



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 480 341**

(21) Número de solicitud: 201330082

(51) Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(12)

PATENTE DE INVENCIÓN

B1

(22) Fecha de presentación:

24.01.2013

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

25.07.2014

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

12.12.2014

Fecha de la concesión:

15.01.2015

(45) Fecha de publicación de la concesión:

22.01.2015

(73) Titular/es:

**PALOBIOFARMA S.L (100.0%)
Baldiri i Reixac 15-21
08028 Barcelona (Barcelona) ES**

(72) Inventor/es:

**CAMACHO GÓMEZ, Juan y
CASTRO PALOMINO LARIA, Julio**

(74) Agente/Representante:

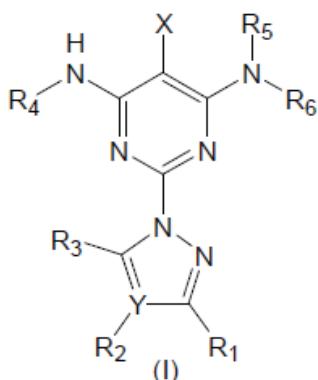
ARIAS SANZ, Juan

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

(57) Resumen:

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

Nuevos derivados de pirimidina de fórmula (I):



con actividad inhibidora de la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE-10), composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos y uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar afecciones patológicas o enfermedades que pueden mejorar por la inhibición de la fosfodiesterasa 10 como son enfermedades neurológicas, psiquiátricas, metabólicas o respiratorias.

ES 2 480 341 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDINA COMO INHIBidores DE LA FOSFODIESTERASA 10 (PDE-10)

Campo de la invención

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

Estado de la técnica

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

25 Las familias de PDEs se dividen en isoformas basándose en la codificación genética (por ejemplo, PDE4A-D) y empalme de isoformas (p. ej., PDE4D1, PDE4D9); en total, más de 100 isoformas de PDEs han sido identificadas. Las isoformas de PDEs tienen distinta localización en el tejido celular y niveles subcelulares, con una amplia superposición siendo la norma más que la excepción. Así, las PDES son esencial para coordinar concentraciones
30 óptimas de cAMP o cGMP en dimensiones espaciales y temporales y la inhibición de la PDE ofrece un medio para la manipulación específica de nucleótidos cílicos de señalización para beneficio terapéutico (Francis SH, Blount MA, Corbin JD. Mammalian cyclic nucleotide phos-

phordiesterase: molecular mechanisms and physiological functions Physio Rev 2011; 91:651-90).

Los nucleótidos cíclicos juegan un papel crítico en la regulación de la plasticidad
5 sináptica y, por consiguiente, inhibidores de la PDEs son de considerable interés como tratamientos para la disfunción cognitiva (Halene TB, Siegel SJ. PDE inhibitors in psychiatry-future options for dementia, depression and schizophrenia? Drug Discov Today 2007; 12:870-8). La función cognitiva es el proceso mediante el cual el cerebro absorbe información y, a continuación, analiza esta información en el contexto actual para responder
10 y planificar para el futuro. Estos cálculos increíblemente complejos son mediados por la regulación continua de la fuerza de las sinapsis.

Inhibición de PDE-10 para el tratamiento de trastornos de memoria en enfermedades del Sistema Nervioso Central:

15

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

25

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

Varias publicaciones recientes demuestran que inhibidores de PDE-10 pueden revertir un déficit de movimiento inducido en ratas por inhibición de receptores NMDA. Este ensayo puede servir de modelo del déficit de función ejecutiva en los pacientes con esquizofrenia (Rodefer JS, Saland SK, Eckrich SJ. Selective phosphodiesterase inhibitors 5 improve performance on the ED>ID cognitive task in rats; Neuropharmacology 2012; 62:1182-1190).

Sólo muy recientemente, los inhibidores de PDE-10 se han convertido en una diana terapéutica para la investigación de enfermedades del sistema nervioso central, 10 especialmente en relación con los déficits cognitivos relacionados con la esquizofrenia (Schmidt CJ. Phosphodiesterase inhibitors as potential cognition enhancing agents; Curr Top Med Chem 2010; 10; 222-30).

Por ejemplo Papaverina, un conocido inhibidor de la fosfodiesterasa 10, ha mejorado 15 la atención en el cambio de tarea en ratas que fueron afectadas por tratamiento subcrónico de phenylcyclohexylpiperidine (PCP), un modelo de la esquizofrenia (Rodefer J, Murphy E, Baxter M; PDE10A inhibition reverses subchronic PCP-induced deficits in attentional set-shifting in rats. Eur J Neurosci 2005, 21: 1070–1076.).

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

Los inhibidores de PDE10 han sido los más reportados y patentados para el 30 tratamiento de déficits cognitivos durante los últimos dos años (PatentOffice Europea: www.epo.org). La evaluación exhaustiva de estas publicaciones revela que la inhibición de PDE10 se asocia más con el tratamiento de déficits cognitivos en la esquizofrenia (Blokland et al; Expert Opin. Ther. Patents; 2012; 22(4):349-354).

Existe un fuerte interés en el desarrollo de inhibidores de la fosfodiesterasa 10 (PDE-10) para el tratamiento de las deficiencias cognitivas. Estudios preclínicos han demostrado efectos claramente beneficiosos de diversos inhibidores PDEs en modelos de aprendizaje, memoria y esquizofrenia. En la actualidad, ensayos clínicos están ya en curso con un 5 inhibidor de PDE-10, el PF-2545920 de Pfizer (Patrick R. Verhoest et al; J. Med. Chem. 2009, 52, 5188–5196).

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

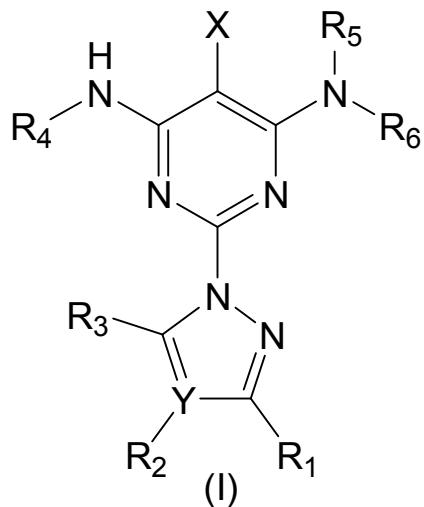
10 Además de la mencionado papel de esta enzima en las enfermedades del sistema nervioso central, la fosfodiesterasa 10 (PDE-10) también se encuentra expresada significativamente en los pulmones y artículos recientes demuestran que su inhibición puede ser beneficiosa para el tratamiento de enfermedades como la hipertensión arterial o la EPOC (Pulmanseti et al; PLoS ONE; 2011; Vol. 6; Issue 4; 18136).

15

Objeto de la invención

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

20



en la que:

25

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

- Y se selecciona del grupo que consiste en átomo de carbono o átomo de nitrógeno

5

R² está ausente cuando Y es un átomo de nitrógeno o se selecciona, cuando Y es un átomo de carbono, del grupo que consiste en:

a) un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos cicloalquilo, hidroxi, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo y aloxicarbonilo.

b) un grupo aloxicarbonil de fórmula (-CO(R⁷)), donde R⁷ representa independientemente un grupo hidroxilo o un grupo [-N(R⁸)(R⁹)] seleccionándose los grupos. R⁸ y R⁹ independientemente del grupo que consiste en átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo, grupo alquilo de tres o cuatro átomos de carbono, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por átomos de halógeno o por un anillo de arilo o heterociclo pudiendo representar R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un ciclo saturado de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno o nitrógeno que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior

20

- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, grupo cicloalquilo y grupo alquilo inferior, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por átomos de halógeno pudiendo también formar los grupos R² y R³, junto con los átomos de carbono a que están unidos, un anillo aromático o heteroaromático de 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo, hidroxi, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo y aloxicarbonilo.

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

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

a) átomo de hidrógeno

b) grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo o alquilcicloalquilo de máximo cinco átomos de carbono, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más átomos de

halógeno, grupos metoxi, o un anillo heteroarilo, pudiendo dicho anillo heteroarilo a su vez estar sustituido con átomos de halógeno o grupos alquilo inferiores.

c) grupo alilo o propargilo opcionalmente sustituidos por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo,
5 hidroxi, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo y aloxicarbonilo.

d) grupo tetrahidropiranilo

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

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

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquilo inferior incluye radicales lineales o ramificados, sustituidos opcionalmente, que tienen de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

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

dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo e *iso*-hexilo.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término alcoxi inferior incluye radicales que contienen el grupo oxi, lineales o ramificados, sustituidos opcionalmente, que tienen cada uno partes alquilo de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más 5 preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

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

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término alquiltio inferior 10 incluye radicales que contienen radicales alquilo sustituidos opcionalmente, lineales o ramificados de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

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

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

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término radical arilo incluye, típicamente, un radical arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico como por ejemplo fenilo o naftilo, antranilo o fenantrilo. El preferido es fenilo. Cuando un radical arilo lleva 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

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

30 Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo,

oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, -1,3-tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzo-1,3-tiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizinilo, cinnolinilo, triazolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolidinilo y pirazolilo. Los radicales preferidos son piridinilo, -

5 1,3-tiazolilo y furanilo opcionalmente sustituidos.

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

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención

10 están "sustituidos opcionalmente". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar insustituidos o sustituidos en cualquier posición por uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, en los que los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos insustituidos están sustituidos por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando hay presentes dos o
15 más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, más preferiblemente bromo o cloro. El término halo, cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

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

30 Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que se asocia un equivalente de un anión (X-) con la carga positiva del átomo de N. X- puede ser un anión de diversos ácidos minerales como por ejemplo, cloruro, bromuro,

yoduro, sulfato, nitrato, fosfato o un anión de un ácido orgánico, como por ejemplo acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoracetato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. X- es, preferiblemente, un anión seleccionado entre cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato o trifluoracetato. Más preferiblemente X- es cloruro, bromuro, trifluoracetato o metanosulfonato.

Según una realización preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), los grupos R¹, R³, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo y Y representa un átomo de nitrógeno

Según una realización aún más preferida de la presente invención en los compuestos de fórmula (I), los grupos R¹, R³, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo de nitrógeno y R⁶ representa un grupo propargilo o un alquilo opcionalmente sustituido por un anillo heterocíclico de cinco miembros que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), los grupos R¹, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo de carbono, y los grupos R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo o piridina

Según otra realización aún más preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), los grupos R¹, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo de carbono, los grupos R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo o piridina, y R⁶ representa un grupo propargilo o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo metoxi o por un anillo heterocíclico de cinco miembros que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), los grupos R¹, R³, R⁴ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo de carbono, y el grupo R² representa un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido por átomos de halógeno.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹ y R³ y R⁵ representan independientemente un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo e Y representa un átomo de nitrógeno

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁶ se selecciona del grupo que consiste en grupo alquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo opcionalmente sustituidos por un grupo alcoxilo o un grupo heteroarilo que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo, todos ellos opcionalmente sustituidos por un grupo metoxilo o por un grupo heteroarilo de 5 miembros, que a su vez puede estar sustituido opcionalmente por uno o más grupos metilo.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁶ se selecciona del grupo que consiste en grupos alilo, propargilo y tetrahidropiranilo todos ellos opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo, lineal o ramificado, de máximo 3 átomos de carbono.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹ y R³ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo de carbono y R² representa un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por átomos de halógenos.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R² se selecciona del grupo que consiste en piridina, quinolina, pirimidina y pirazina todos ellos opcionalmente sustituidos por átomos de halógenos.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁶ se selecciona del grupo que consiste en grupos alquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo todos ellos opcionalmente sustituidos por un grupo alcoxilo o por un grupo heteroarilo que a su vez está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo, todos ellos opcionalmente sustituidos por un grupo metoxilo o por un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente por uno o más grupos metilo.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alilo, propargilo y tetrahidropiranilo opcionalmente sustituidos por átomos de halógenos.

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

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo o un anillo piridina opcionalmente sustituidos por átomos de halógenos.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁶ se selecciona del grupo que consiste enalquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo alcoxilo o un grupo heteroarilo que a su vez está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopripilmetilo, opcionalmente sustituidos por un grupo metoxilo o por un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente por uno o más grupos metilo.

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alilo, propargilo y tetrahidropiranilo opcionalmente sustituidos.

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

Según otra realización preferida de la presente invención, en los compuestos de fórmula (I), R¹, R³ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo nitrógeno, y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propargilo, propilo y ciclopripilmetilo sustituido opcionalmente por un anillo de tiazol que a

su vez está sustituido opcionalmente por uno o más grupos metilo.

Compuestos particulares individuales de la invención incluyen entre otros:

- 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 5 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
- N⁴-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 10 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(1-methyl-1H-pirazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(2-metoxietil)pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 15 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 20 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(4-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
- 5-bromo-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 25 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-etil-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 30 5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-etilpirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina

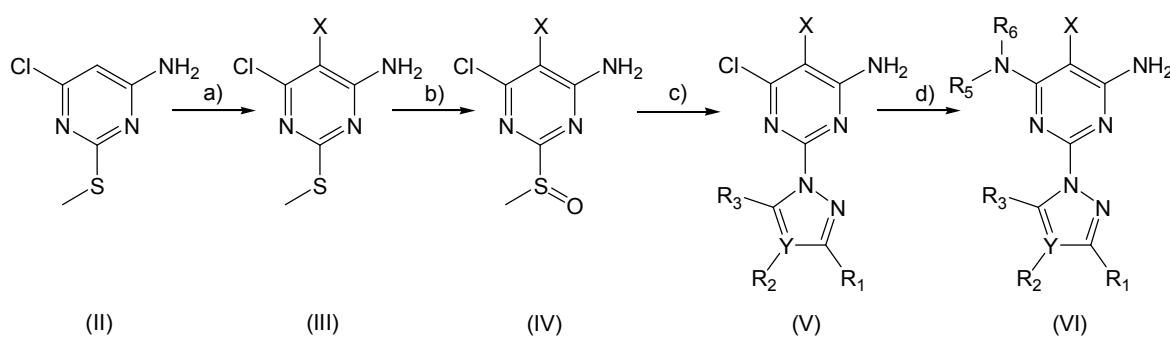
- 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 5 5-bromo-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 10 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-i)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 15 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(prop-2-inilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
 ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[(4-metiltiazol-5-il)metilamino]-6-amino-5-bromopirimidin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico
- 20 {1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il}(morpholino)metanona
 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina
 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina
 5-bromo-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4-amina
- 25 5-bromo-2-morpholino-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
 2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
 5-bromo-2-(1H-indol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
 5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-2-[3-(piridin-3-il)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 30 5-bromo-N⁴-etil-2-[3-(piridin-2-il)-4-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-cloro-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-cloro-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 35 5-cloro-N⁴-etil-2-(5-fluoro-1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

- 1-[4-amino-5-cloro-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-6-carbonitrilo
 5-bromo-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
 5 N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 10 5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 15 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-N⁶-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 20

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante los procedimientos descritos a continuación. Para facilitar la descripción de los procedimientos se han utilizado ejemplos concretos que no limitan el alcance de la presente invención.

Cuando R⁴ representa un átomo de hidrógeno en los compuestos descritos por la
 25 fórmula (I), los derivados se han sintetizado mediante la secuencia de reacciones representada en el Esquema 1.

Esquema 1



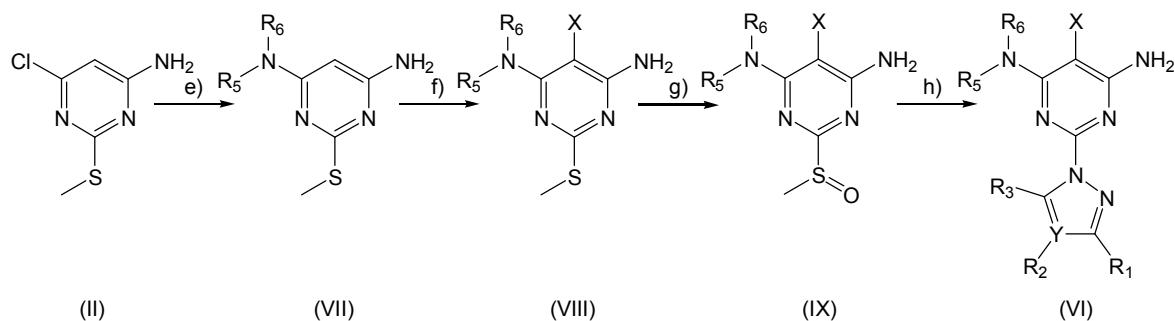
Reactivos y Condiciones: $R_4 = H$; $Y = N$ o C ; (a) $X = Cl$, Br o I , N-Cloro-, N-Bromo- o N-Iodosuccinimida (1.05 eq), DCM, RT; (b) Ácido m-Cloroperbenzóico (1.1 eq), DCM, RT; (c)

- 5 Pirazol o indazol derivado (1 eq), Carbonato de Cesio, DMF, RT; (d) Amina (4 eq), Carbonato de Cesio, DMSO, 80 °C.

Primeramente, al derivado comercial de pirimidina de fórmula (II) se le introduce un átomo de halógeno en la posición 5 utilizando para ello el derivado de halo-succinimida 10 correspondiente, dando lugar a los derivados de fórmula (III). Seguidamente se realiza la monoxidación del grupo tiometilo unido a la posición 2 del anillo de pirimidina de los compuestos de fórmula (III) utilizando para ello ácido metacloroperbenzóico, obteniéndose los compuestos de fórmula (IV).

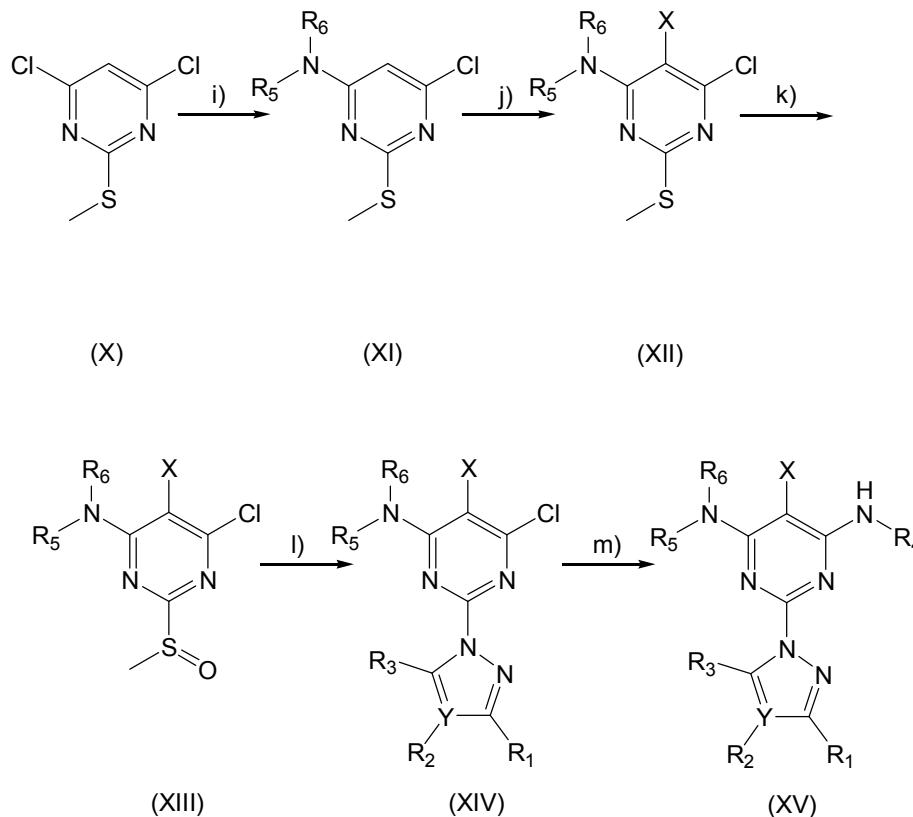
La sustitución nucleofílica del grupo sulfinil en los derivados de fórmula (IV) con 15 derivados comerciales de pirazol, triazol, indazol o azaindazol opcionalmente sustituidos, da lugar a los intermedios de fórmula (V). El átomo de cloro situado en la posición 6 del anillo de pirimidina de estos intermedios de fórmula (V) puede ser sustituido por aminas primarias o secundarias comerciales a 80°C en DMSO como disolvente para dar lugar a compuestos de fórmula (VI), que constituyen un ejemplo del tipo de compuestos reivindicados por la 20 presente invención.

La secuencia de reacciones que se muestran en el esquema II conduce igualmente a compuestos como los descritos anteriormente, simplemente cambiando el orden en que se introducen los sustituyentes, utilizando para ello las mismas reacciones descritas anteriormente en el esquema I.

Esquema 2

5 Reactivos y Condiciones: R₄ = H; Y = N o C; (e) Amina (6 eq), Carbonato de Cesio, DMSO, 80 °C; (f) X = Cl, Br o I, N-Cloro-, N-Bromo- o N-Iodosuccinimida (1.05 eq), DCM, RT; (g) Ácido m-Cloroperbenzóico (1.1 eq), DCM, RT; (h) Pirazol o indazol derivado (1 eq), Carbonato de Cesio, DMSO.

10 Para sintetizar los derivados de pirimidina en los que R₄, R₅ y R₆ respectivamente no son un átomo de hidrógeno, pueden utilizarse los procedimientos descritos en el esquema III.

Esquema III

Reactivos y Condiciones: Y = N o C; (i) Amina (6 eq), Carbonato de Cesio, DMSO, 80 °C; (j) X = Cl, Br o I, N-Cloro-, N-Bromo- o N-Iodosuccinimida (1.05 eq), DCM, RT; (k) Ácido m-Cloroperbenzóico (1.1 eq), DCM, RT; (l) Pirazol o indazol derivado (1 eq), Carbonato de Cesio, DMSO; (m) Amina (6 eq), Carbonato de Cesio, DMSO, 80 °C.

5

El reactivo comercial 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (Aldrich) se sustituye selectivamente opcionalmente con aminas primarias, secundarias, o anillos de pirazol o triazol opcionalmente sustituidos a temperaturas entre 60 y 80°C en disolventes polar apróticos como acetonitrilo o dimetilsulfoxido para dar lugar a intermedios monosustituidos de fórmula (XI). A estos intermedios se les introduce un átomo de halógeno en la posición 5 del anillo de pirimidina utilizando los derivados de halo-succinimida correspondientes, dando como resultados los compuestos de fórmula (XII), según la presente invención. Seguidamente la oxidación de grupo tioéter de estos derivados de fórmula (XII) con ácido metacloroperbenzóico rinde los compuestos de fórmula (XIII). Estos intermedios contienen el grupo metilsulfínil, el cual se sustituye fácilmente en condiciones de reacción muy suaves con derivados del pirazol, triazol, indazol y azaindazol opcionalmente sustituidos para dar lugar a compuestos de fórmula (XIV). Finalmente, la reacción de sustitución en la posición 6 con aminas primarias o secundarias comerciales conduce a los compuestos de fórmula (XV), que son objeto de la presente invención.

20 Actividad Farmacológica

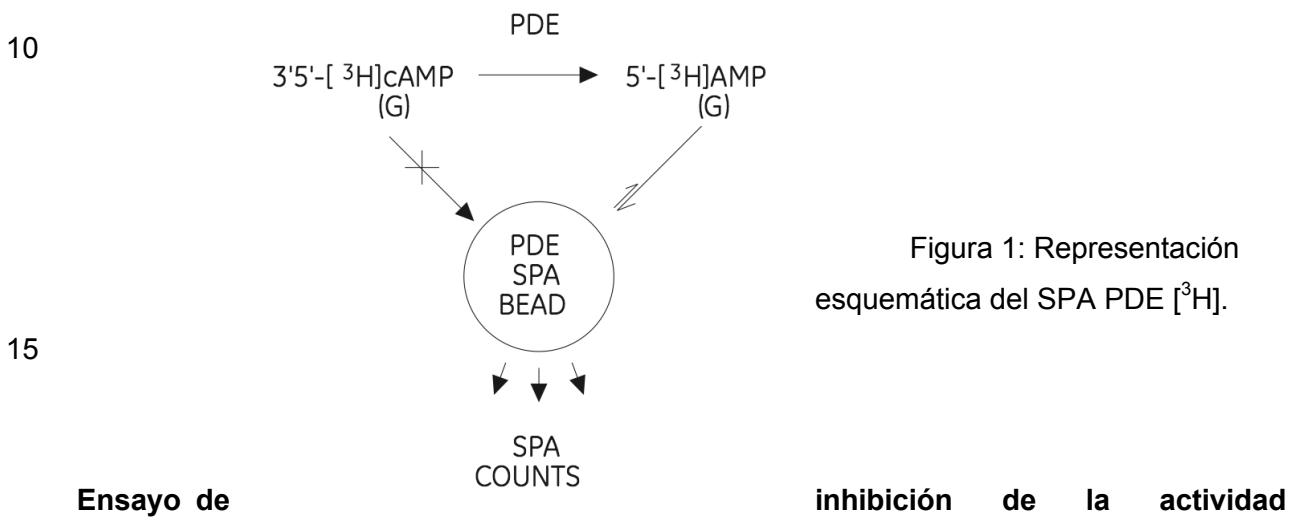
Para el estudio de fosfodiesterasa 10^a fue utilizado el kit "Análisis de la actividad de la enzima fosfodiesterasa [³H]cAMP SPA" (Perkin Elmer # TRKQ 7090) . El kit contiene:

- *Ensayo de proximidad de centelleo de itrio (SPA)* en granos: Silicato de Ytrio en microesferas resuspendido en agua MiliQ que contiene sulfato de cinc 18 mM.
- *10 x PDE assay buffer*: 500 mM Tris/HCl; 83 mM MgHCl₂; 17 mM EGTA; pH 7,5.
- *Tracer [³H]cAMP*: sustrato para la reacción enzimática.

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

El enlace del producto marcado radiactivamente a los granos trae al isótopo a una proximidad lo suficiente como para permitir que la radiación del tritio radiactivo excite la parte destellante en el grano. Cualquier radiomarcaje independiente no está lo suficientemente cerca de la parte destellante para permitir la transferencia de energía, por 5 lo que no se genera ninguna señal. Además, como el sustrato cíclico no se enlaza efectivamente con el grano, la señal de fondo generada es muy baja.

El enlace de los nucleótidos lineal con el grano se basa en un complejo mecanismo de quelación. El sulfato de zinc en la solución de microesferas mejora el enlace entre el grano y el [³H]cAMP.



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

Para obtener el porcentaje de disminución de la actividad de PDE10A para cada compuesto, se mide la actividad de la enzima en presencia de inhibidores un inhibidor de referencia de 25 PDEs. En este caso, el inhibidor estándar (IBMX) fue el empleado como control.

Tabla 1: Concentraciones usadas in el ensayo, incluyendo el compuesto estándar

| Enzima (PDE10A) | Compuesto (Inhibitor) | Sustrato (AMPc[³ H]) | Estándar |
|--------------------|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| 10A | 0,002U/ μ l | 10 μ M | 0,05 μ Ci/pocillo IBMX 1 μ M |

Los puntos para cada uno de los compuestos se miden por duplicado compuesto a una concentración de 10 μM y La placa se incuba durante 20 minutos a 30 ° y entonces se agregan 50 μL de granos del kit “Fosfodiesterasa SPA beads” (Perkin-Elmer # RPNQ0150).

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

Tabla 2: Condiciones del ensayo.

| Muestra | Control | Blanco |
|----------------------------------|------------------|------------------|
| 10 x ensayo de búfer | 10 μL | 10 μL |
| H_2O | 60 μL | 60 μL |
| Compuesto | 10 μL | - |
| DMSO 1% | - | 10 μL |
| AMPC [^3H] | 10 μL | 10 μL |
| PDE10A (0.002 U/ μl) | 10 μL | 10 μL |
| | | - |

- Para construir una curva de dosis respuesta, con el fin de calcular la potencia de inhibición (expresada como IC_{50}) para PDE10A, se realizan una serie de diluciones 1:10 en ensayo en
- 10 1X de búfer desde 100 μM hasta 1nM para cada compuesto.

Resultados

A continuación se muestran en la tabla 3 los valores de IC_{50} obtenidos para algunos de los ejemplos reivindicados en esta solicitud de patente:

15

Tabla 3

| Compuestos | Ejemplo | IC_{50} PDE10 (nM) |
|---|---------|--------------------------------|
| 5-bromo-N⁴- (ciclopropilmetil)-2- (1H-indazol-1- il)pirimidina-4,6- diamina | 1 | 52.5 |
| 5-bromo-N⁴-etil-2-(1H- indazol-1-il)pirimidina- 4,6-diamina | 2 | 21.9 |

| | | |
|--|----|------|
| 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina | 3 | 40.9 |
| 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina | 6 | 18.8 |
| 5-bromo-N⁴-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina | 7 | 21.9 |
| 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(1-methyl-1H-pirazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina | 8 | 74.1 |
| 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina | 9 | 1.6 |
| 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina | 10 | 2.9 |
| 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(2-metoxietil)pirimidina-4,6-diamina | 11 | 25.9 |
| 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6- | 14 | 18 |

| | | |
|--|----|------|
| diamina | | |
| 5-bromo-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N ⁴ -[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina | 17 | 7 |
| 5-bromo-N ⁴ -(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina | 20 | 9.6 |
| 5-bromo-N ⁴ -[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina | 26 | 16.5 |
| 5-bromo-N ⁴ -(prop-2-inil)-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina | 27 | 4.5 |
| 5-bromo-N ⁴ -(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina | 30 | 3.2 |
| 5-bromo-N ⁴ -[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina | 31 | 0.4 |
| 5-bromo-N ⁴ -(ciclopropilmetil)-2- | 32 | 1.8 |

| | | |
|--|----|------|
| (1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina | | |
| 5-bromo-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N ⁴ -[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina | 33 | 0.06 |
| 5-bromo-N ⁴ -[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina | 36 | 0.3 |
| 5-bromo-N ⁴ -[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina | 38 | 0.6 |
| 5-bromo-N ⁴ -(prop-2-inil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina | 39 | 13.5 |
| 5-bromo-N ⁴ -[(tiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina | 42 | 1.3 |
| 5-bromo-N ⁴ -(ciclopropilmethyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina | 43 | 3.4 |

| | | |
|---|----|------|
| {1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il}(morfolino)metanona | 47 | 8.2 |
| 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina | 49 | 90.7 |
| 5-bromo-N ⁴ -etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina | 58 | 37 |
| 5-chloro-N ⁴ -ethyl-2-(1H-indazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine | 61 | 12.4 |
| 1-[4-amino-5-cloro-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-6-carbonitrilo | 63 | 18.8 |
| 5-bromo-N ⁴ -etil-2-(1H-indazol-1-il)-N ⁶ -(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina | 64 | 120 |
| N ⁴ -[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N ⁶ -etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina | 75 | 29.3 |

Como se puede apreciar de los resultados mostrados en la tabla 1 los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la fosfodiesterasa 10.

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

En primer lugar, dichas enfermedades están relacionadas con trastornos cognitivos en enfermedades del sistema nervioso central como son, por ejemplo, enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia o la depresión o enfermedades neurodegenerativas como 10 la enfermedad Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer.

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

En consecuencia, los derivados de la invención, las sales farmacéuticamente 15 aceptables de los mismos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o las sales del mismo, se pueden usar en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano que comprende administrar a un sujeto que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz del derivado de la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, al menos un derivado de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender del 0,001% al 99% en peso, preferiblemente del 0,01% al 90% en peso de la 25 composición, dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si se realiza una dilución adicional antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan en una forma apropiada para administración oral, tópica, nasal, rectal, percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el compuesto activo, o las sales de dicho compuesto, para formar las composiciones de esta invención se 30 conocen bien *per se* y los excipientes reales usados dependen *inter alia* del procedimiento pretendido de administración de las composiciones.

Las composiciones de esta invención se adaptan, preferiblemente, para administración inyectable y *per os*. En este caso, las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos de acción prolongada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles para inhalación, disoluciones para inhalación, polvo seco 5 para inhalación o preparaciones líquidas, como por ejemplo mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo todos ellos el compuesto de la invención; dichas preparaciones se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Los diluyentes que se pueden usar en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con 10 agentes colorantes o aromatizantes, si así se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener, convenientemente, entre 2 y 500 mg del ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de disoluciones o suspensiones. Las disoluciones pueden ser disoluciones acuosas de una sal soluble u otro 15 derivado del compuesto activo junto con, por ejemplo, sacarosa para formar un jarabe. Las suspensiones pueden comprender un compuesto activo insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente con agua, junto con un agente de suspensión o un agente aromatizante.

Las composiciones para inyección parenteral se pueden preparar a partir de sales 20 solubles, que pueden secarse o no por congelación y que se pueden disolver en un medio acuoso exento de pirógenos u otro fluido apropiado para inyección parenteral.

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

25 La presente invención se ilustra en mayor medida mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos sólo tienen propósito ilustrativo y no se pretende que sean limitantes.

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

30 **General.** Reactivos, productos de partida y disolventes fueron adquiridos de fuentes comerciales. El término "concentración" se refiere a la evaporación a vacío usando un

rotavapor Büchi. Cuando se indica, los productos de reacción fueron purificados por cromatografía "flash" en silice gel (40-63 µm) con el sistema de disolventes indicado. Los datos espectroscópicos fueron medidos en el Espectrómetro Varian Mercury 400. Los puntos de fusión fueron medidos en un equipo Büchi 535. Los HPLC-MS fueron realizados 5 en un instrumento Gilson equipado con una bomba de pistón Gilson 321, un degasificador a vacío Gilson 864, un módulo de inyección Gilson 189, un Gilson 1/1000 splitter, una bomba Gilson 307, un detector Gilson 170, y un detector Thermoquest Fennigan aQa.

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

10 g (56,2 mmol) de N-bromosuccinimida se le añaden poco a poco a una disolución fría de 10 10 g (52,2 mmol) 6-cloro-2-(metilsulfinitil)pirimidina-4-amino en 450 ml de DCM. Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El final de la reacción se sigue a través de cromatografía de capa fina. El intermedio sin elaborar se utiliza para la próxima reacción (intermedio 3).

El siguiente intermedio fue sintetizado utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 15 1 a partir de Clorosuccinimida.

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 2.40 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.98 (s, 1H).

Intermedio 3: 5-Bromo-6-cloro-2-(metilsulfinitil)pirimidina-4-amino:

20 A una disolución de 5-bromo-6-cloro-2-(metiltio)pirimidina-4-amino (**intermedio 1**) (52.2 mmol) en 450 ml de DCM se le gotean lentamente 12,9 g (57,4 mmol) de ácido m-Chloroperbenzóico (77 %) (Sigma-Aldrich) disueltos en 100 ml de DCM. Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado blanco formado se filtra, se lava varias veces con DCM y se seca. Se obtienen 13,96 g (98,9 %) del Intermedio 3.

25 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.78 (s, 3H), 8.17 (d, 2H).

HPLC-MS: RRt 2.058 m/z 270.8 (MH⁺)

El siguiente intermedio fue sintetizado utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 3 a partir del intermedio 2.

Intermedio 4: 5,6-dicloro-2-(metilsulfinitil)pirimidina-4-amino

30 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.79 (s, 3H), 8.58 (s, 2H).

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

2 g (7,4 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(metilsulfinitil)pirimidina-4-amino (**intermedio 3**) se suspenden en 40 ml de DMF, se añaden 0,87 g (7,4 mmol) de indazol y 1,4 g (4,4 mmol) de

carbonato de cesio. La mezcla de la reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se vierte sobre 200 ml de agua con hielo. El precipitado resultante se filtra, se lava con agua fría y se seca. El producto deseado se obtiene como sólido blanco 1,31 g (54,6 %)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.34 (t, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.71 (d, 1H).

HPLC-MS: RRt 4.228 m/z 325.0 (MH⁺)

Los siguientes intermedios fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 5 a partir de los pirazoles correspondientes.

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.56 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.15 (d, 2H)

HPLC-MS: RRt 3.113 m/z 307.9 (MH⁺).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.58 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.58

(d, 2H), 9.12 (s, 1H).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.25 (t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.96 (s, 1H).

HPLC-MS: RRt 3.360 m/z 351.9 (MH⁺).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.56 (m, 2H), 7.75 (t, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

HPLC-MS: RRt 4.172 m/z 401.9 (MH⁺).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.26 (t, 1H), 7.40 (t, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.82 (s, 1H)

HPLC-MS: RRt 4.250 m/z 351.0 (MH⁺).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.44 (d, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.86 (s, 1H)

HPLC-MS: RRt 4.646 m/z 385.9 (MH⁺).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.58 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.10

5 (s, 1H), 9.18 (d, 1H)

HPLC-MS: RRt 3.057 m/z 353.0 (MH⁺).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.17 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.72

10 (s, 1H), 9.11 (d, 1H).

HPLC-MS: RRt 3.003 m/z 325.9 (MH⁺).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.58 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.56

15 (s, 1H), 10.08 (d, 1H).

HPLC-MS: RRt 2.971 m/z 326.0 (MH⁺).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.57 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.19 (s, 1H)

20 HPLC-MS: RRt 2.973 m/z 326.0 (MH⁺).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.56 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.67 (d, 1H),

9.02 (d, 1H)

25 HPLC-MS: RRt 3.179 m/z 326.0 (MH⁺).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7.66 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.17 (s, 1H)

HPLC-MS: RRt 2.410 m/z 276.9 (MH⁺).

30

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.28 (t, 3H), 4.25 (c, 2H), 7.63 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.79 (s, 1H)

35 HPLC-MS: RRt 3.638 m/z 347.9 (MH⁺)

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

Una mezcla de 1,00 g (5,69 mmol) de 6-cloro-2-(metiltio)pirimidina-4-amina y 4,5 ml (57 mmol) de etilamina (70% en agua) en 3 ml de DMSO se agita durante 48 horas a 65°C en un tubo de vidrio cerrado. Se añaden 20 ml de agua fría, el precipitado formado, se filtra se lava

5 varias veces con agua fría y se seca. Se obtienen 0,79 g (75,3 %) de un sólido blanco.

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.06 (t, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 5.07 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 6.52 (t, 1H)

HPLC-MS: RRt 3.912 m/z 204.0 (MH⁺)

El siguiente intermedio fue sintetizado utilizando el procedimiento descrito para el intermedio

10 19 a partir de 1H-pirazol.

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

HPLC-MS: RRt 3.136 m/z 208.0 (MH⁺).

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

15 A una disolución de 0,774 g (4,2 mmol) de N⁴-etil-2-(metiltio)pirimidina-4,6-diamina en 10 ml de DCM se le añade 0,75 g (4,2 mmol) de N-bromosuccinimida. Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El final de la reacción se sigue a través de cromatografía de capa fina. El intermedio obtenido sin purificación adicional se utiliza para la próxima reacción (intermedio 24).

20 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.08 (t, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.33 (m, 2H), 6.38 (s, 2H), 6.50 (t, 1H)

HPLC-MS: RRt 3.668 m/z 263.9 (MH⁺)

Los siguientes intermedios fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 21.

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

Este intermedio obtenido sin purificación adicional se utiliza para la próxima reacción (intermedio 25).

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

30 Este intermedio obtenido sin purificación adicional se utiliza para la próxima reacción (intermedio 26).

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

A una disolución de 5-bromo-N⁴-etil-2-(metiltio)pirimidina-4,6-diamina (intermedio 19) (4,2 mmol) en 10 ml de DCM se le gotean 1,04 g (4,6 mmol) de ácido m-Cloroperbenzóico (77 %) (Aldrich) disueltos en 3 ml de DCM. Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se elimina el disolvente (DCM) a presión reducida, el sólido restante se lava primero con DCM

5 frio y después varias veces con agua, se filtra y se seca. Se obtienen 1,11 g (95 %) del Intermedio.

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.08 (t, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.36 (m, 2H), 6.90 (m, 3H)
HPLC-MS: RRt 2.172 m/z 280.9 (MH⁺)

Los siguientes intermedios fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el
10 intermedio 24.

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

HPLC-MS: RRt 1.906 m/z 303.9 (MH⁺).

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

15 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.08 (t, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 6.93 (s, 2H), 7.05 (t, 1H)
HPLC-MS: RRt 2.079 m/z 235.0 (MH⁺).

Intermedio 27: 6-cloro-2-(metiltio)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina: Una mezcla de 1,00

20 g (5,13 mmol) de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina y 0,7 ml (10,3 mmol) de propargilamina en 10 ml de acetonitrilo se agita durante 12 horas a 60°C. Se añade agua fría, el precipitado formado, se filtra se lava varias veces con agua fría y se seca. Se obtienen 1,09 g de un sólido amarillo claro.

25 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.43 (s, 3H), 3.16 (s, 1H), 4.11 (d, 2H), 6.26 (s, 1H), 8.14 (t, 1H)
HPLC-MS: RRt 3.815 m/z 213.9 (MH⁺).

Los siguientes intermedios fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 27 a partir de las amidas correspondientes.

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

30 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.09 (t, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.31 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 7.74 (t, 1H)
HPLC-MS: RRt 3.912 m/z 204.0 (MH⁺).

Intermedio 29: 5-bromo-6-cloro-2-(metiltio)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina: A una disolución de 1,16 g (5,45 mmol) de 6-cloro-2-(metiltio)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina en 6 ml de DCM se le añade 1,07 g (6,0 mmol) de N-bromosuccinimida. Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente. El final de la reacción se sigue a través de cromatografía de 5 capa fina. El intermedio obtenido sin purificación adicional se utiliza para la próxima reacción intermedio 31.

El siguiente intermedio fue sintetizado utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 29.

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

10 Este intermedio obtenido sin purificación adicional se utiliza para la próxima reacción (intermedio 32).

Intermedio 31: 5-bromo-6-cloro-2-(metilsulfínil)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina: A una disolución de 5-bromo-6-cloro-2-(metiltio)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina (intermedio 15 29) (5,45 mmol) en 6 ml de DCM se le gotean 1,34 g (6 mmol) de ácido m-Cloroperbenzóico (77 %) (Aldrich) disueltos en 8 ml de DCM. Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtra el formado, se lava varias veces con DCM frío y se seca. Se obtienen 1,52 g (90,5 %) de un sólido marrón claro.

HPLC-MS: RRt 2.506 m/z 308.9 (MH^+)

20 El siguiente intermedio fue sintetizado utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 31.

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

HPLC-MS: RRt 2.605 m/z 299.9 (MH^+).

25 **Intermedio 33: 5-bromo-6-cloro-2-(1H-indazol-1-il)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina:** A una disolución de 0,5 g (1,62 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(metilsulfínil)-N-(prop-2-inil)pirimidina-4-amina (intermedio 31) en 2 ml de DMSO se le añaden 0,19 g (1,62 mmol) de indazol y 0,32 g de carbonato de cesio. La disolución ligeramente amarilla se agita a temperatura ambiente durante 20 min. Se vierte sobre 10 ml de agua fría. El precipitado 30 resultante se filtra, se lava con agua fría y se seca. El producto deseado se obtiene como sólido blanco 0,31 g (52,8 %)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.11 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.93 (d, 1H)

Los siguientes intermedios fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el intermedio 33.

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

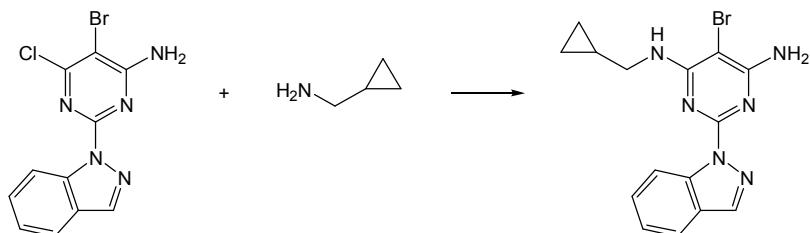
- 5 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.09 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.11 (s, 1H).

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

- 10 HPLC-MS: RRt 3.605 m/z 381.0 (MH⁺).

EJEMPLOS

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 5



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

- A una disolución de 0,1 g (0,31 mmol) de 5-bromo-6-cloro-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4-amina (**Intermedio 5**) en 0.5 ml de DMSO se le añade 160 µl (1,85 mmol) de ciclopropilmethylamina. La mezcla de la reacción se agita durante 5h a 65°C en un tubo de vidrio cerrado. Después se vierte en 20 ml de agua fría. El precipitado blanco formado se filtra, se lava varias veces con agua y se seca. Se obtiene 0,088 g (79,7%) del compuesto deseado.

HPLC-MS: RRt 4.521 m/z 361.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.31 (m, 2H), 0.41 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.72 (d, 1H).

25

Los compuestos de los ejemplos del 2 al 12 fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1** a partir del 5-bromo-6-cloro-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4-amina (**Intermedio 5**) y los pirazoles, aminas o alcoholes correspondientes:

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

HPLC-MS: RRt 4.077 m/z 335.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20 (t, 3H), 3.51 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.88 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.70 (d, 1H).

5

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

HPLC-MS: RRt 3.765 m/z 345.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.09 (s, 1H), 4.21 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.83 (d, 1H).

10

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

HPLC-MS: RRt 3.679 m/z 356.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.61 (s, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.88 (m, 2H), 8.42 (m, 3H), 8.73 (d, 1H).

15

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

HPLC-MS: RRt 3.962 m/z 435.0 (MH⁺).

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

HPLC-MS: RRt 3.744 m/z 416.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.65 (s, 3H), 4.71 (d, 2H), 6.83 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.37 (d, 1H).

25

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

HPLC-MS: RRt 3.714 m/z 389.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.72 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.81 (s, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.66 (d, 1H).

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

35 HPLC-MS: RRt 3.321 m/z 401.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.72 (s, 3H), 4.47 (d, 2H), 6.77 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.44 (s, 1H), , 7.46 (t, 1H), 7.66 (s 1H), 7.83 (d, 1H),), 8.34 (s, 1H), 8.66 (d, 1H).

Ejemplo 9: 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina

5 HPLC-MS: RRt m/z (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.86 (d, 2H), 6.88 (s, 2H), 7.08 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.88 (s, 1H).

Ejemplo 10: 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina

10 HPLC-MS: RRt m/z (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.45 (s, 3H), 4.78 (d, 2H), 6.87 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.49 (t, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.72 (s, 1H).

15 **Ejemplo 11: 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(2-metoxietil)pirimidina-4,6-diamina**

HPLC-MS: RRt 3.633 m/z 365.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.28 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.64 (m, 2H), 6.62 (t, 1H), 6.79 (s, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.68 (d, 1H).

- 20 Los compuestos de los ejemplos del 12 al **50** fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el **ejemplo 1** a partir de los **intermedios** y las aminas, pirazoles o alcoholes correspondientes:

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 6

25

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.44 (s, 3H), 4.71 (d, 2H), 6.48 (t, 1H), 6.52 (t, 1H), 6.84 (s, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.74 (s, 1H)

30 HPLC-MS: RRt 2.919 m/z 366.0 (MH⁺).

Ejemplo 13: 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.30 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.57 (m, 2H), 6.46 (t, 1H), 6.61 (t, 1H), 6.76 (s, 2H), 7.69 (d, 1H), 8.43 (d, 1H).
 HPLC-MS: RRt 2.787 m/z 315.0 (MH⁺).

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.75 (d, 2H), 6.47 (t, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.37 (d, 1H).

10 DERIVADOS DEL INTERMEDIO 7

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

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.06 (s, 1H), 4.22 (d, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.59 (d, 2H), 9.16 (s, 1H).
 HPLC-MS: RRt 3.343 m/z 370.0 (MH⁺)

Ejemplo 16: 5-bromo-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina

20 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.85 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.88 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).
 HPLC-MS: RRt 3.124 m/z 429.0 (MH⁺)

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 8

25

Ejemplo 17: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.06 (s, 1H), 4.22 (d, 2H), 6.90 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.03 (s, 1H).

HPLC-MS: RRt 3.236 m/z 370.0 (MH^+).

Ejemplo 18: 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

- 5 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.31 (m, 2H), 0.42 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 3.32 (t, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.82 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.95 (s, 1H).

HPLC-MS: RRt 3.870 m/z 386.0 (MH^+).

10 **Ejemplo 19: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(4-(pyridin-2-yl)-1H-pirazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine**

- 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.46 (s, 3H), 4.77 (d, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.90 (s, 1H).

HPLC-MS: RRt 3.157 m/z 445.0 (MH^+).

15

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

- 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.85 (d, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.88 (s, 1H).

- 20 HPLC-MS: RRt 3.056 m/z 429.0 (MH^+).

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

- 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.28 (s, 3H), 3.51 (t, 2H), 3.62 (m, 2H), 6.64 (t, 1H), 6.81 (s, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.80 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 9.11 (s, 1H).

HPLC-MS: RRt 3.212 m/z 391.0 (MH^+).

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 9

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

HPLC-MS: RRt 3.903 m/z 420.0 (MH^+)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.08 (s, 1H), 4.27 (d, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

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

HPLC-MS: RRt 3.863 m/z 468.1 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.69 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 10 8.02 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.13 (s, 1H).

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

HPLC-MS: RRt 4.025 m/z 493.0 (MH⁺)

15 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.69 (s, 3H), 4.73 (d, 2H), 6.87 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.72 (t, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.09 (s, 1H).

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

HPLC-MS: RRt 3.810 m/z 493.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.51 (s, 3H), 4.80 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.74 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).

25

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 10

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

HPLC-MS: RRt 4.227 m/z 361.0 (MH⁺)

30 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (t, 3H), 3.49 (m, 2H), 6.75 (m, 3H), 7.25 (t, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.69 (d, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.81 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 11

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

HPLC-MS: RRt 4.631 m/z 395.0 (MH⁺)

- 5 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.15 (t, 3H), 3.49 (m, 2H), 6.75 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 8.86 (s, 1H).

Ejemplo 28: 5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina

- 10 HPLC-MS: RRt 4.352 m/z 403.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.06 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 7.15 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.95 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 12

- 15 Ejemplo 29: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 2.891 m/z 444.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.46 (s, 3H), 4.78 (d, 2H), 6.93 (s, 2H), 7.55 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

20

- Ejemplo 30: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 2.878 m/z 371.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.06 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 6.94 (s, 2H), 7.21 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 13

Ejemplo 31: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 2.889 m/z 344.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.08 (s, 1H), 4.22 (d, 2H), 7.14 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.65

5 (t, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.69 (d, 1H), 9.17 (s, 1H).

Ejemplo 32: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 2.874 m/z 418.0 (MH⁺)

10 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.47 (s, 3H), 4.80 (d, 2H), 7.15 (m, 3H), 7.65 (t, 1H), 8.27
(m, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.18 (s, 1H)

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 14**Ejemplo 33: 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina**

HPLC-MS: RRt 2.710 m/z 344.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.08 (s, 1H), 4.23 (t, 2H), 7.00 (s, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.84
(d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.15 (s, 1H).

Ejemplo 34: 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 2.794 m/z 417.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.47 (s, 3H), 4.80 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.84
(d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.0 (s, 1H), 10.16 (s, 1H).

25

Ejemplo 35: 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 3.349 m/z 362.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.32 (m, 2H), 0.41 (m, 2H), 1.18 (m, 1H), 3.35 (m, 2H),

30 6.87 (s, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.09 (s, 1H).

Ejemplo 36: 5-bromo-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 2.682 m/z 403.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.87 (d, 2H), 7.03 (s, 2H), 7.56 (t, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.89

5 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)

Ejemplo 37: 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 2.824 m/z 366.0 (MH⁺)

10 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.28 (s, 3H), 3.54 (t, 2H), 3.65 (m, 2H), 6.70 (t, 1H), 6.93
(s, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 15

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

HPLC-MS: RRt 2.707 m/z 346.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.08 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.28 (t, 1H), 8.43
(d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 9.14 (s, 1H).

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

HPLC-MS: RRt 2.710 m/z 417.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.45 (s, 3H), 4.78 (d, 2H), 6.98 (s, 2H), 7.56 (t, 1H), 8.43
(d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)

25

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 16

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

HPLC-MS: RRt 2.897 m/z 346.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.08 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.71 (d, 1H).

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

5 il)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 2.847 m/z 417.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.45 (s, 3H), 4.78 (d, 2H), 6.92 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.54 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.87 (s, 1H)

10 DERIVADOS DEL INTERMEDIO 17

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

HPLC-MS: RRt 2.307 m/z 296.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.03 (s, 1H), 4.18 (d, 2H), 7.02 (s, 2H), 7.27 (t, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.22 (s, 1H).

15

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

HPLC-MS: RRt 2.454 m/z 367.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.43 (s, 3H), 4.73 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.62 (t, 1H), 8.18

20 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 9.23 (s, 1H).

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

HPLC-MS: RRt 2.307 m/z 316.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.31 (s, 3H), 3.48 (t, 2H), 3.58 (m, 2H), 6.75 (t, 1H), 6.92

25 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

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

HPLC-MS: RRt 2.265 m/z 353.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 4.73 (d, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.62 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.28 (s, 1H).

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

5 HPLC-MS: RRt 3.016 m/z 312.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.28 (m, 2H), 0.38 (m, 2H), 1.11 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.93 (t, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.15 (s, 1H)

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 18

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

El etilester del 1-[4-amino-5-bromo-6-(prop-2-inilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo obtenido utilizando el procedimiento descrito para el ejemplo 1 a partir de 1-(4-amino-5-bromo-6-cloropirimidin-2-il)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (intermedio 18) y 15 propargilamina se hidroliza con hidróxido de sodio 1 M. La sal de sodio en disolución se acidifica con HCl 1 M, el precipitado obtenido se filtra se lava varias veces con agua fría y se seca.

HPLC-MS: RRt 1.313 m/z 337.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.04 (s, 1H), 4.16 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.25 (t, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.71 (s, 1H)

20 Los siguientes ácidos de los ejemplos 48 y 49 fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el **Ejemplo 47** a partir de los esteres correspondientes:

25 **Ejemplo 48: acido 1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxilico**

HPLC-MS: RRt 1.660 m/z 329.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.13 (t, 3H), 3.43 (m, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.69 (s, 1H)

Ejemplo 49: acido 1-{4-[(4-metiltiazol-5-il)metilamino]-6-amino-5-bromopirimidin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxilico

HPLC-MS: RRt 1.815 m/z 410.0 (MH^+)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.44 (s, 3H), 4.72 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.58 (t, 1H), 8.02

5 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 12.71 (s, 1H)

Ejemplo 50: {1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il}(morfolino)metanona

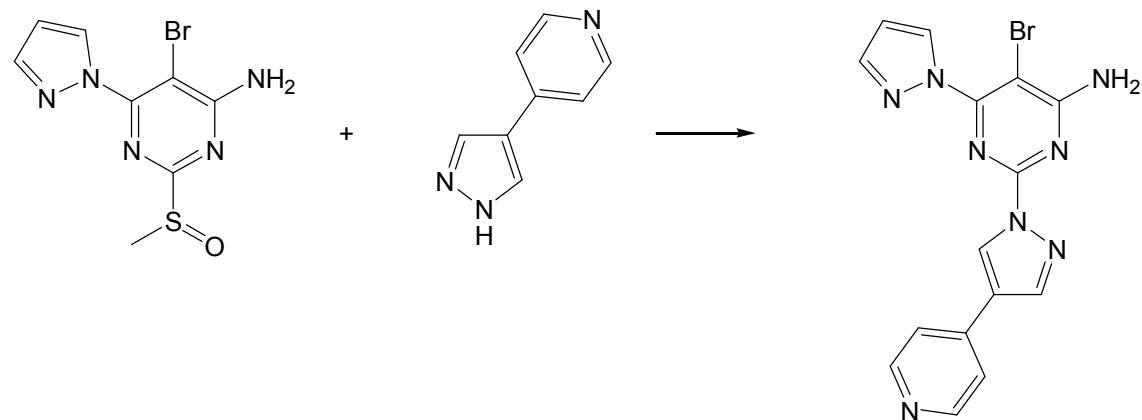
Una mezcla de 50 mg (0,15 mmol) de ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-

10 1H-pirazol-4-carboxilico (ejemplo 48), 15 μl (0,17 mmol) de morfolina, 32 μl (0,23 mmol) de trietilamina y 64 mg (0,17 mmol) de HATU en 1 ml de acetonitrilo se agita a temperatura ambiente durante 10 min. El precipitado formado se filtra, se lava con agua fría y se seca. Se obtienen 39 mg (64,4 %) de un sólido blanco.

HPLC-MS: RRt 2.787 m/z 398.0 (MH^+)

15 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.13 (t, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.60 (s, 8H), 6.78 (s, 2H), 6.82 (t, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.64 (s, 1H)

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 25



Ejemplo 51: 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina

Una mezcla de 0,1 g (0,33 mmol) de 5-bromo-2-(methylsulfinil)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-

amina (**Intermedio 25**), 0,05 g (0,33 mmol) de 4-(1H-pirazol-4-il)piridina y 0,06 g (0,2 mmol) de Cs₂CO₃ en 0,5 ml de DMSO se agita a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de la

25 reacción se vierte en 20 ml de agua fría. El precipitado blanco formado se filtra, se lava varias veces con agua y se seca. Se obtiene 0,082 g (64,4%) de un sólido blanco.

HPLC-MS: RRt 2.899 m/z 384.0 (MH^+)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.62 (t, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.66 (d, 1H), 9.26 (s, 1H).

- 5 Los compuestos de los ejemplos del 52 al 57 fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el **ejemplo 51** a partir del 5-bromo-2-(metilsulfinil)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amino (**Intermedio 25**) y los pirazoles o aminas correspondientes:

Ejemplo 52: 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina

HPLC-MS: RRt 3.207 m/z 385.0 (MH^+)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.61 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.87 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 9.13 (s, 1H).

15 **Ejemplo 53: 5-bromo-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina**

HPLC-MS: RRt 2.919 m/z 384.0 (MH^+)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.62 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.62 (m, 2H), 9.20 (s, 1H), 9.29 (s, 1H).

20

Ejemplo 54: 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4-amino

HPLC-MS: RRt 2.316 m/z 308.9 (MH^+)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 6.60 (t, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 9.28 (s, 1H).

25

Ejemplo 55: 5-bromo-2-morfolino-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amino

HPLC-MS: RRt 4.120 m/z 326.0 (MH^+).

Ejemplo 56: 2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amino

HPLC-MS: RRt 3.640 m/z 358.0 (MH^+).

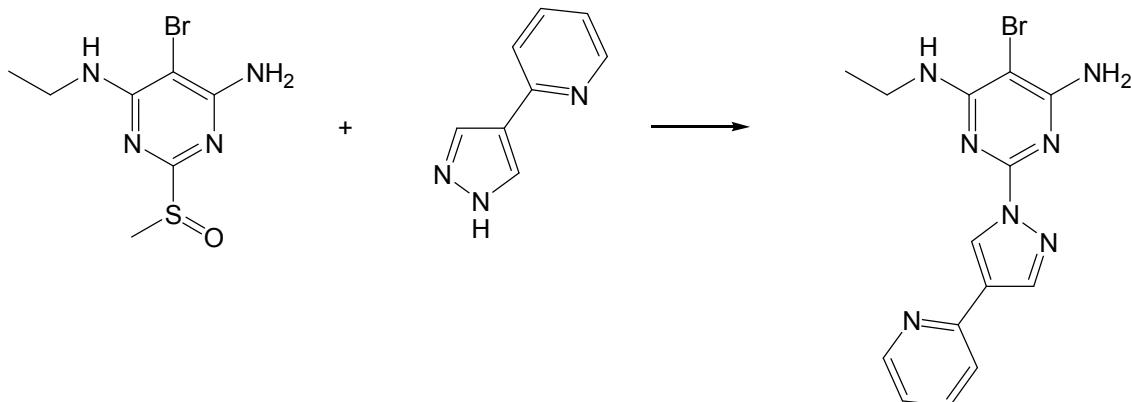
30

Ejemplo 57: 5-bromo-2-(1H-indol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amino

HPLC-MS: RRt 3.679 m/z 356.0 (MH^+).

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 24

Los compuestos de los ejemplos del 58 al 62 fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el **ejemplo 51** a partir del 5-bromo-N⁴-etil-2-(metilsulfinil)pirimidina-4,6-diamina (**Intermedio 24**) y los pirazoles correspondientes:



5

Ejemplo 58: 5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 3.440 m/z 360.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (t, 3H), 3.48 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.78 (t, 1H), 7.24

10 (t, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.96 (s, 1H).

Ejemplo 59: 5-bromo-N⁴-etil-2-[3-(piridin-3-il)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 3.295 m/z 437.0 (MH⁺)

15 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.15 (t, 3H), 3.9 (q, 2H), 6.82 (t, 1H), 6.85 (s, 2H), 7.32

(dd, 2H), 7.47 (dd, 1H), 8.52 (dd, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.61 (m, 2H), 9.90 (s, 1H).

Ejemplo 60: 5-bromo-N⁴-etil-2-[3-(piridin-2-il)-4-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

20 HPLC-MS: RRt 4.007 m/z 487.0 (MH⁺).

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

HPLC-MS: RRt 2.924 m/z 363.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (t, 3H), 3.48 (m, 2H), 6.83 (m, 3H), 7.94 (d, 1H),

25 8.40 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.14 (s, 1H).

Ejemplo 62: 5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diaminaHPLC-MS: RRt 4.308 m/z 410.0 (MH⁺)1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18 (t, 3H), 3.51 (m, 2H), 6.79 (m, 3H), 7.54 (t, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 9.15 (s, 1H).

5

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 26

Los compuestos de los ejemplos del 63 al 66 fueron sintetizados utilizando el procedimiento descrito para el **ejemplo 51** a partir del 5-chloro-N⁴-etil-2-(metilsulfinil)pirimidina-4,6-diamina (**Intermedio 26**) y los pirazoles correspondientes:

10

Ejemplo 63: 5-cloro-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diaminaHPLC-MS: RRt 3.351 m/z 316.0 (MH⁺)1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (t, 3H), 3.47 (m, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.95 (s, 1H).

15

Ejemplo 64: 5-cloro-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diaminaHPLC-MS: RRt 3.964 m/z 289.0 (MH⁺)1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = .20 (t, 3H), 3.51 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.69 (d, 1H).

20

Ejemplo 65: 5-cloro-N⁴-etil-2-(5-fluoro-1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diaminaHPLC-MS: RRt 4.142 m/z 307.0 (MH⁺)1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.18 (t, 3H), 3.49 (m, 2H), 6.91 (s, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.71 (m, 1H).

25

Ejemplo 66: 1-[4-amino-5-cloro-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-6-carbonitriloHPLC-MS: RRt 3.902 m/z 314.0 (MH⁺)1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.20 (t, 3H), 3.50 (m, 2H), 7.01 (s, 2H), 7.64 (t, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.21 (s, 1H).

30

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 33**Ejemplo 67: 5-bromo-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina**HPLC-MS: RRt 4.508 m/z 373.0 (MH⁺).

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

HPLC-MS: RRt 4.885 m/z 397.0 (MH⁺).

5

Ejemplo 69: 5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 4.366 m/z 428.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.72 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 3.43 (m, 2H),

10 3.90 (m, 2H), 4.24 (m, 3H), 6.40 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.29 t, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.85 (d, 1H),
8.38 (s, 1H), 8.71 (d, 1H).

Ejemplo 70: N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina

15 HPLC-MS: RRt 4.927 m/z 474.1 (MH⁺).

DERIVADOS DEL INTERMEDIO 34

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

20 4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 4.018 m/z 398.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.16 (t, 3H), 3.05 (s, 1H), 3.49 (q, 2H), 4.22 (d, 2H), 6.85
(t, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.05 (s,
1H).

25

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

HPLC-MS: RRt 4.369 m/z 426.0 (MH⁺)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.32 (m, 2H), 0.41 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 3.05 (s, 1H),

30 3.32 (t, 2H), 4.23 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.32
(s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.05 (s, 1H).

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

HPLC-MS: RRt 3.795 m/z 456.0 (MH^+)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.68 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.06 (s, 1H), 3.42 (t, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.04 (s, 1H).

5

Ejemplo 74: N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 4.123 m/z 501.1 (MH^+).

10 **DERIVADOS DEL INTERMEDIO 35**

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

HPLC-MS: RRt 3.528 m/z 399.0 (MH^+)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.15 (m, 2H), 3.05 (s, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.23 (d, 2H), 6.89 (t, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.24 (s, 1H).

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

20 HPLC-MS: RRt 4.176 m/z 417.0 (MH^+)

1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 0.30 (m, 2H), 0.40 (m, 2H), 1.12 (m, 1H), 1.15 (t, 3H), 3.31 (t, 2H), 3.49 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.18 (s, 1H).

25 **Ejemplo 77:** 5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 3.589 m/z 445.1 (MH^+)

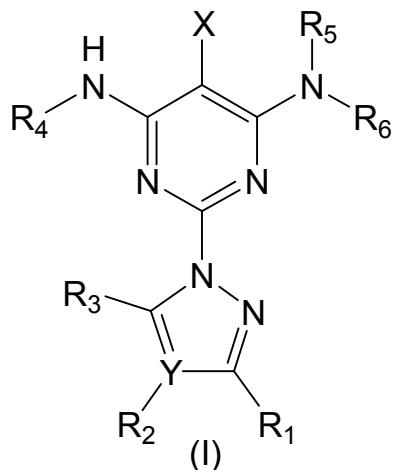
1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.15 (t, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.17 (s, 1H).

Ejemplo 78: N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina

HPLC-MS: RRt 3.822 m/z 493.1 (MH^+)

REIVINDICACIONES

1. Derivados de pirimidina de fórmula (I):



5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
en la que:

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

10 - Y se selecciona del grupo que consiste en átomo de carbono o átomo de nitrógeno

- R² está ausente cuando Y es un átomo de nitrógeno o se selecciona, cuando Y es un átomo de carbono, del grupo que consiste en:

15 a) un grupo arilo o heteroarilo que está sustituido opcionalmente por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos cicloalquilo, hidroxi, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo y aloxicarbonilo.

b) un grupo aloxicarbonil de fórmula $(-\text{CO}(\text{R}^7))$, donde R⁷ representa independientemente un grupo hidroxilo o un grupo $[-\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)]$ seleccionándose los grupos R⁸ y R⁹ independientemente del grupo que consiste en átomo de hidrógeno, grupo cicloalquilo, grupo alquilo de tres o cuatro átomos de carbono, lineal o ramificado

20 opcionalmente sustituido por átomos de halógeno o un grupo arilo o heterociclico pudiendo representar R⁸ y R⁹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un ciclo saturado de 5 o 6 miembros que comprende opcionalmente un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en oxígeno y nitrógeno que puede estar opcionalmente sustituido por un grupo

alquilo inferior

- R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, grupo cicloalquilo y grupo alquilo inferior, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por átomos de halógeno

pudiendo también formar los grupos R^2 y R^3 , junto con los átomos de carbono a que están

5 unidos, un anillo aromático o heteroaromático de 6 miembros, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno o por uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en cicloalquilo, hidroxi, alcoxi inferior, alquiltio inferior, amino, mono- o dialquilamino, alcoxialquilo, hidroxicarbonilo y aloxicarbonilo.

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

10 - R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

a) átomo de hidrógeno

b) grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo de máximo cinco átomos de carbono, lineal o ramificado opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, grupos metoxi, o un anillo heteroarilo, pudiendo dicho anillo heteroarilo estar opcionalmente 15 sustituido con átomos de halógeno o grupos alquilo inferiores.

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

20 d) grupo tetrahidropiranilo

pudiendo asimismo los grupos R^5 y R^6 formar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, formar un anillo pirazol o triazol opcionalmente sustituido por átomos de halógeno

25 2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que R^4 representa un átomo de hidrógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R^1 y R^3 y R^5 representan independientemente un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo e Y representa un átomo de nitrógeno

4. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo opcionalmente sustituidos por un grupo alcoxilo o un grupo heteroarilo que a su vez puede estar opcionalmente sustituido por un grupo alquilo.
- 5 5. Un compuesto según la reivindicación 4 en el que R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopripilmetilo, todos ellos opcionalmente sustituidos por un grupo metoxilo o por un grupo heteroarilo de 5 miembros, que a su vez puede estar sustituido opcionalmente por uno o más grupos metilo.
6. Un compuesto según la reivindicación 3 en el que R⁶ se selecciona del grupo que 10 consiste en grupos alilo, propargilo y tetrahidropiranilo todos ellos opcionalmente sustituidos por un grupo alquilo, lineal o ramificado, de máximo 3 átomos de carbono.
7. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R¹ y R³ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo de carbono y R² representa un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por átomos de halógenos.
- 15 8. Un compuesto según la reivindicación 7 en el que R² se selecciona del grupo que consiste en piridina, quinolina, pirimidina y pirazina todos ellos opcionalmente sustituidos por átomos de halógenos.
9. Un compuesto según la reivindicación 8 en el que R⁶ se selecciona del grupo que 20 consiste en grupos alquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo todos ellos opcionalmente sustituidos por un grupo alcoxilo o por un grupo heteroarilo que a su vez está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior.
10. Un compuesto según la reivindicación 8 en el que R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopripilmetilo, todos ellos opcionalmente sustituidos por un grupo metoxilo o por un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente por uno 25 o más grupos metilo.
11. Un compuesto según la reivindicación 8 en el que R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alilo, propargilo y tetrahidropiranilo opcionalmente sustituidos por átomos de halógenos.
12. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R¹ y R⁵ representan un átomo de 30 hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo de carbono y R² y R³

forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituidos.

13. Un compuesto según la reivindicación 12 en el que R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo o un anillo piridina 5 opcionalmente sustituidos por átomos de halógenos.

14. Un compuesto según la reivindicación 13 en el que R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilalquilo y alquilcicloalquilo opcionalmente sustituido por un grupo alcoxilo o un grupo heteroarilo que a su vez está opcionalmente sustituido por un grupo alquilo inferior.

10 15. Un compuesto según la reivindicación 14 en el que R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y ciclopropilmetilo, opcionalmente sustituidos por un grupo metoxilo o por un anillo heterocíclico de 5 miembros sustituido opcionalmente por uno o más grupos metilo.

15 16. Un compuesto según la reivindicación 13 en el que R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alilo, propargilo y tetrahidropiranilo opcionalmente sustituidos.

17. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R¹ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo de carbono, R² y R³ forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de fenilo o un anillo de piridina y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propilo y 20 ciclopropilmetilo sustituido opcionalmente por un anillo de tiazol sustituido opcionalmente por uno o más grupos metilo.

25 18. Un compuesto según la reivindicación 2 en el que R¹, R³ y R⁵ representan un átomo de hidrógeno, X representa un átomo de bromo, Y representa un átomo nitrógeno, y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en etilo, propargilo, propilo y ciclopropopilmetilo sustituido opcionalmente por un anillo de tiazol que a su vez está sustituido opcionalmente por uno o más grupos metilo.

19. Un compuesto según la reivindicación 1, que es uno de:

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

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

30 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina

- 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
 N⁴-((1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(2-metiltiazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 5 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(1-methyl-1H-pirazol-4-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁴-(2-metoxietil)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 10 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 15 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(4-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidine-4,6-diamine
 5-bromo-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 20 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(2-metiltiazol-4-il)metil]-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 25 5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-etilpirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-[4-(4-clorofenil)-1H-pirazol-1-il]-N⁴-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 30 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]pirimidina-4,6-diamina
- 35 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina

- 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-c]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-pirazolo[4,3-b]piridin-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 5 5-bromo-N⁴-(prop-2-inil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(4-metiltiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-i)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(2-metoxietil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-[(tiazol-5-il)metil]-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 10 10 ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(prop-2-inilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
 ácido 1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-carboxílico
 ácido 1-{4-[(4-metiltiazol-5-il)metilamino]-6-amino-5-bromopirimidin-2-il}-1H-pirazol-4-carboxílico
 {1-[4-amino-5-bromo-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-pirazol-4-il}(morpholino)metanona
- 15 15 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina
 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4-amina
 5-bromo-2-[4-(pirazin-2-il)-1H-pirazol-1-il]-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
 5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)pirimidina-4-amina
 5-bromo-2-morpholino-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
- 20 20 2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)-5-bromo-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
 5-bromo-2-(1H-indol-1-il)-6-(1H-pirazol-1-il)pirimidina-4-amina
 5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-2-[3-(piridin-3-il)-4-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-2-[3-(piridin-2-il)-4-(quinolin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
- 25 25 5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-etil-2-[4-(quinolin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-cloro-N⁴-etil-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
 5-cloro-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
 5-cloro-N⁴-etil-2-(5-fluoro-1H-indazol-1-il)pirimidina-4,6-diamina
- 30 30 1-[4-amino-5-cloro-6-(etilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-6-carbonitrilo
 5-bromo-N⁴-etil-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
 5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-diamina
 N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-2-(1H-indazol-1-il)-N⁶-(prop-2-inil)pirimidina-4,6-
- 35 35 diamina

- 5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(prop-2-inil)-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-(ciclopropilmetil)-N⁶-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
5-bromo-N⁴-etil-N⁶-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina
N⁴-[(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metil]-5-bromo-N⁶-etil-2-[4-(pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il]pirimidina-4,6-diamina.
- 15 20. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección patológica susceptible de mejora por la inhibición de la fosfodiesterasa 10.
21. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de un
20 medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección patológica del sistema nervioso central como la esquizofrenia, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer la depresión o enfermedades como la hipertensión pulmonar, el asma o la EPOC.
- 25 22. Un producto de combinación que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y otro fármaco para tratar enfermedades del sistema nervioso central como son por ejemplo la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer, o la depresión o enfermedades como la hipertensión pulmonar, el asma y la EPOC.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201330082

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 24.01.2013

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) Int. Cl.: **C07D403/04** (2006.01)
A61K31/506 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | 56 | Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|--------------------|----------------------------|
| X | WO 2011121418 A1 (PALOBIOFARMA) 06.10.2011, reivindicaciones 1-25. | | 1-22 |
| A | WO 2008110891 A2 (ORCHID RES LAB) 18.09.2008, reivindicación 1. | | 20-22 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

| | | |
|--|---|---------------|
| Fecha de realización del informe 18.06.2014 | Examinador M. P. Fernández Fernández | Página 1/4 |
|--|---|---------------|

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, REGISTRY

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.06.2014

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones
Reivindicaciones 1-22

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones
Reivindicaciones 1-22

SI
NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|-------------------------------------|-------------------|
| D01 | WO 2011121418 A1 (PALOBIOFARMA) | 06.10.2011 |
| D02 | WO 2008110891 A2 (ORCHID RES LAB) | 18.09.2008 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la solicitud son los derivados de pirimidina de fórmula general (I) de la reivindicación 1, las reivindicaciones 2-18 se refieren a sustituyentes en la fórmula (I) y la reivindicación 19 concreta varios de estos compuestos, las reivindicaciones 20-22 se refieren al uso de estos compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por la enzima fosfodiesterasa 10 (PDE-10), tales como esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, asma.

El documento D1 divulga, ver reivindicaciones y en general todo el documento, los mismos compuestos a los que se refiere la solicitud, la composición farmacéutica que los comprende y su uso para el tratamiento de enfermedades mediadas por los receptores de adenosina, las reivindicaciones 19 y 20 de D1 especifican varias de estas patologías que, en general, coinciden con las mencionadas en la solicitud.

En consecuencia, se considera que la solicitud carece de novedad, según lo establecido en el Art. 6.1 de la Ley de Patentes 11/1986.