembros o un grupo heterocíclico de 4-, 5- o 6- miembros que contiene al menos un miembro de anillo seleccionado independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, y en el que el sistema de anillos en su conjunto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NR^6R^7$ ,  $(CH_2)_aC_{3-7}$ cicloalquilo, alcoxilquilo que contiene de 2 a 8 átomos de carbono,  $(CH_2)_b$ het<sup>1</sup>,  $(CH_2)_cCF_3$ ,  $(CH_2)_yOCF_3$ ,  $(CH_2)_d$ arilo y  $C_{1-6}$ hidroxialquilo, con la condición de que el sistema de anillos en su conjunto contenga al menos dos átomos de nitrógeno o contenga un átomo de nitrógeno y esté sustituido por un grupo que contiene al menos un átomo de nitrógeno;

$R^4$  es H;

$R^5$  es H o NH<sub>2</sub>;

20  $R^6$  y  $R^7$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  y  $(CH_2)_jC_{3-7}$ cicloalquilo; o  $R^6$  y  $R^7$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros;

$R^8$  es H;

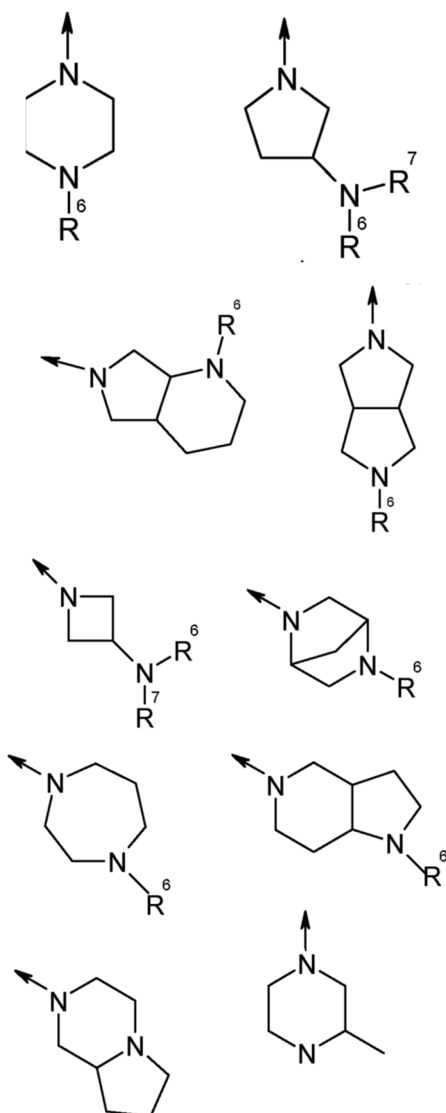
25 arilo es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo  $C_{1-8}$ , alcoxi  $C_{1-8}$ , OH, halo,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $SCF_3$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,  $C_{1-4}$ alquilo-S- $C_{1-4}$ alquilo,  $CF_2CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CF_2CH_3$ , C(O)NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alcoxi  $C_{1-4}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo  $C_{1-6}$  y  $(CH_2)_mC_{3-7}$ cicloalquilo; o  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros;

30 a, b, c, d, j y m se seleccionan cada uno independientemente entre 0, 1, 2 y 3; y se selecciona independientemente entre 1, 2 y 3; Het es un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros que contiene al menos un heteroátomo o grupo seleccionado independientemente entre N, O, S, S(O) y S(O)<sub>2</sub>, en donde el grupo heterocíclico es opcionalmente un grupo bicíclico puenteado o está opcionalmente condensado con un grupo carbocíclico de 3-, 4-, 5- o 6- miembros o un grupo heterocíclico de 4-, 5- o 6- miembros que contiene al menos un miembro de anillo seleccionado independientemente de N, O, S, SO) y S(O)<sub>2</sub>, y en el que el sistema anular en su conjunto está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo  $C_{1-6}$ ,  $NR^6R^7$ ,  $(CH_2)_aC_{3-7}$ cicloalquilo, alcoxilquilo que contiene de 2 a 8 átomos de carbono,  $(CH_2)_b$ het<sup>1</sup>,  $(CH_2)_cCF_3$ ,  $(CH_2)_yOCF_3$ ,  $(CH_2)_d$ arilo y  $C_{1-6}$ hidroxialquilo; y

35 het<sup>1</sup> es un heterociclo aromático o no aromático de 4-, 5- o 6- miembros que contiene al menos un heteroátomo N, O o S, opcionalmente condensado a un grupo carbocíclico de 4-, 5- o 6- miembros o un segundo grupo de 4-, 5- o 6- miembros heterociclo que contiene al menos un heteroátomo N, O o S.

40 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, en el que  $R^1$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{0-6}$  opcionalmente sustituido con metilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal o solvato farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, en el que  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo seleccionado entre los siguientes sistemas de anillos:



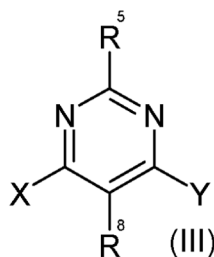
- 5 en el que el sistema anular como un todo puede estar sustituido con uno o más grupos alquilo C<sub>1-6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>C<sub>3-7</sub> cicloalquilo.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal o solvato farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre H o CH<sub>3</sub>.
- 10 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, estando seleccionado dicho compuesto entre
- N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 Tartrato de N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-Isobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-2,4-diamina,
- 15 N-Isobutil-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina,  
 N-(Ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidin-4-amina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-Ciclopropil-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-Ciclobutil-6-[(4aR\*,7aR\*)-octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il]pirimidin-2,4-diamina,

- N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 6-(3-Metilamino-azetidín-1-il)-N<sup>4</sup>-(3,3,3-trifluoro-propil)-pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-Ciclopropilmetil-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(3,3-Dimetil-butil)-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidín-2,4-diamina,  
 5 N<sup>4</sup>-Ciclopentilmetil-6-(3-metilamino-azetidín-1-il)-pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-Isobutil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3R)-3-metilpiperazín-1-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-Etil-6-(4-metilpiperazín-1-il)pirimidín-2,4-diamina,  
 10 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-(4-metilpiperazín-1-il)pirimidín-2,4-diamina,  
 6-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-(2-metilbutil)pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-Butil-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidina-2,4-diamina,  
 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-(2-metilciclopropil)pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-Isobutil-6-(4-metil-1,4-diazepán-1-il)pirimidín-2,4-diamina,  
 15 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-(3-pirrolidín-1-ilazetidín-1-il)pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-Biciclo[1.1.1]pent-1-il-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 6-[3-Metil-3-(metilamino)azetidín-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-(hexahidropirroló[1,2-a]pirazín-2(1H)-il)pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-(3-pirrolidín-1-ilazetidín-1-il)pirimidín-2,4-diamina,  
 20 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(isopropilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(tert-Butil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-(1-metilciclopropil)pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(tert-Butil)-6-[(4aS\*,7aS\*)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-piperazín-1-ilpirimidín-2,4-diamina,  
 25 Clorhidrato de N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[3-(metilamino)azetidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(3aR\*,7aS\*)-octahidro-5H-pirroló[3,2-c]piridín-5-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 6-Piperazín-1-il-N<sup>4</sup>-propilpirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(Ciclopropilmetil)-6-[(4aR,7aR)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-(2,2-Dimetilpropil)-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 30 N<sup>4</sup>-Isopropil-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 4-[3-(Metilamino)azetidín-1-il]-6-(4-metilpiperidín-1-il)pirimidín-2-amina,  
 N<sup>4</sup>-(Ciclopentilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 N<sup>4</sup>-Ciclobutil-6-[(4aS,7aS)-octahidro-6H-pirroló[3,4-b]piridín-6-il]pirimidín-2,4-diamina,  
 6-[(3R)-3-(Metilamino)pirrolidín-1-il]-N<sup>4</sup>-propilpirimidín-2,4-diamina, y  
 35 N<sup>4</sup>-Etil-6-(4-metil-1,4-diazepán-1-il)pirimidín-2,4-diamina.

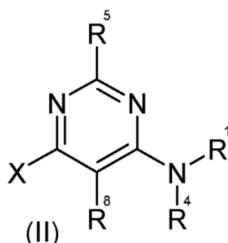
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, siendo dicho compuesto N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidín-1-il]pirimidina-2,4-

diamina.

7. Una sal de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicha sal es L-tartrato de N<sup>4</sup>-(ciclopropilmetil)-6-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidin-1-il]pirimidina-2,4-diamina.
- 5 8. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, o la sal de acuerdo con la reivindicación 7, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal o solvato farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, o la sal de acuerdo con la reivindicación 7, para uso como medicamento.
- 10 10. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal o solvato farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, o la sal de acuerdo con la reivindicación 7, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad seleccionada de enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias (por ejemplo, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis, sinusitis crónica), alergia; rinitis alérgica, rinitis alérgica, rinitis viral, rinitis no alérgica, rinitis perenne y estacional, congestión nasal, congestión alérgica, disfunción sexual femenina y masculina, enfermedades de la piel tales como dermatitis y psoriasis, disfunciones cardíacas tales como isquemia miocárdica y arritmia, enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, cáncer, artritis reumatoide, hipotensión, dolor y condiciones de vejiga hiperactiva.
- 15 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal o solvato farmacéuticamente y/o veterinariamente aceptable del mismo, o la sal de acuerdo con la reivindicación 7, para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de enfermedades inflamatorias, enfermedades respiratorias (por ejemplo, síndrome de angustia, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis, sinusitis crónica), alergia; rinitis alérgica, rinitis viral, rinitis no alérgica, rinitis perenne y estacional, congestión nasal, congestión alérgica, disfunción sexual femenina y masculina, enfermedades de la piel tales como dermatitis y psoriasis, disfunciones cardíacas tales como isquemia miocárdica y arritmia, enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, cáncer, artritis reumatoide, hipotensión, dolor y condiciones de vejiga hiperactiva.
- 20 12. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas de:
- 25 30 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)

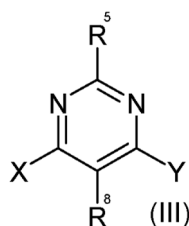


con una amina HN(R<sup>1</sup>)(R<sup>4</sup>) para proporcionar un compuesto de fórmula (II)

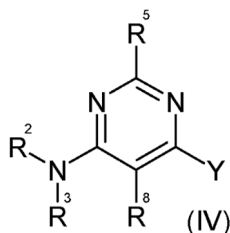


seguido por reacción con una amina HN(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) para proporcionar un compuesto de fórmula (I); o

- 35 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



con una amina  $\text{HN}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$  para proporcionar un compuesto de fórmula (IV)



seguido por reacción con una amina  $\text{HN}(\text{R}^1)(\text{R}^4)$  para proporcionar un compuesto de fórmula (I);

5 donde X e Y son grupos salientes y  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^8$  son como se definen en la reivindicación 1.

13. Combinación de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o la sal de acuerdo con la reivindicación 7, con otro agente o agentes terapéuticos seleccionados entre:

- Antagonistas del receptor  $\text{H}_1$  de la histamina, en particular loratidina, desloratidina, fexofenadina y cetirizina
- 10 • Antagonistas del receptor  $\text{H}_3$  de la histamina
- Antagonistas del receptor  $\text{H}_2$  de la histamina
- Antagonistas de leucotrienos, incluyendo antagonistas de  $\text{LTB}_4$ ,  $\text{LTC}_4$ ,  $\text{LTD}_4$  y  $\text{LTE}_4$ ; por ejemplo Montelukast
- Inhibidores de la fosfodiesterasa, incluyendo inhibidores de PDE3, inhibidores de PDE4, inhibidores de PDE5, inhibidores de PDE7 e inhibidores de dos o más fosfodiesterasas, tales como inhibidores duales de PDE3/PDE4
- 15 • inhibidores de la recaptación de neurotransmisores, en particular fluoxetina, setralina, paroxetina, ziprasidona
- Inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP)
- agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas  $\alpha_1$ - y  $\alpha_2$ - adrenérgicos para uso descongestivo
- Antagonistas de los receptores M3 muscarínicos o agentes anticolinérgicos
- agonistas  $\beta_2$ -adrenoceptores
- 20 • Agentes  $\beta_2/\text{M}3$  de doble acción
- Xantinas, como la teofilina y la aminofilina
- Antiinflamatorios no esteroideos, como el cromoglicato de sodio y el nedocromil de sodio
- Ketotifen
- Inhibidores de COX-1 (NSAID) e inhibidores selectivos de COX-2
- 25 • Glucocorticosteroides orales o inhalados
- Anticuerpos monoclonales activos contra entidades inflamatorias endógenas
- Agentes del factor de necrosis antitumoral (anti-TNF- $\alpha$ )
- Inhibidores de la molécula de adhesión que incluyen antagonistas de VLA-4
- Antagonistas de receptores Kinin- $\text{B}_1$  y  $\text{B}_2$
- 30 • Agentes inmunosupresores

- Inhibidores de metaloproteinasas de matriz (MMPs)
  - Antagonistas del receptor de taquicinina NK<sub>1</sub>, NK<sub>2</sub> y NK<sub>3</sub>
  - Inhibidores de la elastasa
  - Agonistas del receptor A<sub>2a</sub> de la adenosina
- 5
- Inhibidores de la uroquinasa
  - Compuestos que actúan sobre receptores de dopamina, por ejemplo, D<sub>2</sub> agonistas
  - Moduladores de la vía NF $\kappa$ b, por ejemplo, inhibidores de IKK
  - Agentes que pueden clasificarse como mucolíticos o antitusivos
  - Antibióticos
- 10
- Moduladores de rutas de señalización de citoquinas, tales como inhibidores de p38 MAP quinasa, inhibidores de tirosina quinasa syk o inhibidores de quinasa JAK
  - Moduladores de las rutas de la prostaglandina, incluyendo inhibidores de H-PDGS y antagonistas de DP-1 y CRTH2
  - Antagonistas de los receptores de quimioquinas CXCR1 y CXCR2
  - Antagonistas de los receptores de quimioquinas CCR3, CCR4 y CCR5
- 15
- Inhibidores de la fosfolipasa A<sub>2</sub> citosólica y soluble (cPLA<sub>2</sub> y sPLA<sub>2</sub>)
  - Los antagonistas del receptor de prostaglandina D<sub>2</sub> (DP1 y CRTH2)
  - Inhibidores de la prostaglandina D sintasa (PGDS)
  - Inhibidores de la fosfoinositide-3-quinasa,
  - Inhibidores de HDAC,
- 20
- Inhibidores de p38 y/o
  - Antagonistas de CXCR2.