



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 310 039**

51 Int. Cl.:  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **99924165 .6**  
96 Fecha de presentación : **10.05.1999**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1080092**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.03.2001**

54 Título: **Pirimidinas bicíclicas y 3,4-dihidropirimidinas bicíclicas como inhibidores de la proliferación celular.**

30 Prioridad: **26.05.1998 US 86708 P**  
**25.03.1999 US 126158 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.12.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.12.2008**

73 Titular/es: **Warner-Lambert Company L.L.C.**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, New York 10017, US**

72 Inventor/es: **Dobrusin, Ellen, Myra;**  
**Hamby, James, Marino;**  
**Kramer, James, Bernard;**  
**Schroeder, Mel, Conrad;**  
**Showalter, Howard, Daniel, Hollis;**  
**Toogood, Peter y**  
**Trumpp-Kallmeyer, Susanne, A.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 310 039 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Pirimidinas bicíclicas y 3,4-dihidropirimidinas bicíclicas como inhibidores de la proliferación celular.

5 **Campo de la invención**

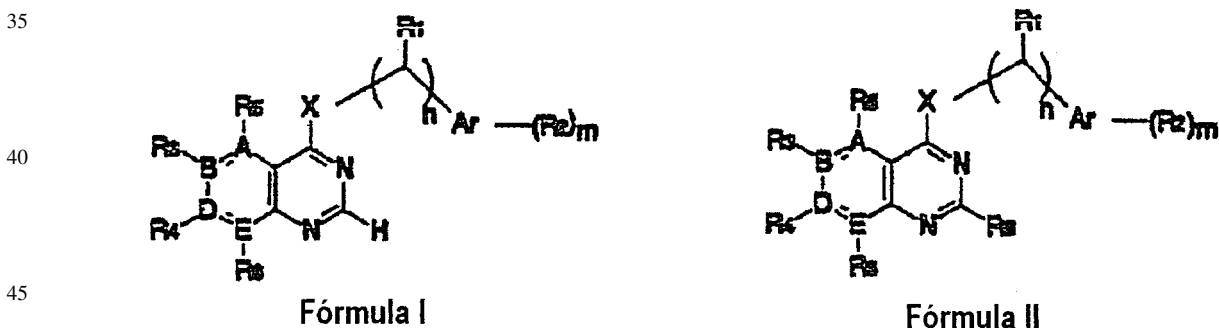
Esta invención se refiere a compuestos heterociclos bicíclicos que inhiben a las enzimas quinasa y tirosina quinasa dependientes de las ciclinas, y como tales son útiles para tratar trastornos celulares proliferativos tales como la angiogénesis, la aterosclerosis, la restenosis y el cáncer.

10 **Compendio de la técnica relacionada**

Las quinasas del ciclo celular son enzimas naturales implicadas en la regulación del ciclo celular (Meijer L., "Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases", Progress in Cell Cycle Research, 1995; 1: 351-363). Las enzimas típicas incluyen las quinasas dependientes de las ciclinas (cdk) cdk1 (también conocida como cdc2), cdk2, cdk4, cdk5, cdk6 y quinasa wee-1. Se ha demostrado que una actividad aumentada o una activación temporalmente anómala de estas quinasas ocasionan el desarrollo de tumores humanos y otros trastornos proliferativos tales como la restenosis. Los compuestos que inhiben a las cdks, bien al bloquear la interacción entre una ciclina y su quinasa asociada o bien al unirse a e inactivar la quinasa, provocan la inhibición de la proliferación celular y son así útiles para tratar tumores u otras células que proliferan anormalmente.

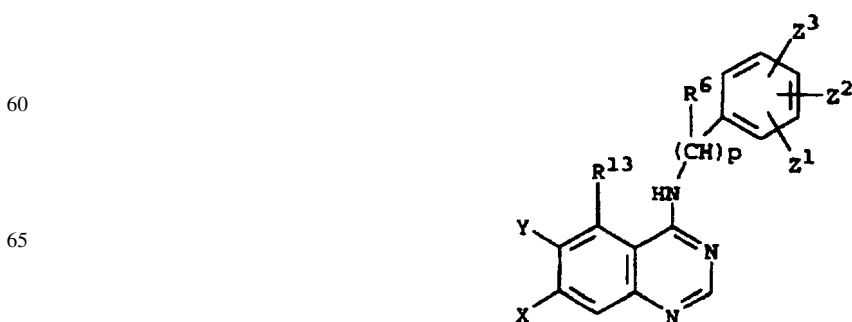
Varios compuestos que inhiben cdks han demostrado actividad antitumoral tanto preclínica como clínica. Por ejemplo, el flavopiridol es un flavonoide que se ha mostrado que es un potente inhibidor de varios tipos de células de cáncer de mama y pulmón (Kaur, *et al.*, J. Natl. Cancer Inst., 1992; 84: 1736-1740; Int. J. Oncol., 1996:9:1143-1168). Se ha demostrado que el compuesto inhibe a cdk2 y a cdk4. La olomoucina [2-(hidroxietilamina)-6-bencilamina-9-metilpurina] es un potente agente inhibidor de cdk2 y cdk5 (Vesely, *et al.*, Eur. J. Biochem., 1994; 224:771-786), y se ha mostrado que inhibe la proliferación de aproximadamente 60 diferentes líneas de células tumorales de ser humano usadas por el National Cancer Institute (NCI) para explorar nuevas terapias contra el cáncer (Abraham, *et al.*, Biology of the Cell, 1995: 83: 105-120).

Los documentos D1 (WO 95/19774) y D2 (US 5.654.307) describen ambos algunos compuestos heteroaromáticos bicíclicos que inhiben al receptor de factor del crecimiento epidérmico y receptores relacionados y, en particular, su actividad enzimática tirosina quinasa. Los compuestos tienen la fórmula I o la fórmula II:



50 En los documentos D 1 o D2 no se hace ninguna mención a compuestos desprovistos del radical aromático unido en la posición C<sub>4</sub> del anillo de pirimidina.

55 El documento D3 (WO 97/38983) describe compuestos y sus usos como agentes inhibidores irreversibles de tirosina quinasa. Se dice que los compuestos son útiles para el tratamiento del cáncer, la restenosis, la aterosclerosis, la endometriosis y la psoriasis y que tienen la siguiente fórmula:

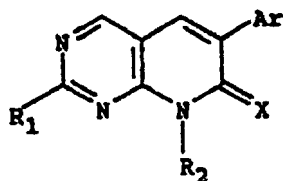


## ES 2 310 039 T3

En el documento D3 no se hace ninguna mención a compuestos que tienen un sistema 7-amino pirimido[4,5-*d*]pirimidina sustituido en C<sub>2</sub>. Adicionalmente, como los compuestos de los documentos D1 y D2, los compuestos D3 portan invariablemente un grupo aromático unido a la posición C<sub>4</sub> del anillo de pirimidina.

5 El documento D4 (WO 96/34867) describe compuestos y sus usos como agentes inhibidores de la proliferación celular mediada por la proteína tirosina quinasa. Los compuestos del documento D4 tienen la siguiente fórmula:

10



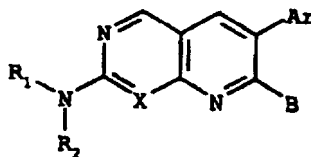
15

Los compuestos de D4 no tienen ningún núcleo de pirimido[4,5-*d*]pirimidina.

20

El documento D<sup>5</sup> (WO 96/15128) describe compuestos y sus usos para la inhibición de la proliferación celular mediada por la proteína tirosina quinasa (PTK). Los compuestos del documento D5 tienen la siguiente fórmula:

25



30

Al igual que en los documentos D1 a D4, D5 no hace ninguna mención a compuestos de pirimido[4,5-*d*]pirimidina.

35

A pesar del progreso que se ha hecho, continúa la búsqueda de compuestos de pequeño peso molecular que sean oralmente biodisponibles y útiles para tratar una amplia variedad de tumores de ser humano y otros trastornos proliferativos tales como la restenosis, la angiogénesis, la retinopatía diabética, la psoriasis, las adhesiones quirúrgicas, la degeneración macular y la aterosclerosis.

### Sumario de la invención

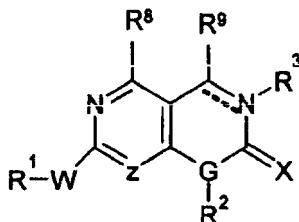
40

Esta invención proporciona compuestos heterociclos bicíclicos que son útiles para tratar trastornos celulares proliferativos, tales como el cáncer, la aterosclerosis, la restenosis, la angiogénesis, la retinopatía diabética, la psoriasis, y la endometriosis. Los presentes inventores han descubierto un grupo de compuestos bicíclicos análogos de la pirimidina que son potentes agentes inhibidores de las quinastas dependientes de las ciclinas (cdks) y de las tirosina quinastas. Los compuestos se sintetizan fácilmente y pueden administrarse por una diversidad de vías, incluyendo las vías oral y parenteral, y tienen poca o ninguna toxicidad.

45

Los compuestos de la invención son miembros de la clase de compuestos de fórmula

50



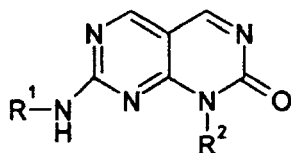
55

seleccionados del grupo que consiste en:

60

un compuesto de fórmula I

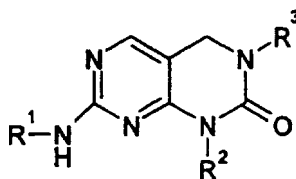
65



# ES 2 310 039 T3

un compuesto de fórmula II

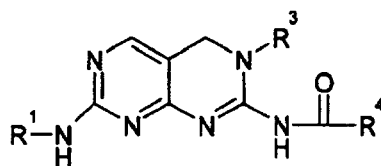
5



10

un compuesto de fórmula III

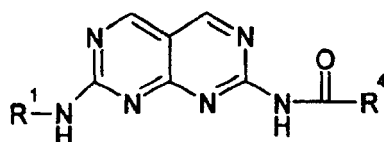
15



20

un compuesto de fórmula IV

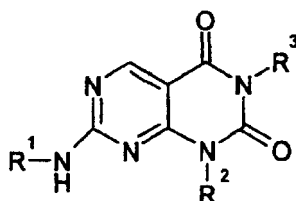
25



30

un compuesto de fórmula V

35



40

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

45

en las que:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

50

un átomo de H,

un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, en el que el resto Ar se selecciona del grupo de restos fenilo, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, 2,4,6-tribromofenilo, 1-naftilo, 4,7-dicloro-2-naftilo y COR<sup>4</sup>,

55

un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heteroarilo, en el que el grupo heteroarilo tiene de 4 a 9 átomos en el anillo, 1 a 4 de los cuales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S y un átomo de N, o se seleccionan de un grupo 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo, 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heterociclilo, en el que grupo heterociclilo quiere decir un grupo cicloalquilo que también porta 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de O, un átomo de S o un grupo seleccionado de los grupos pirrolidinilo, piperidilo, y morfolina,

60

un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>,

65

un grupo alquenilo de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, y

## ES 2 310 039 T3

un grupo alquínilo de C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>,

en los que n es 0, 1, 2 ó 3,

5 y los grupos (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, alquénilo y alquínilo están opcionalmente sustituidos con hasta 5 grupos seleccionados de NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, N(O)R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>Y, alquilo, en el que el grupo alquilo es un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,

10 un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, en el que el grupo fenilo sustituido se selecciona del grupo de 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo y 2,4,6-tribromofenilo,

un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>heteroarilo, en el que el grupo heteroarilo se selecciona de 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo, 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol y tiazol,

15 un grupo hidroxilo

un grupo alcoxi, en el que el grupo alcoxi se selecciona de los grupos alquilo que se definieron anteriormente enlazados a través de un átomo de oxígeno, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>,

20 un grupo fenoxi,

un grupo tiol,

un grupo tioalquilo, en el que el grupo alquilo es como se definió anteriormente,

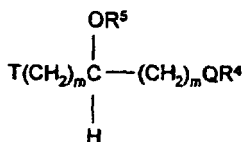
25

un resto halo, en el que el resto halo se selecciona de fluoro, cloro, bromo y yodo,

30 un grupo COR<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, aldehído, nitrilo, nitro, heteroariloxi, en el que el grupo heteroarilo se selecciona de 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo, 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol y tiazol,

un grupo T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>,

35



40

un grupo C(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, un grupo NHC(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>,

45 un grupo T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, o un grupo T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> en los que cada m es independientemente 1-6, T es un átomo de O, un átomo de S, un grupo NR<sup>4</sup>, un grupo N(O)R<sup>4</sup>, un grupo NR<sup>4</sup>R<sup>6</sup>Y, o un grupo CR<sup>4</sup>R<sup>6</sup> y Q es un átomo de O, un átomo de S, un grupo NR<sup>5</sup>, un grupo N(O)R<sup>5</sup> o un grupo NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>Y;

cuando la línea de puntos está presente, R<sup>3</sup> está ausente;

50 por lo demás, R<sup>3</sup> tiene los significados de R<sup>2</sup>, en el que R<sup>2</sup> es como se definió anteriormente, así

55 como OH, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, COOR<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, PO<sub>3</sub>R<sup>4</sup> y T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, 
$$\begin{array}{c}
 \text{OR}^5 \\
 | \\
 \text{T(CH}_2)_m\text{C} \text{---} (\text{CH}_2)_m\text{QR}^4 \\
 | \\
 \text{H}
 \end{array}$$

en los que T y Q son como se definieron anteriormente;

60

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en

un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquénilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquínilo de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,

65

un grupo N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>1 ó 2</sub>,

un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, en el que el resto Ar es como se definió anteriormente,

## ES 2 310 039 T3

un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en el que el grupo cicloalquilo es como se definió anteriormente,

un grupo heterociclilo, en el que el grupo heterociclilo es como se definió anteriormente, y

5 un grupo heteroarilo, en el que el grupo heteroarilo se selecciona de los grupos 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo, 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol o tiazol,

10 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo que tiene 3 a 7 átomos de carbono y dicho anillo contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de nitrógeno sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo en el que n es 0, 1, 2 ó 3, un átomo de oxígeno, y un átomo de azufre;

15 cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de OH, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, CO-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, NH(CO)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>6</sup> es un grupo alquilo, en el que grupo alquilo se define como anteriormente; e

20 Y es un contraión tipo halo, en el que halo es como se definió anteriormente.

Los compuestos preferidos son aquellos en los que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo, fenilo, o piridilo sustituido.

25 Esta invención también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de las fórmulas I-V conjuntamente con uno de sus vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 Los compuestos dentro del alcance de la presente invención son agentes inhibidores de las quinasas dependientes de ciclinas tales como cdk2, cdc2 y cdk4. Algunos de los compuestos de la presente invención también inhiben a las tirosina quinasas mediadas por factores del crecimiento que incluyen las del factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor del crecimiento de fibroblastos (FGF), y factor del crecimiento epidérmico (EGF), así como tirosina quinasas no receptoras tales como c-Src. Como agentes inhibidores de tirosina quinasas dependientes de ciclinas así como mediadas por factores del crecimiento y no receptoras, los compuestos de la presente invención son útiles para controlar trastornos proliferativos tales como el cáncer, la psoriasis, la proliferación celular del músculo liso vascular asociada con la aterosclerosis, la retinopatía diabética y la angiogénesis, y la estenosis vascular postquirúrgica y la restenosis en mamíferos.

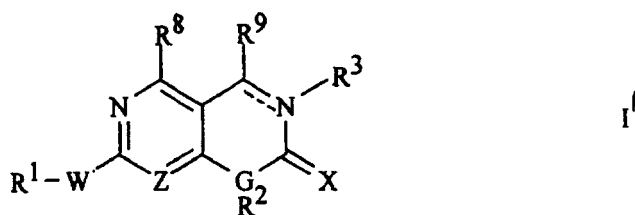
35 Otra realización de esta invención es el uso de un compuesto de las fórmulas I-V para la fabricación de un medicamento para tratar a sujetos que padecen de enfermedades provocadas por la proliferación celular. El uso supone inhibir la proliferación de células tumorígenicas de origen epitelial y la proliferación del músculo liso vascular.

40 Otra realización de esta invención es el uso de un compuesto de las fórmulas I-V para la fabricación de un medicamento para tratar sujetos que padecen de enfermedades provocadas por virus tumorales de DNA tales como los virus del herpes.

### Descripción detallada de la invención

45 Los presentes inventores han descubierto una nueva clase de compuestos que son potentes agentes inhibidores de las tirosina quinasas y de las quinasas dependientes de las ciclinas (cdks) que son agentes útiles para tratar sujetos que padecen de enfermedades provocadas por la proliferación celular anormal. Los compuestos dentro del alcance de la presente invención son agentes inhibidores de las quinasas dependientes de las ciclinas tales como cdc2, cdk2, 50 y cdk4, y de las tirosina quinasas tales como PDGF<sub>r</sub>, FGF<sub>r</sub>, y c-Src. Como agentes inhibidores de estas quinasas, los compuestos de la presente invención son útiles para controlar trastornos proliferativos tales como el cáncer, la psoriasis, la proliferación del músculo liso vascular asociada con la aterosclerosis, la estenosis vascular postquirúrgica, la angiogénesis, la retinopatía diabética, y la restenosis en mamíferos.

55 Los compuestos de la invención son miembros de la clase de compuestos de fórmula I':



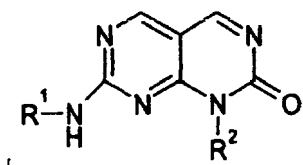
y sus sales farmacéuticamente aceptables,

# ES 2 310 039 T3

seleccionados del grupo que consiste en:

un compuesto de fórmula I

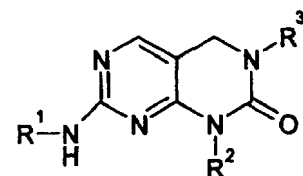
5



10

un compuesto de fórmula II

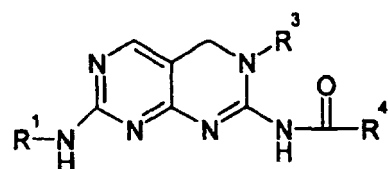
15



20

un compuesto de fórmula III

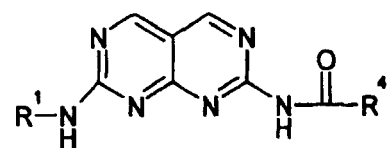
25



30

un compuesto de fórmula IV

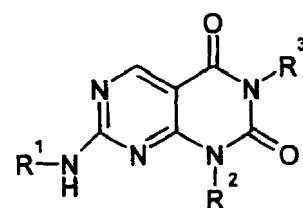
35



40

un compuesto de fórmula V

45



50

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

55

en las que:

R¹, y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

60

un átomo de H,

un grupo (CH₂)<sub>n</sub>Ar, en el que el resto Ar se selecciona del grupo de restos fenilo, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, 2,4,6-tribromofenilo, 1-naftilo, 4,7-dicloro-2-naftilo, COR⁴,

65

un grupo (CH₂)<sub>n</sub>heteroarilo, en el que el grupo heteroarilo tiene de 4 a 9 átomos en el anillo, 1 a 4 de los cuales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S

## ES 2 310 039 T3

y un átomo de N, o se seleccionan de un grupo 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo, 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol,  $(\text{CH}_2)_n$ heterociclilo, en el que grupo heterociclilo quiere decir un grupo cicloalquilo, grupo que también porta 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de O, un átomo de S, o un grupo seleccionado de los grupos pirrolidinilo, piperidilo, y morfolina,

un grupo alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ,

un grupo cicloalquilo de  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,

un grupo alquenilo de  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ , y

un grupo alquinilo de  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ,

en los que n es 0, 1, 2 ó 3,

y los grupos  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con hasta 5 grupos seleccionados de  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{Y}$ , alquilo, en los que el grupo alquilo es un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,

un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, en el que el grupo fenilo sustituido se selecciona del grupo de 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo y 2,4,6-tribromofenilo,

un grupo  $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo, en el que el grupo heteroarilo se selecciona de 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo, 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol y tiazol,

un grupo hidroxilo

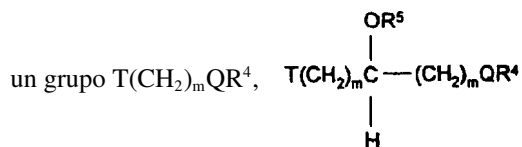
un grupo alcoxi, en el que el grupo alcoxi se selecciona de los grupos alquilo que se definieron anteriormente enlazados a través de un átomo de oxígeno, un grupo  $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$  y un grupo fenoxi

un grupo tiol,

un grupo tioalquilo, en el que el grupo alquilo es como se definió anteriormente,

un resto halo, en el que el resto halo se selecciona de fluoro, cloro, bromo y yodo,

un grupo  $\text{COR}^4$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^4$ ,  $\text{PO}_3\text{R}^4$ , aldehído, nitrilo, nitro, heteroariloxi, en el que el grupo heteroarilo se selecciona de 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo, 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol y tiazol,

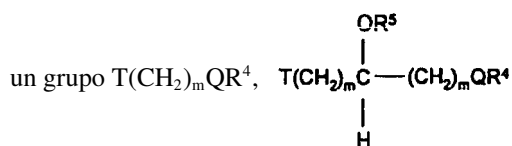


un grupo  $\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ , un grupo  $\text{NHC}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,

un grupo  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ , o un grupo  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$  en los que cada m es independientemente 1-6, T es un átomo de O, un átomo de S, un grupo  $\text{NR}^4$ , un grupo  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ , un grupo  $\text{NR}^4\text{R}^6\text{Y}$ , o un grupo  $\text{CR}^4\text{R}^6$  y Q es un átomo de O, un átomo de S, un grupo  $\text{NR}^5$ , un grupo  $\text{N}(\text{O})\text{R}^5$  o un grupo  $\text{NR}^5\text{R}^6\text{Y}$ ;

cuando la línea de puntos está presente,  $\text{R}^3$  está ausente;

por lo demás,  $\text{R}^3$  tiene los significados de  $\text{R}^2$ , en el que  $\text{R}^2$  es como se definió anteriormente, así como OH,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^4$ ,  $\text{PO}_3\text{R}^4$ ,



en los que T y Q son como se definieron anteriormente;

## ES 2 310 039 T3

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en

un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alqueno de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un grupo alquino de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>,

un grupo N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>1 ó 2</sub>,

un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar, en el que el resto Ar es como se definió anteriormente,

un grupo cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, en el que el grupo cicloalquilo es como se definió anteriormente,

un grupo heterociclilo, en el que el grupo heterociclilo es como se definió anteriormente, y

un grupo heteroarilo, en el que el grupo heteroarilo se selecciona de 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo; 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo que tiene 3 a 7 átomos de carbono y dicho anillo contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de nitrógeno sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>fenilo en el que n es 0, 1, 2 ó 3, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

cuando R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de OH, OR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OR<sup>4</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, CO-T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, NH(CO)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>4</sup>, T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup> o T-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

R<sup>6</sup> es un grupo alquilo, en el que grupo alquilo se define como anteriormente; e

Y es un contraión tipo halo, en el que halo es como se definió anteriormente.

Un grupo preferido de compuestos de fórmula I' tienen la fórmula anterior en la que X es un átomo de O ó un grupo NHR<sup>10</sup>, y R<sup>3</sup> es un átomo de H o un grupo arilo sustituido.

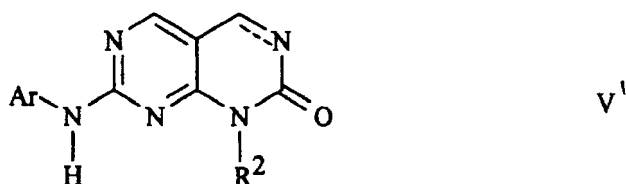
Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I' tienen la fórmula anterior en la que X es un átomo de O, y R<sup>2</sup> es un grupo Et, Pr, *i*-Pr, *i*-Bu, *i*-pentilo o cicloalquilo. En un grupo de compuestos especialmente preferido, X es un átomo de O y R<sup>2</sup> es un grupo ciclopentilo o etilo.

En aún grupo preferido de compuestos de fórmula I',

R<sup>1</sup> es un grupo alquilo, alquilo sustituido, fenilo, o piridilo opcionalmente sustituido con hasta cinco grupos seleccionados de NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, N(O)R<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>Y. Los grupos fenilo sustituidos con R<sup>1</sup> incluyen 4-piperidinilo (con o sin sustitución), 4-(2-dietilaminoetoxi), y 4-(4-metil piperazin-1-il). En un grupo especialmente preferido de compuestos de fórmula I', R<sup>1</sup> es un grupo fenilo, un grupo alquilo o piridilo opcionalmente con hasta cinco grupos NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en los que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente.

Los compuestos preferidos tienen las fórmulas anteriores en las que W es un grupo NH. También son preferidos los compuestos en los que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo, un grupo piridilo o fenilo sustituido.

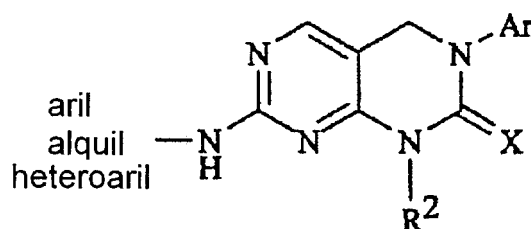
Otros compuestos preferidos tienen la fórmula V':



en la que R<sup>2</sup> es como se definió anteriormente, y Ar es un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido, o un grupo heteroarilo. Idealmente, R<sup>2</sup> es un grupo alquilo tal como un grupo etilo, isopropilo, propilo, butilo, o isopentilo, o un grupo cicloalquilo tal como norbornilo, ciclopentilo, ciclohexilo o adamantilo. Un grupo Ar más preferido es un grupo fenilo, preferiblemente sustituido con 1, 2 ó 3 grupos seleccionados de fenilo, cloro, bromo, metilo, metoxi, hidroximetilo, 2-dietilaminoetoxi, metoxicarbonilmetilo, carboxi, carboximetilo, etoxicarbonilo, 2-carboxietilo, 2-etoxicarboniletilo, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, y O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en los que R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definieron anteriormente. Otros grupos Ar preferidos son piridilo y tiazolilo, por ejemplo, 3-piridilo, 2-tiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido por un grupo alquilo, halo, fenilo, hidroxifenilo o alcoxifenilo.

## ES 2 310 039 T3

Otros compuestos preferidos tienen la fórmula VI



en la que los grupos alquilo, Ar, arilo, heteroarilo,  $R^2$  y X son como se definieron anteriormente. Compuestos de fórmula VI particularmente preferidos son aquellos en los que X es un átomo de O ó un grupo  $\text{NHCOR}^4$ , por ejemplo, un grupo  $\text{NHCO}$ -alquilo y un grupo  $\text{NHCONH}$ -alquilo. Grupos arilo preferidos son fenilo y fenilo sustituido. Grupos heteroarilo preferidos son piridilo y piridilo sustituido.

Los compuestos de fórmula I' en la que W es un átomo de S, un grupo SO, o un grupo  $\text{SO}_2$  son especialmente útiles como compuestos intermedios que conducen a compuestos en los que W es un grupo NH, pero tales compuestos también muestran actividad inhibidora de las quinasas dependientes de las ciclinas y de las tirosina quinasas.

A no ser que se indique expresamente otra cosa, las siguientes definiciones se cumplen a lo largo de esta descripción.

El término "alquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario) e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo y radicales semejantes.

El término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Alqueno" quiere decir radicales de hidrocarburos lineales y ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y uno o dos dobles enlaces e incluye los radicales etenilo, 3-buten-1-ilo, 2-etenilbutilo, 3-hexen-1-ilo, 3,6-octadien-1-ilo, y radicales semejantes.

"Alquino" quiere decir radicales de hidrocarburos lineales y ramificados que tienen de 2 a 10 átomos de carbono y uno o dos triples enlaces e incluye los radicales etinilo, 3-butin-1-ilo, propinilo, 2-butin-1-ilo, 3-pentin-1-ilo, 3,6-octadien-1-ilo, y los radicales semejantes.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico o policíclico tal como ciclopropilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclobutilo, adamantilo, norpinanilo, decalinilo, norbornilo, ciclohexilo y ciclo-pentilo. Tales grupos pueden estar sustituidos con grupos tales como hidroxilo, ceto y similares. También se incluyen anillos en los que 1 a 3 heteroátomos reemplazan a átomos de carbono. Tales grupos se denominan "grupos heterocíclico", lo cual quiere decir un grupo cicloalquilo que también porta al menos un heteroátomo seleccionado de un átomo de O, un átomo de S, o un grupo  $\text{NR}_2$ , siendo ejemplos los grupos oxiranilo, pirrolidinilo, piperidilo, tetrahidropirano, y morfolina.

"Alcoxi" se refiere a los grupos alquilo anteriormente mencionados enlazados a través de un átomo de oxígeno, ejemplos de los cuales incluyen los grupos metoxi, etoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, y los grupos semejantes. Además, alcoxi se refiere a poliéteres como  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{OH}_3$  y similares.

Los grupos "alcanoilo" son grupos alquilo conectados a través de un grupo carbonilo, es decir,  $\text{C}_1-\text{C}_9-\text{C}(\text{O})-$ . Estos grupos incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo.

El término "acilo" se refiere a un grupo alquilo o arilo (Ar) unido a través de un grupo carbonilo, es decir,  $\text{R}-\text{C}(\text{O})-$ . Por ejemplo, acilo incluye un grupo alcanoilo  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ , que incluye un grupo alcanoilo sustituido, en el que la porción alquílica puede estar sustituida con un grupo  $\text{NR}^4\text{R}^5$  o un grupo carboxílico o heterocíclico. Los grupos acilo típicos incluyen acetilo, benzoilo y grupos similares.

Los grupos alquilo, alqueno, alcoxi, y alquino descritos anteriormente están opcionalmente sustituidos, preferiblemente por 1 a 3 grupos seleccionados de  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{Y}$ , tio-alquilo de  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ , alcoxi de  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ , hidroxilo, carboxi, alcoxi de  $\text{C}_1-\text{C}_{10}$ -carbonilo, halo, nitrilo, cicloalquilo, y un anillo carbocíclico de 5- ó 6-miembros.

También está comprendida la sustitución perhalo y polihalo.

Ejemplos de grupos alquilo sustituidos incluyen los grupos 2-aminoetilo, pentacloroetilo, trifluorometilo, 2-dietilaminoetilo, 2-dimetilaminopropilo, etoxicarbonilmetilo, metanilsulfanilmetilo, metoximetilo, 3-hidroxipentilo, 2-carboxibutilo, 4-clorobutilo, 3-ciclopropilpropilo, pentafluoroetilo, 3-morfolinopropilo, piperazinilmetilo, y 2-(4-metilpiperazinil)etilo.



## ES 2 310 039 T3

Los compuestos de fórmula I' son además capaces de formar tanto formulaciones farmacéuticamente aceptables que comprenden sales, que incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácidos y/o bases, como solvatos y N-óxidos. Esta invención también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I' conjuntamente con uno de sus vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Todas estas formas están dentro de la presente invención.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I' incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fosforoso y ácidos semejantes, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos fenil-sustituídos, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Por tanto, tales sales incluyen sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato, y las sales semejantes. También se contemplan las sales de aminoácidos tales como arginato, gluconato, galacturonato y las sales similares; véase, por ejemplo, Berge, *et al.*, "Pharmaceutical salts," *J. of Pharmaceutical Science*, 1977;66:1-19.

Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de manera convencional. La forma de base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren algo de sus respectivas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus respectivas bases libres para los fines de la presente invención.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables están formadas con metales o aminas, tales como hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos, o de aminas orgánicas. Ejemplos de metales utilizados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio y similares. Ejemplos de aminas adecuadas son N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaína; véase, por ejemplo, Berge y otros, anteriormente.

Las sales de adición de bases de los compuestos ácidos se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada para producir la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando el ácido libre de manera convencional. Las formas de ácido libre difieren algo de sus respectivas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus respectivos ácidos libres para los fines de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar el cáncer (por ejemplo, la leucemia y el cáncer del pulmón, mama, próstata y piel, tal como el melanoma) y otras enfermedades proliferativas que incluyen pero no se limitan a la psoriasis, HSV, HIV, la restenosis y la aterosclerosis. Para utilizar un compuesto de la presente invención para tratar un cáncer, a un paciente que tiene cáncer se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de la invención.

Otra realización de esta invención es el uso de un compuesto de fórmula I' para la fabricación de un medicamento para tratar sujetos que padecen de enfermedades provocadas por la proliferación celular del músculo liso vascular. Los compuestos dentro del alcance de la presente invención inhiben eficazmente la proliferación y la migración de células del músculo liso vascular. El uso implica inhibir la proliferación y/o la migración de células del músculo liso vascular.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular y administrar en una amplia variedad de formas farmacéuticas orales y parenterales, incluyendo la administración transdérmica y rectal. Los expertos en la técnica reconocerán que las siguientes formas de dosificación pueden comprender como el componente activo un compuesto de fórmula I' o una de sus sales o solvatos correspondientes farmacéuticamente aceptables.

Otra realización de esta invención es a formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I' conjuntamente con uno de sus vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Para preparar composiciones farmacéuticas con los compuestos de la presente invención, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser bien sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, cápsulas planas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación.

En los polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido tal como talco o almidón que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el vehículo que tiene las necesarias propiedades de aglutinación en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseado.

Las formulaciones de esta invención contienen preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 70% o más del compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco,

## ES 2 310 039 T3

azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Una forma preferida para el uso oral son las cápsulas, que incluyen la formulación del compuesto activo con un material de encapsulación como vehículo que proporciona una cápsula en la que el componente activo, con o sin otros vehículos, está rodeado por un vehículo que está así en asociación con él.

5 De forma similar, están incluidas las cápsulas planas y las pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, cápsulas planas y pastillas para chupar pueden utilizarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao y se dispersa en la misma el componente activo homogéneamente, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y de esta manera solidifica.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, tales como soluciones en agua o agua/propilenglicol. Para la inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en disolución en una disolución acuosa de polietilenglicol, disolución salina isotónica, glucosa acuosa al 5% y similares. Las soluciones acuosas adecuadas para uso oral se pueden preparar al disolver el componente activo en agua y añadir colorantes, sabores, agentes estabilizantes y espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden elaborarse al dispersar el componente activo finamente dividido en agua y mezclar con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están previstas para convertirse, inmediatamente antes de su uso, en preparaciones en forma líquida para la administración oral. Estas formas líquidas incluyen disoluciones, suspensiones, y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes estabilizantes, agentes amortiguadores del pH, agentes edulcorantes artificiales y naturales, agentes dispersantes, agentes espesantes, agentes solubilizantes y agentes semejantes. Pueden utilizarse ceras, polímeros, micropartículas y similares para preparar formas de dosificación de liberación sostenida. Además, pueden emplearse bombas osmóticas para aportar el compuesto activo uniformemente a lo largo de un período prolongado.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido, cápsula plana o pastilla en sí misma, o puede ser un número apropiado de una cualquiera de éstas en forma envasada.

La dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I' será en general de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis típicas para adultos serán de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 800 mg por día. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variarse o ajustarse desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 100 mg, de acuerdo con la aplicación particular y la potencia del componente activo. Si se desea, la composición también puede contener otros agentes terapéuticos compatibles. A un sujeto que necesite tratamiento con un compuesto de fórmula I' se le administra una dosificación de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg por día, en una única dosis o en múltiples dosis durante un período de 24 horas.

Los compuestos de la presente invención son capaces de enlazarse a y de inhibir la actividad de proteínas que tienen la capacidad de fosforilar a otras proteínas, tales como las cdks, PDGFr, FGFr, c-Src, y EGFr-FL. Las cdks forman complejos con ciclinas, y estos complejos fosforilan proteínas clave permitiendo a las células continuar a través del ciclo celular (Meijer L., *Progress in Cell Cycle Research*, 1995; 1: 351-363). Los compuestos de esta invención inhiben esta fosforilación y por lo tanto pueden usarse como agentes antiproliferantes para el tratamiento de cáncer y/o restenosis y otras enfermedades proliferativas.

Debido a su actividad contra cdks y otras quinasas, los compuestos de la presente invención también son herramientas de investigación útiles para estudiar el mecanismo de acción de esas quinasas, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Aunque las formas de la invención en la presente memoria constituyen realizaciones actualmente preferidas, son posibles muchas otras. No se pretende en la presente memoria mencionar todas las posibles formas equivalentes o ramificaciones de la invención. Se entiende que los términos usados en la presente memoria son meramente descriptivos en vez de limitantes, y los especialistas en la técnica apreciarán que esos diversos cambios pueden realizarse sin apartarse del espíritu o el alcance de la invención.

Los siguientes compuestos ilustran realizaciones específicas proporcionadas por la presente invención, y los compuestos que se indican a continuación están entre las realizaciones preferidas.

1-Metil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Metil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

## ES 2 310 039 T3

- 1-Metil-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 1-Metil-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 5 1-Isopropil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 1-Isopropil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 1-Isopropil-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 10 1-Isopropil-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);
- 15 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);
- 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);
- 20 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);
- 7-[4-(4-Aminoacetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1-ciclopentil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 25 1-Metil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 1-Isopropil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 30 1-Ciclopentil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 35 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);
- 1-Ciclopentil-7-(piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 40 7-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-1-ciclopentil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 1-Metil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 1-Metil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 45 1-Metil-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 1-Metil-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 50 1-Isopropil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 1-Isopropil-7-[4-(4-metilpiperidin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 1-Isopropil-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 55 1-Isopropil-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;
- 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);
- 60 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);
- 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);
- 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);
- 65 7-[4-(4-Aminoacetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1-ciclopentil-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

## ES 2 310 039 T3

1-Metil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

5 1-Ciclopentil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);

10 1-Ciclopentil-7-(piridin-4-ilamino)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-3-(7-fenilamino-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il)-urea;

15 1-{7-[4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il}-3-isopropil-urea;

1-Isopropil-3-[7-(4-piperazin-1-il-fenilamino)-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il]-urea;

N-{7-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il}-3-metil-butiramida;

20 N-[7-(4-Piperazin-1-il-fenilamino)-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il]-isobutiramida;

3-Metil-N-[7-(piridin-4-ilamino)-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il]-butiramida;

25 1-Isopropil-3-[7-(piridin-4-ilamino)-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il]-urea;

N-{7-[4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il}-3-metil-butiramida;

1-Isopropil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1*H*-pirimido[4,5-*d*]pirimidina-2,4-diona;

30 7-[4-(2-Dietilaminoetoxi)fenilamino]-1-isopropil-1*H*-pirimido[4,5-*d*]pirimidina-2,4-diona;

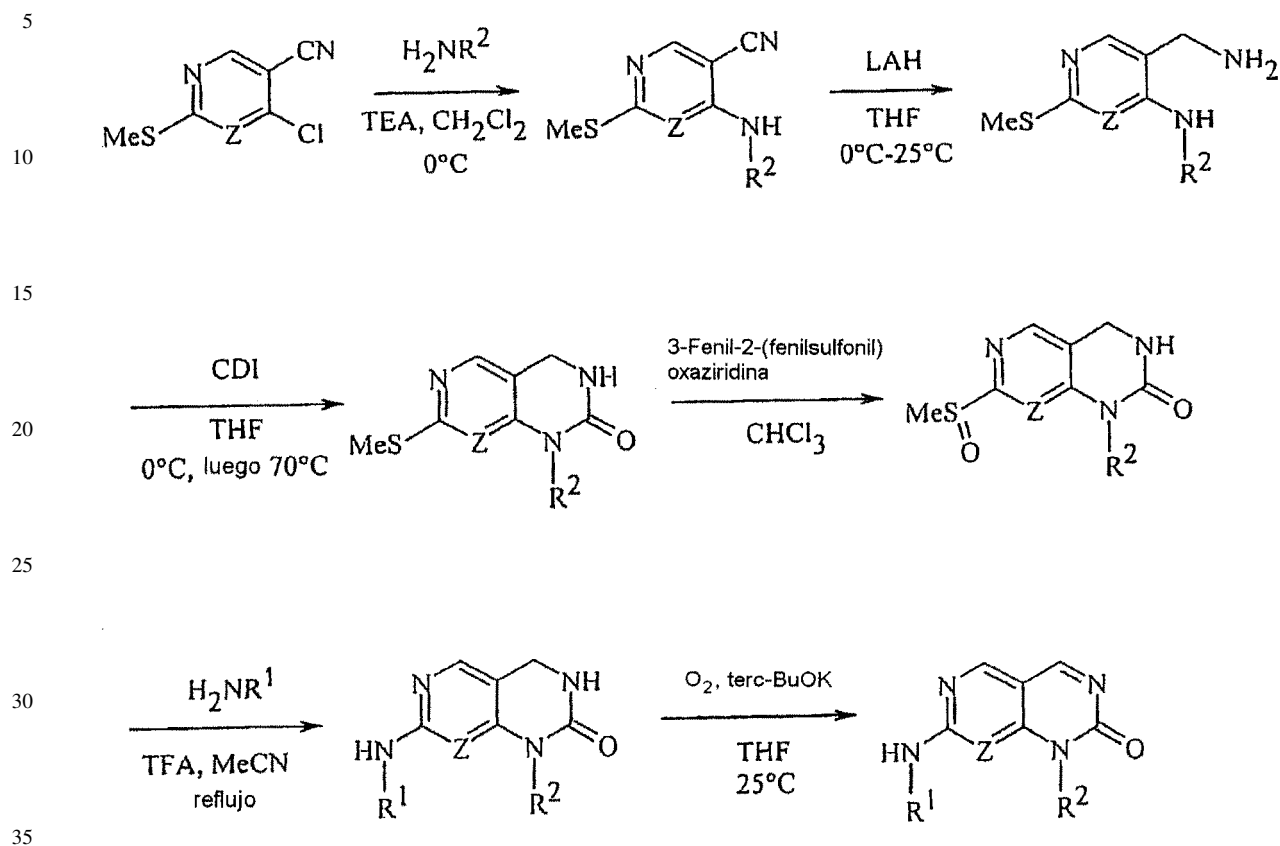
Los compuestos de fórmula I' en la que Z es un átomo de N o un grupo CH pueden prepararse según las síntesis perfiladas en los esquemas 1-3. Los compuestos en los que Z es un grupo CH no forman parte de la invención. Sin embargo, se describe su preparación para una mejor y completa comprensión de la invención. Aunque con frecuencia estos esquemas indican estructuras exactas, los expertos normales en la técnica se darán cuenta que los métodos se aplican ampliamente a compuestos análogos de fórmula I', dada la apropiada consideración a la protección y desprotección de grupos funcionales reactivos por métodos estándar en la técnica de la química orgánica. Por ejemplo, los grupos hidroxilo, para evitar reacciones secundarias no deseadas, generalmente necesitan convertirse en éteres o ésteres durante las reacciones químicas en otros sitios de la molécula. El grupo protector de hidroxilo se retira fácilmente para proporcionar el grupo hidroxilo libre. Los grupos amino y los grupos ácido carboxílico se derivan de forma similar para protegerlos contra reacciones secundarias no deseadas. Grupos protectores típicos y métodos para unirlos y escindirlos son descritos completamente por Greene y Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, (2nd Ed., 1991), y McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, New York, 1973.

El esquema 1 describe un método típico para la preparación de las pirimidinas bicíclicas y de las 3,4-dihidropirimidinas bicíclicas de la invención. La síntesis comienza con 4-cloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo ó 4-cloro-6-(metiltio)-3-piridinacarbonitrilo, las cuales se preparan fácilmente a partir de reaccionantes comunes. El desplazamiento del grupo 4-cloro con una amina en un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF) en presencia o ausencia de una amina terciaria tal como trietilamina proporciona los correspondientes 4-amino-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo ó 4-amino-6-(metiltio)-3-piridinacarbonitrilo. La amina usada puede ser anhídrica o estar en una disolución acuosa, como con metil o etilamina o ciclopentilamina. El uso de hidróxido amónico en disolución acuosa proporciona la amina primaria correspondiente en la posición 4. La reducción del grupo ciano con agentes reductores comunes tales como LAH, proporciona el correspondiente análogo aminometilo. La ciclación se consigue por reacción con un agente tal como 1,1'-carbonildiimidazol (CDI). La oxidación del grupo metiltio con un oxidante tal como una oxaziridina en un disolvente tal como cloroformo a temperatura ambiente proporciona el derivado de sulfóxido de metilo. El desplazamiento del sulfóxido con una amina (H<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>) da lugar a la formación de la correspondiente pirimidina 7-amino-3,4-dihidro-bicíclica. La temperatura requerida para el desplazamiento depende de la amina usada. Las aminas aromáticas, secundarias y terciarias requieren habitualmente temperaturas superiores que las aminas alifáticas primarias o las bencilaminas. Cuando se usan aminas aromáticas tales como anilina, la reacción se realiza usualmente con la amina as disolvente a altas temperaturas (por ejemplo, 80-150°C).

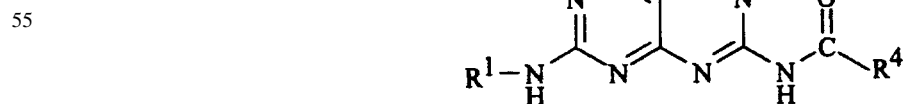
Las 3,4-dihidropirimidinas bicíclicas son fácilmente oxidadas por reacción con agentes oxidantes tales como *tert*-butóxido de potasio y oxígeno para dar las correspondientes pirimidinas bicíclicas de la invención.

ES 2 310 039 T3

Esquema 1

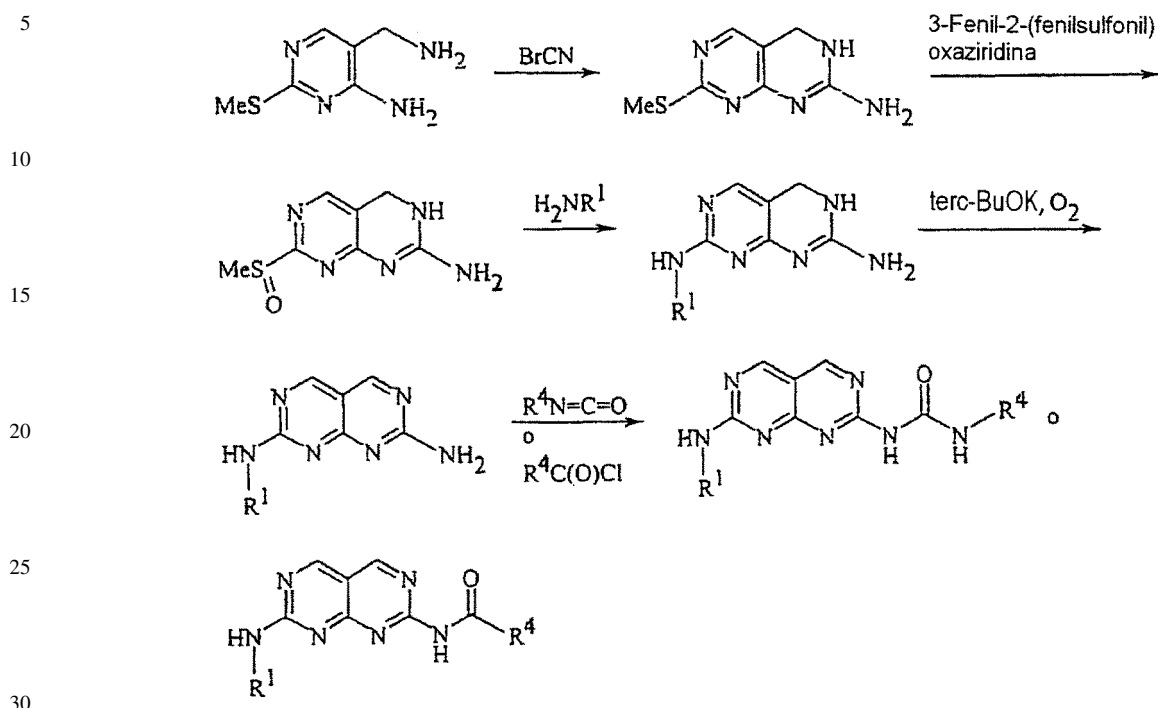


40 El esquema 1a describe un método típico para preparar pirimidinas bicíclicas de fórmula I' en la que R<sup>2</sup> es un átomo de H y X es N un grupo HR<sup>10</sup>. Como para los compuestos en los que Z es un grupo CH, se describe la preparación de compuestos en los que X es un grupo NHR<sup>10</sup> para una mejor comprensión de la presente invención. En primer lugar, se hace reaccionar una 2-metiltio-5-aminometil-4-amino-pirimidina adecuadamente sustituida con bromuro de cianógeno para efectuar la ciclación a una dihidropirimido pirimidina. El grupo metiltio se oxida al grupo sulfóxido por reacción con un agente oxidante tal como una oxaziridina o un ácido perbenzoico. El resto metilsulfóxido se desplaza fácilmente por reacción con una amina (R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>) para dar una pirimidina 7-amino-3, 4-dihidro bicíclica que tiene un grupo amino en la posición 2. Estas dihidropirimidinas se convierten fácilmente en las correspondientes pirimidinas aromáticas por oxidación con agentes oxidantes comunes tales como *tert*-butóxido de potasio y oxígeno. Las 2-amino dihidropirimidinas y 2-amino pirimidinas son agentes biológicos valiosos y también sirven como compuestos intermedios, en los que el grupo 2-amino se derivatiza métodos estándar, por ejemplo alquilación o acilación, para dar compuestos de fórmula I' en la X es un grupo NHR<sup>10</sup>, por ejemplo,



# ES 2 310 039 T3

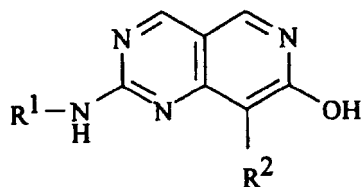
Esquema 1a



35 Los esquemas 1b y 1c describen procedimientos generales para preparar pirimidinas bicíclicas de fórmula I' en la que G es C. Como para los compuestos en los que Z es un grupo CH, tampoco los compuestos en los que G es C forman parte de la invención. No obstante, se describe su preparación para una mejor comprensión de la presente invención. En el esquema 1b, se hace reaccionar una 2-metilthio-4-halo-5-ciano pirimidina con un malonato de alquilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio para dar un derivado malonato de pirimidilo. Los grupos  $\text{R}^2$  tales como los grupos alquilo y cicloalquilo pueden insertarse haciendo reaccionar el compuesto intermedio malonato de pirimidilo con un haluro de alquilo o de cicloalquilo en presencia de una base tal como carbonato de sodio o trietilamina. El grupo 5-ciano del compuesto intermedio malonato de pirimidilo reacciona fácilmente con un agente reductor para efectuar la reducción a un grupo aminometilo, el resto amino del cual desplaza entonces a uno de los grupos alcoxi de la porción malonato para efectuar el cierre del anillo para dar la correspondiente dihidropiridopirimidina. La descarboxilación del grupo carboxi restante del malonato se logra fácilmente por reacción con una base tal como un hidróxido alcalino, dando así una 2-metilthio-5,6-dihidropiridopirimidina. El grupo metiltio se oxida a un grupo sulfóxido, el cual se desplaza entonces fácilmente por reacción con una amina ( $\text{R}^1\text{NH}_2$ ) para dar una 2-amino-5,6-dihidropiridopirimidina. Posterior oxidación por reacción con un alcóxido de metal alcalino y oxígeno proporciona una 7-hidroxi-piridopirimidina completamente aromática de la fórmula

50

55

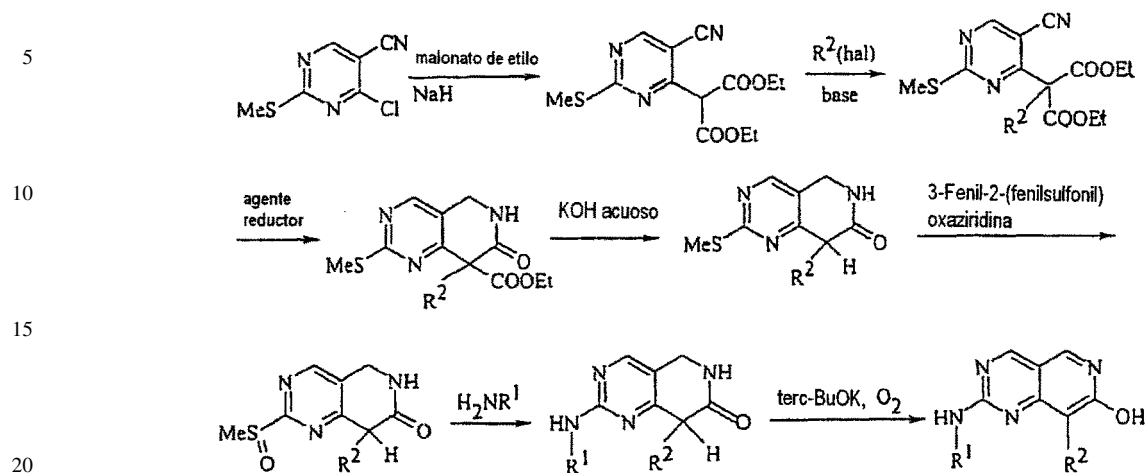


60

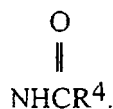
65

ES 2 310 039 T3

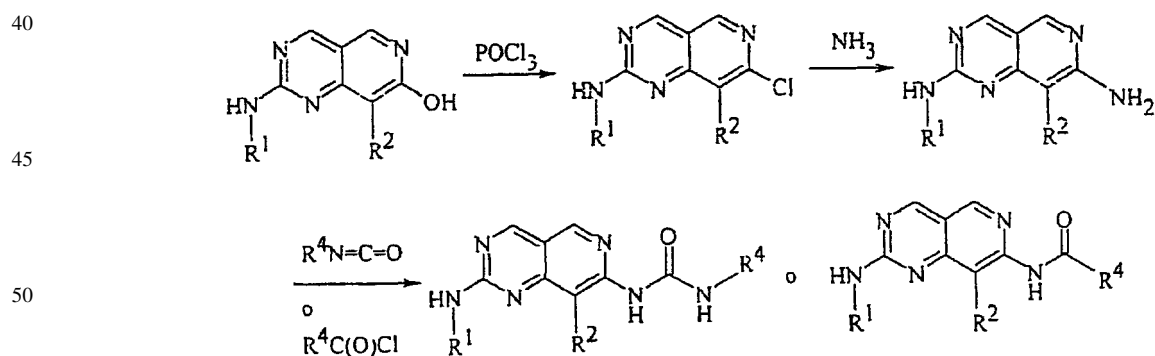
Esquema 1b



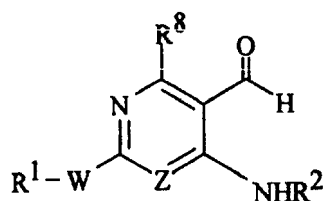
25 El esquema 1c muestra una típica conversión de la 7-hidroxipiridopirimidina preparada como se describió anteriormente en compuestos amino sustituidos en la posición de fórmula I' (X = NHR<sup>10</sup>). El compuesto 7-hidroxi se hace reaccionar en primer lugar con un oxihaluro de fósforo para dar la correspondiente 7-halo-piridopirimidina. El grupo 7-halo se desplaza fácilmente por reacción con una amina tal como amoníaco para dar un compuesto 7-amino, el cual puede derivatizarse por procedimientos estándar para dar una piridopirimidina de fórmula I' en la que X es un grupo NHR<sup>10</sup>, por ejemplo



Esquema 1c



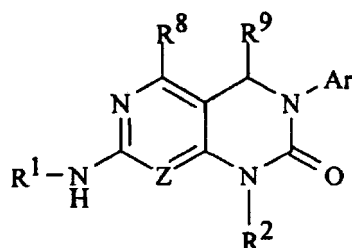
55 El esquema 2 ilustra un procedimiento ligeramente diferente para preparar compuestos de la invención, partiendo de un piridil o pirimidil aldehído adecuadamente sustituido de la fórmula



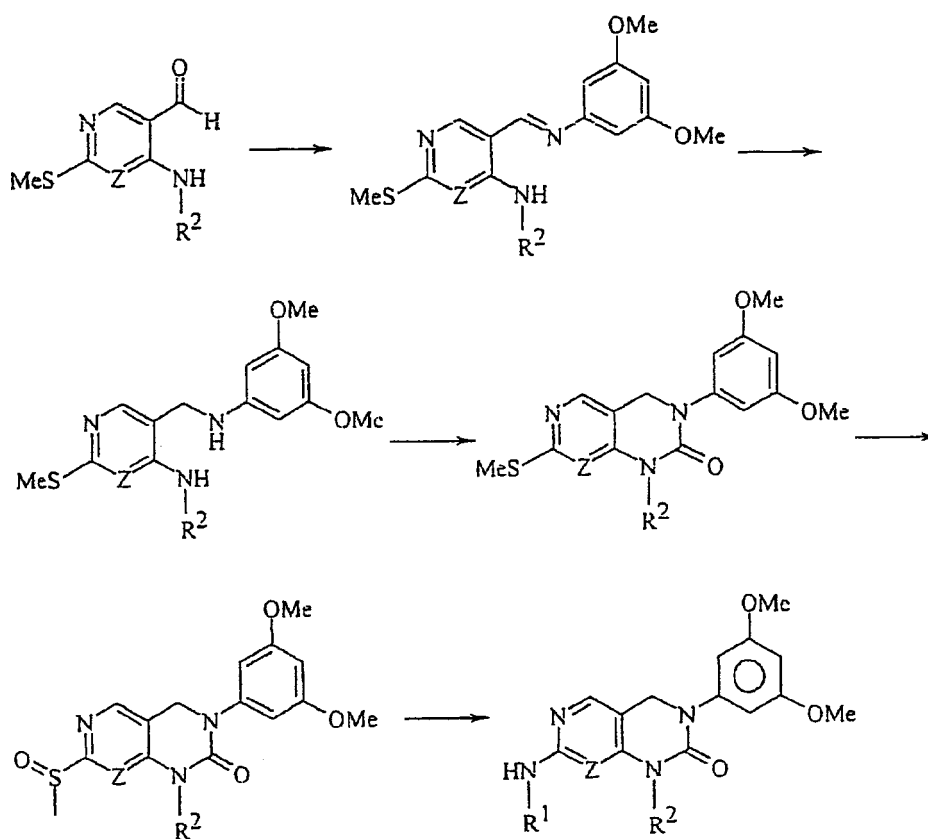
en la que R<sup>2</sup> es, por ejemplo, un átomo de H o un grupo alquilo tal como el grupo etilo y Z es un átomo de N. Todas las reacciones del esquema 2 se llevan a cabo por procedimientos bien conocidos. El aldehído se condensa con

## ES 2 310 039 T3

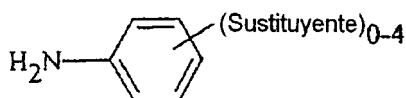
una amina N-sustituída ( $H_2NR^3$ ) para dar una imina. La imina se reduce a una amina secundaria, y la amina reducida se cicla y convierte subsiguientemente en el compuesto intermedio sulfóxido clave. El grupo sulfóxido se desplaza fácilmente por reacción con virtualmente cualquier amina primaria para dar compuestos de la invención de la fórmula general



Esquema 2



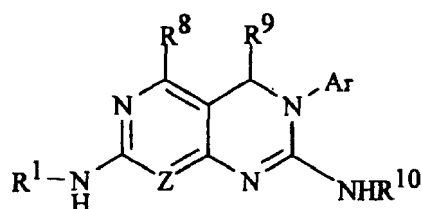
Un grupo preferido de compuestos de la invención tienen la fórmula I' en la que  $R^3$  es un grupo arilo tal como un grupo fenilo disustituído, trisustituído o tetrasustituído. Éstos se preparan fácilmente por cualquiera de los procedimientos precedentes, por ejemplo, haciendo reaccionar una anilina adecuadamente sustituida con un piridil o pirimidil aldehído como se ilustra en el esquema 2. Las anilinas típicas que pueden emplearse en la reacción tienen la fórmula



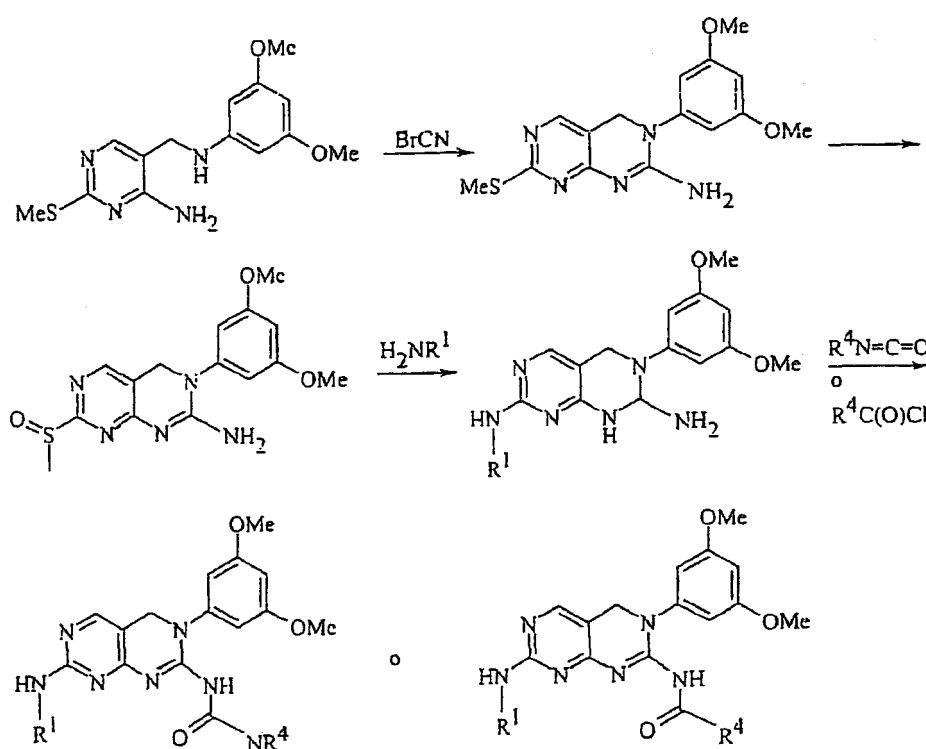
en la que los sustituyentes se seleccionan de los restos fenilo, cloro, bromo, metilo, metoxi, hidroxi, hidroximetilo, 2-dietilaminoetoxi, metoxicarbonilmetilo, carboxi, carboximetilo, etoxicarbonilo, 2-carboxietilo, 2-etoxicarboniletilo,  $NR^4R^5$ , y  $O(CH_2)_{0-6} NR^4R^5$ , en los que  $R^4$  y  $R^5$  se definieron anteriormente.

## ES 2 310 039 T3

Como se advirtió anteriormente, un grupo preferido de compuestos de la invención tienen la fórmula I en la que X es un átomo de O. Los compuestos de la invención típicos se preparan según el esquema 3, partiendo de la imina reducida descrita en el esquema 2 (en el que  $R^2 = H$ ). La imina reducida se cicla por reacción con bromuro de cianógeno, y el grupo 7-metilíto se oxida al correspondiente grupo sulfóxido, todo como se describió anteriormente. El grupo metilsulfóxido se desplaza por reacción con una amina primaria ( $H_2NR^1$ ), seguido por derivatización del grupo 2-amino por reacción con agente alquilantes o agente acilantes (por ejemplo, isocianatos de alquilo o haluros de acilo) para dar compuestos de fórmula I en la que, por ejemplo, X es un grupo  $NHR^{10}$ .



Esquema 3



Cuando se desea, todos los compuestos de la invención se purifican fácilmente mediante métodos estándar. Etapas de purificación típicas empleadas incluyen cromatografía sobre soportes sólidos tales como gel de sílice o alúmina. La elución se lleva a cabo generalmente usando disolventes comunes tales como acetona, acetato de etilo, tetrahydrofurano, etanol, trietilamina y mezclas de tales disolventes. Otros procedimientos de purificación pueden emplearse de forma similar, incluyendo cristalización en disolventes comunes tales como metanol, etanol, éter dietílico, acetato de etilo y similares. A veces, tales cristalizaciones pueden proporcionar solvatos tales como un solvato de etanol, así como hidratos, y todos estos solvatos e hidratos se incluyen en el alcance de esta invención.

Los esquemas generales de reacción precedentes se describen adicionalmente mediante los siguientes ejemplos detallados, los cuales son sólo para fines ilustrativos y no se pretende, ni se debe interpretar, que limiten la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica se darán cuenta que pueden realizarse variaciones y modificaciones sin violar el espíritu o el alcance de la invención.

Las preparaciones 1-10 y los ejemplos 1-47 son realizaciones específicas de los esquemas generales de reacción mostrados en el esquema I anterior. Cuando están involucrados compuestos que no forman parte de la invención, se describen su preparación y actividad para una mejor y completa comprensión de la invención.

## ES 2 310 039 T3

### Preparación 1

#### *4-Hidroxi-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo*

5 A una disolución a 5°C de 119 g (703 mmol) de (etoximetileno)cianoacetato de etilo recientemente destilado en 800 mL de metanol se añaden 108 g (599 mmol) de 2-metil-2-tiopseudourea. A esta mezcla se añade una disolución de metóxido de sodio preparada disolviendo 35,6 g (1,55 mol) de sodio metal en 800 mL de metanol. La disolución se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 6 horas. Después de dejar reposar durante toda la noche, el disolvente se separa a presión reducida, el residuo se disuelve en 1,5 L de agua a 50°C con agitación, y la disolución se filtra en caliente. El filtrado se acidifica a pH 2 con HCl concentrado y se mantiene a temperatura ambiente durante toda la noche. El producto precipitado se recoge y se seca para dar 48,3 g (48%) del compuesto del título, el cual se usa directamente en la siguiente etapa.

### 15 Preparación 2

#### *4-Cloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo*

20 Una mezcla de 48,3 g (289 mmol) de 4-hidroxi-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo y 150 mL de oxícloruro de fósforo se calienta a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se filtra, y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se reparte entre diclorometano y agua helada. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra hasta un residuo que se diluye con 750 mL de hexano. La mezcla agitada se calienta a reflujo y el material insoluble se decanta de la disolución de hexano caliente. Tras enfriar a temperatura ambiente, se forman cristales y se recogen para dar 32 g (60%) del compuesto del título.

25

### Preparación 3

#### *4-(Ciclopentilamino)-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo*

30 A una disolución a 0°C de 10,0 g (53,9 mmol) de 4-cloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo en 100 mL de diclorometano se añaden 9,0 mL (64,6 mmol) de trietilamina seguido por adición gota a gota de 6,4 mL (64,6 mmol) de ciclopentilamina. La mezcla de reacción se almacena a 0-10°C durante 16 horas, se diluye con 100 mL de hexano, y se filtra. El filtrado se somete a cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano/hexano 1:4:5 para obtener 4,6 g (36%) de producto. Los sólidos filtrados, que contienen tanto el producto como hidrocloreto de trietilamina, se vuelven a suspender en 50 mL de diclorometano y se someten a cromatografía como anteriormente para obtener 7,2 g (57%) de producto adicional: p.f. 119-122°C.

Análisis calculado para  $C_{11}H_{14}N_4S$ : C, 56,38; H, 6,02; N, 23,91.

40 Encontrado: C, 56,48; H, 5,99; N, 24,12.

### Preparación 4

#### *4-(Isopropilamino)-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo*

50 A una disolución a 0°C de 20,0 g (107,7 mmol) de 4-cloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo en 200 mL de diclorometano se añaden 18,0 mL (129,3 mmol) de trietilamina seguido por adición gota a gota de 11,0 mL (129,3 mmol) de isopropilamina. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 3 horas y a continuación durante 30 minutos a temperatura ambiente. El precipitado resultante de hidrocloreto de trietilamina se filtra. El filtrado se somete a cromatografía en una columna corta de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Las fracciones puras se juntan, se concentran, se suspenden en hexano, y se filtran para obtener 13,7 g (61%) de producto. Las fracciones impuras, que contienen tanto producto como hidrocloreto de trietilamina, se diluyen con acetato de etilo, se lavan dos veces con agua, y una vez con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se cristaliza en acetato de etilo/hexano 1:9 para dar 3,6 g (16%) de producto adicional: p.f. 121,0-122,5°C.

55

Análisis calculado para  $C_9H_{12}N_4S$ : C, 51,90; H, 5,81; N, 26,90.

Encontrado: C, 51,80; H, 5,82; N, 26,73.

60

### Preparación 5

#### *4-(Biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo (exo)*

65 A una disolución a 0°C de 10,0 g (53,9 mmol) de 4-cloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo en 100 mL de diclorometano se añaden 9,0 mL (64,6 mmol) de trietilamina seguido por adición gota a gota de 7,0 mL (59,3 mmol) de exo-2-aminonorborno. La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 horas. El precipitado resultante de hidrocloreto

## ES 2 310 039 T3

de trietilamina se filtra. El filtrado se lava tres veces con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se vuelve a extraer dos veces con diclorometano. La fase orgánica combinada se concentra, y el residuo se purifica por filtración a través de una columna corta de gel de sílice eluida con diclorometano para dar 8,9 g (64%) del compuesto del título.

5        Análisis calculado para  $C_{13}H_{16}N_4S$ : C, 59,97; H, 6,19; N, 21,52.

          Encontrado: C, 59,70; H, 6,08; N, 21,41.

### 10      Preparación 6

#### *4-(Metilamino)-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo*

15        A través de una disolución a 5°C de 14,5 g (78,1 mmol) de 4-cloro-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo en 800 mL de éter dietílico se borbotea metilamina gas durante un período de 15 minutos. Se permite que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente, se deja durante toda la noche y se filtra. Los sólidos se lavan con éter dietílico, a continuación eficientemente con 50 mL de agua, y se secan para dar 12,0 g (81%) del compuesto del título: p.f. 189-190°C.

20        Análisis calculado para  $C_7H_8N_4S$ : C, 46,65; H, 4,47; N, 31,09.

          Encontrado: C, 46,79; H, 4,60; N, 31,26.

### 25      Preparación 7

#### *5-(Aminometil)-4-(ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina*

30        A una suspensión agitada a 0°C de 1,7 g (44,8 mmol) de LAH en 70 mL de tetrahidrofurano se añade gota a gota una disolución de 5,0 g (21,3 mmol) de 4-(ciclopentilamino)-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo en 250 mL de tetrahidrofurano. Se permite que la reacción se caliente lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vuelve a enfriar 0°C, y se trata con una disolución saturada de sulfato de amonio hasta que no hay más efervescencia. Después de agitar durante otros 15 minutos, los sólidos grises se filtran y lavan cuatro veces con acetato de etilo caliente. Los lavados orgánicos combinados se concentran, y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol/hexano/cloroformo 1:1:8 para obtener 4,0 g (79%) del compuesto del título: p.f. 58-60°C.

35        Análisis calculado para  $C_{11}H_{18}N_4S$ : C, 55,43; H, 7,61; N, 23,51.

          Encontrado: C, 55,45; H, 7,56; N, 23,49.

### 40      Preparación 8

#### *5-(Aminometil)-4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina*

45        A una suspensión agitada a 0°C de 5,9 g (156,3 mmol) de LAH en 200 mL de tetrahidrofurano se añade gota a gota una disolución de 15,5 g (74,4 mmol) de 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo en 500 mL de tetrahidrofurano. Se permite que la reacción se caliente lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vuelve a enfriar 0°C, y se trata con una disolución saturada de sulfato de amonio hasta que no hay más efervescencia. Después de agitar durante otros 15 minutos, los sólidos grises se filtran y lavan seis veces con acetato de etilo caliente. Los lavados orgánicos combinados se concentran, y el residuo se purifica por cromatografía en dos porciones sobre una columna Biotage de gel de sílice de 4 x 15 cm que se eluye con acetonitrilo/diclorometano/trietilamina 60:38:2 seguido por acetonitrilo/diclorometano/metanol/trietilamina 60:33:5:2 para obtener 12,9 g (82%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

55        Espectro de masas (CI) (m+1)/z 213.

### Preparación 9

#### 60      *5-(Aminometil)-4-(biciclo[2.2.1]hept-2-ilamino)-2-(metiltio)-pirimidina (exo)*

          A una suspensión agitada a 0°C de 2,5 g (65,3 mmol) de LAH en 100 mL de tetrahidrofurano se añade gota a gota una disolución de 8,5 g (32,6 mmol) de 4-(biciclo[2.2.1]hept-2-il-amino)-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo en 375 mL de tetrahidrofurano. Se permite que la reacción se caliente lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vuelve a enfriar 0°C y se trata con una disolución saturada de sulfato de amonio hasta que no hay más efervescencia. Después de agitar durante otros 15 minutos, los sólidos grises se filtran y lavan cuatro veces con acetato de etilo caliente. Los lavados orgánicos combinados se concentran, y el residuo se purifica por cromatografía

## ES 2 310 039 T3

en gel de sílice que se eluye con metanol/diclorometano 1:9 seguido por 2:8 para obtener 5,8 g (68%) del compuesto del título.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{20}N_4S$ : C, 59,06; H, 7,62; N, 21,19.

Encontrado: C, 58,94; H, 7,86; N, 21,04.

### Preparación 10

#### *5-(Aminometil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidina*

A una suspensión agitada a 0°C de 17,0 g (448 mmol) de hidruro de litio y aluminio en 500 mL de tetrahidrofurano se añade gota a gota una disolución de 30,0 g (166 mmol) de 4-(metilamino)-2-(metiltio)-5-pirimidinacarbonitrilo en 1,5 L de tetrahidrofurano. Se permite que la reacción se caliente lentamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se vuelve a enfriar 0°C, y se trata con una disolución saturada de sulfato de amonio hasta que no hay más efervescencia (80-100 mL). Después de agitar durante otros 15 minutos, los sólidos grises se filtran y lavan 3 veces con tetrahidrofurano caliente y una vez con acetato de etilo caliente. Los lavados orgánicos combinados se concentran, y el residuo se somete a cromatografía en gel de sílice eluyendo con trietilamina/metanol/cloroformo 0,5:25:75 para obtener 21,6 g (70%) de un aceite del compuesto del título el cual solidifica al reposar.

Espectro de masas (CI) (m+1)/z 185.

### Ejemplo 1

#### *1-Ciclopentil-7-metanosulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

A una disolución a 0°C de 4,2 g (17,6 mmol) de 5-(aminometil)-4-(ciclopentilamino)-2-(metiltio)pirimidina en 100 mL de tetrahidrofurano se añaden 3,4 g (21,1 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La disolución se agita a 0°C durante 30 minutos y a continuación se calienta a un reflujo suave durante toda la noche. La mezcla se concentra hasta un residuo sólido que se agita como una suspensión en cloroformo durante 4 horas. El sólido pulverulento se recoge y se seca para dar 2,6 g de producto contaminado con aproximadamente 5% de imidazol. El filtrado se somete a cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano 6:4 para dar 1,6 g de producto contaminado con aproximadamente 10% de imidazol. Una pequeña porción se cristaliza en cloroformo para obtener una muestra analíticamente pura del compuesto del título:

p.f. 179-182°C.

Análisis calculado para  $C_{12}H_{16}N_4OS$ : C, 54,52; H, 6,10; N, 21,19.

Encontrado: C, 54,42; H, 6,11; N, 21,29.

### Ejemplo 2

#### *1-Isopropil-7-metanosulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

A una disolución a 0°C de 12,0 g (56,5 mmol) de 5-(aminometil)-4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina en 300 mL de tetrahidrofurano se añaden 11,0 g (67,8 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La disolución se agita a 0°C durante 30 minutos y a continuación se calienta a un reflujo suave durante toda la noche. La mezcla se concentra hasta un residuo sólido que se disuelve en cloroformo, se lavan dos veces con HCl 1N, agua, una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo sólido bruto se cristaliza en cloroformo/hexano para obtener 9,7 g (72%) del compuesto del título:

p.f. 175,0-176,5°C.

Análisis calculado para  $C_{10}H_{14}N_4OS$ : C, 50,40; H, 5,92; N, 23,51.

Encontrado: C, 50,35; H, 5,90; N, 23,54.

### Ejemplo 3

#### *1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-metanosulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (exo)*

A una disolución a 0°C de 4,6 g (17,6 mmol) de 5-(aminometil)-4-(biciclo[2.2.1]hept-2-il-amino)-2-(metiltio)pirimidina en 100 mL de tetrahidrofurano se añaden 3,7 g (22,7 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La disolución se

## ES 2 310 039 T3

agita a 0°C durante 30 minutos, temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se calienta a un suave reflujo durante 48 horas. La mezcla se diluye con salmuera y se extrae con éter dietílico. La fase orgánica se concentra y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice que se eluye con metanol/diclorometano 5:95, a continuación 10:90 para obtener 2,2 g (85%) del compuesto del título: p.f. 133-134°C.

5 Análisis calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 57,91; H, 6,25; N, 19,29.

Encontrado: C, 57,61; H, 6,09; N, 19,12.

### 10 Ejemplo 4

#### *7-Metanosulfanil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

15 A una disolución a 0°C de 21,2 g (152,2 mmol) de 5-(aminometil)-4-(metilamino)-2-(metiltio)pirimidina en 900 mL de tetrahidrofurano y 100 mL de dimetilformamida se añaden 3,4 g (21,1 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La disolución se agita a 0°C durante 1 hora y a continuación se calienta a un suave reflujo durante 10 horas. La mezcla se enfría, y el sólido se recoge, se lava con éter dietílico y se seca para dar 18,6 g (78%) del compuesto del título:

20 p.f. 263-265°C.

Análisis calculado para C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>OS: C, 45,70; H, 4,79; N, 26,65; S, 15,25.

Encontrado: C, 46,15; H, 4,59; N, 26,62; S, 15,51.

### 25 Ejemplo 5

#### *1-Ciclopentil-7-metanosulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

30 A una disolución a temperatura ambiente de 3,7 g (14,0 mmol) de 1-ciclopentil-7-metanosulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en 40 mL de cloroformo se añaden 4,4 g (16,8 mmol) de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-oxaziridina. La mezcla de reacción se agita durante 3 horas, se filtra y se lava con cloroformo/hexano 1:1 para dar 2,85 g (73%) del compuesto del título: p.f. 235-236°C (descompone).

35 Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: C, 51,41; H, 5,75; N, 19,98.

Encontrado: C, 50,43; H, 5,55; N, 19,52.

### 40 Ejemplo 6

#### *1-Isopropil-7-metanosulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

45 A una disolución a temperatura ambiente de 7,0 g (29,4 mmol) de 1-isopropil-7-metanosulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en 80 mL de cloroformo se añaden 9,2 g (35,2 mmol) de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-oxaziridina. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche, se diluye con 40 mL de hexano, se filtra y se lava con cloroformo/hexano 1:1 para dar 6,4 g (85%) del compuesto del título: p.f. 218-219°C (descompone).

50 Análisis calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S: C, 47,23; H, 5,55; N, 22,03.

Encontrado: C, 46,88; H, 5,40; N, 21,56.

### 55 Ejemplo 7

#### *1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-metanosulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (exo)*

60 A una disolución a temperatura ambiente de 2,0 g (6,9 mmol) de 1-biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-metanosulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en 20 mL de cloroformo se añaden 2,1 g (8,3 mmol) de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)-oxaziridina. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche, se añaden 200 mg (0,76 mmol) más de 3-fenil-2-(fenilsulfonil)oxaziridina, y se agita durante toda la noche. El producto se aísla por cromatografía sobre una columna Biotage de gel de sílice de 4 x 15 cm aplicando la mezcla de reacción a la columna y eluyendo de un modo en gradiente con metanol/cloroformo 2:98, a continuación 4:96 y a continuación 8:92, para dar 1,1 g (51%) del compuesto del título: p.f. 220-222°C (descompone).

65 del compuesto del título: p.f. 220-222°C (descompone).

Espectro de masas (CI) (m+1)/z 307 y 264.

## ES 2 310 039 T3

### Ejemplo 8

#### *7-Metanosulfinil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

5 A una disolución a temperatura ambiente de 9,0 g (42,8 mmol) de 7-metanosulfinil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido [4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en 100 mL de cloroformo se añaden 12,5 g (47,8 mmol) de 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)-oxaziridina. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas, se añaden 3,1 g (11,9 mmol) más de 3-fenil-2-(fenilsulfonyl) oxaziridina y se agita durante toda la noche. La mezcla de reacción se almacena durante toda la noche a 0°C, se filtra y se seca a vacío a 75°C hasta un peso constante de 9,7 g (100%) del compuesto del título: p.f. 225-228°C (descompone).

10

Espectro de masas (CI) (m+1)/z 227.

### Ejemplo 9

15

#### *1-Ciclopentil-7-(4-metoxifenilamino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Una disolución de 300 mg (1,07 mmol) de 1-ciclopentil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, 527 mg (4,28 mmol) de *p*-anisidina, y 1,5 mL de sulfóxido de dimetilo se calienta a 130°C durante 30 horas, a continuación se enfría y se diluye con acetato de etilo. La mezcla se lava tres veces con una disolución acuosa de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. Los sólidos residuales se lavan con cloroformo/acetato de etilo/etanol/trietilamina 9:1:0,1:0,1, a continuación con cloroformo, y se suspenden en 150 mL de cloroformo/metanol 7:3. La suspensión se diluye con 20 mL de hexano, se agita durante 3 horas, y se filtra para dar 88 mg (24%) del compuesto del título como un polvo blanco apagado: p.f. 247-249°C (descompone).

25

Análisis calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>: C, 63,70; H, 6,24; N, 20,63.

Encontrado: C, 63,45; H, 6,04; N, 20,62.

30

### Ejemplo 10

#### *1-Ciclopentil-7-[4-(piperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

35 Una disolución de 377 mg (2,14 mmol) de 1-(4-aminofenil)piperidina, 300 mg (1,07 mmol) de 1-ciclopentil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, 745 mg (3,21 mmol) de ácido canforsulfónico, y 2 mL de *p*-dioxano se calienta a 130°C durante 1 hora en un tubo sellado. La mezcla se enfría y se diluye con cloroformo. La disolución se lava dos veces con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con una disolución acuosa de cloruro de sodio y luego con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta dejar un residuo verde oscuro que se disuelve en cloroformo y se somete a cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/ etanol/trietilamina 9:1:0,5. Las fracciones de producto se juntan y se concentran hasta dejar un residuo que se disuelve en cloroformo. La disolución se diluye con acetato de etilo a la vez que la mayor parte del cloroformo se separa por ebullición. Tras enfriar se forman cristales y continuación se recogen para dejar 101 mg (24%) del compuesto del título:

45

p.f. 254-277°C (descompone).

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O: C, 67,32; H, 7,19; N, 21,41.

50

Encontrado: C, 67,10; H, 7,06; N, 21,58.

### Ejemplo 11

#### *1-Ciclopentil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

55 A una disolución de 2,0 g (7,1 mmol) de 1-ciclopentil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 2,7 g (14,3 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-metilpiperazina en 32 mL de acetonitrilo se añaden 2,75 mL (35,7 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se calienta a 85°C durante toda la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. La fase acuosa combinada se vuelve a extraer con diclorometano. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo sólido oscuro se agita durante 2 horas en 30 mL de diclorometano/acetato de etilo 1:1, se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca para dar 2,3 g (80%) del compuesto del título: p.f. 236-239°C (descompone).

65

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O: C, 64,84; H, 7,17; N, 24,06.

Encontrado: C, 64,55; H, 7,00; N, 24,00.

## ES 2 310 039 T3

*Método general para la preparación de otras 1-ciclopentil-7-(fenilamino sustituido)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-onas*

Se añade ácido trifluoroacético a una disolución de 200 mg (0,71 mmol) de 1-ciclopentil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y dos equivalentes de la anilina sustituida en 3,2 mL de acetonitrilo. La mezcla se calienta a 85°C durante toda la noche, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo o diclorometano y se lava dos veces con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta dejar un residuo que se procesa adicionalmente como se describió anteriormente para dar un compuesto de fórmula I.

Los siguientes compuestos específicos de la invención se prepararon según el procedimiento general precedente.

### Ejemplo 12

*1-Ciclopentil-7-14-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Preparada a partir de 222 mg (1,43 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-(pirazol-1-il)piperidina y 165  $\mu$ L (2,1 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de calentar se forma un precipitado voluminoso. La mezcla de reacción enfriada se diluye con 4 mL de acetato de etilo y se filtra. Los sólidos se lavan con acetato de etilo y se secan para dar 275 mg (79%) de la sal trifluoroacetato del compuesto del título: p.f. 256-258°C (descomponen).

Análisis calculado para  $C_{22}H_{28}N_6O_2 \cdot C_2HF_3O_2$ : C, 53,99; H, 4,53; N, 20,03.

Encontrado: C, 53,82; H, 4,52; N, 20,05.

### Ejemplo 13

*1-Ciclopentil-7-{3-metil-4-[2-(dietilamino)etoxi]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Preparada a partir de 317 mg (1,43 mmol) de 3-metil-4-[2-(dietilamino)-etoxi]anilina y 165  $\mu$ L (2,1 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo bruto se suspende en acetato de etilo/diclorometano y se agita durante varias horas. Los sólidos se recogen, se lavan con acetato de etilo y se secan para dar 210 mg (67%) del compuesto del título: p.f. 175-177°C.

Análisis calculado para  $C_{24}H_{34}N_6O_2$ : C, 65,73; H, 7,81; N, 19,16.

Encontrado: C, 65,42; H, 7,73; N, 19,17.

### Ejemplo 14

*1-Ciclopentil-7-[4-(pirrol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Preparada a partir de 226 mg (1,43 mmol) de 1-(4-aminofenil)pirrol y 165  $\mu$ L (2,1 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo bruto se suspende en acetato de etilo/diclorometano/acetonitrilo y se agita durante varias horas. Los sólidos se recogen, se lavan con acetato de etilo y se secan para dar 90 mg (32%) del compuesto del título: p.f. >200°C (descomponen).

Análisis calculado para  $C_{21}H_{22}N_6O \cdot 0,33H_2O$ : C, 66,31; H, 6,00; N, 22,09.

Encontrado: C, 66,35; H, 5,92; N, 21,94.

### Ejemplo 15

*1-Ciclopentil-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Preparada a partir de 274 mg (1,43 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-hidroxipiperidina y 330  $\mu$ L (4,3 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo bruto se suspende en acetato de etilo/diclorometano/acetonitrilo y se agita durante varias horas. Los sólidos se recogen, se lavan con acetato de etilo y se secan para dar 40 mg (47%) del compuesto del título: p.f. >200°C (descomponen).

Análisis calculado para  $C_{22}H_{28}N_6O_2 \cdot 0,5 H_2O$ : C, 63,29; H, 7,00; N, 20,13.

Encontrado: C, 63,27; H, 6,65; N, 19,99.

## ES 2 310 039 T3

### Ejemplo 16

#### *1-Ciclopentil-7-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

5 Preparada a partir de 274 mg (1,43 mmol) de 1-(4-aminofenil)-3-hidroxipiperidina y 330  $\mu$ L (4,3 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo bruto se suspende en acetato de etilo/diclorometano y se agita durante varias horas. Los sólidos se recogen, se lavan con acetato de etilo y se secan para dar 135 mg (42%) del compuesto del título: p.f. >200°C (descompone).

10 Análisis calculado para  $C_{22}H_{28}N_6O_2 \cdot 0,15CH_2Cl_2$ : C, 63,16; H, 6,77; N, 19,95.

Encontrado: C, 63,18; H, 6,66; N, 19,97.

### 15 Ejemplo 17

#### *1-Ciclopentil-7-[4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

20 Preparada a partir de 313 mg (1,43 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-(dimetilamino)piperidina y 275  $\mu$ L (3,75 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo bruto se suspende en acetato de etilo/diclorometano y se agita durante varias horas. Los sólidos se recogen, se lavan con acetato de etilo y se secan para dar 80 mg (24%) del compuesto del título: p.f. >200°C (descompone).

25 Análisis calculado para  $C_{24}H_{33}N_7O_2 \cdot 0,23CH_2Cl_2$ : C, 63,95; H, 7,41; N, 21,54.

Encontrado: C, 63,99; H, 7,38; N, 21,28.

### Ejemplo 18

30

#### *1-Ciclopentil-7-[4-(3,5-dimetilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

35 Preparada a partir de 292 mg (1,43 mmol) de 1-(4-aminofenil)-3,5-dimetilpiperazina y 165  $\mu$ L (2,1 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo bruto se purifica por cromatografía en una columna Biotage de gel de sílice de 1,2 x 7 cm que se eluye con acetonitrilo/acetato de etilo/metanol/trietilamina 50:40:5:5. Las fracciones del producto se juntan y se concentra hasta dejar un residuo que se cristaliza en diclorometano/acetato de etilo para dar 16 mg (5%) del compuesto del título: p.f. >200°C (descompone).

40 Análisis calculado para  $C_{23}H_{31}N_7O \cdot 0,15CH_2Cl_2 \cdot 0,01C_4H_8O_2$ : C, 64,01; H, 7,27; N, 22,53.

Encontrado: C, 63,98; H, 7,06; N, 22,60.

### Ejemplo 19

45

#### *1-Ciclopentil-7-[4-(2-hidroximetilpiperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

50 Preparada a partir de 294 mg (1,43 mmol) de 1-(4-aminofenil)-2-hidroximetilpiperidina y 330  $\mu$ L (4,3 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo bruto se purifica por cromatografía en una columna Biotage de gel de sílice de 1,2 x 7 cm que se eluye con acetato de etilo/diclorometano 3:2. Las fracciones del producto se juntan y se concentra para dar 130 mg (43%) del compuesto del título:

p.f. 220-221°C.

55 Análisis calculado para  $C_{23}H_{30}N_6O_2$ : C, 65,38; H, 7,16; N, 19,89.

Encontrado: C, 65,13; H, 7,15; N, 19,87.

### 60 Ejemplo 20

#### *1-Ciclopentil-7-[4-[4-(3-hidroxipropil)piperidin-1-il]fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

65 Preparada a partir de 335 mg (1,43 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-(3-hidroxipropil)piperidina y 330  $\mu$ L (4,3 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo bruto se suspende en acetato de etilo/diclorometano y se agita durante varias horas. Los sólidos se recogen y cristalizan en acetato de etilo/diclorometano. El producto impuro se purifica adicionalmente por disolución en acetato de etilo/etanol/trietilamina 9:2:1, a continuación se pasa a través de una columna de gel de sílice eluyendo con el mismo disolvente para dar 31 mg (10%) del compuesto del título: p.f. > 230°C.

## ES 2 310 039 T3

Análisis calculado para  $C_{25}H_{34}N_6O_2$ : C, 65,67; H, 7,51; N, 18,31.

Encontrado: C, 65,50; H, 7,40; N, 18,30.

### 5 Ejemplo 21

*1-Ciclopentil-7-[4-(2-(morfolin-1-il)etil)piperidin-1-il]fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

10 Preparada a partir de 500 mg (1,43 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-(2-(1-morfolino)etil)piperidina y 275  $\mu$ L (4,3 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo bruto se disuelve en 15 mL de diclorometano, y la disolución se concentra hasta 5 mL y a continuación se diluye con 15 mL de acetato de etilo para precipitar los sólidos. La suspensión se agita durante 2 horas, se filtra y se lava con acetato de etilo. El polvo marrón se disuelve en diclorometano y se filtra a través de una columna corta de sílica con metanol/clorofórmico 1:9. El filtrado se concentra hasta un polvo rosa que se disuelve en 20 mL de diclorometano y 3 gotas de metanol. La disolución se diluye con 30 mL de acetato de etilo, y a continuación, mientras se agita lentamente, se concentra hasta 30 mL en una corriente de nitrógeno. El polvo pálido precipitado se filtra y se seca para dar 54 mg (11%) del compuesto del título: p.f. 218-220°C.

20 Análisis calculado para  $C_{22}H_{28}N_6O_2 \cdot 0,1 CH_2Cl_2 \cdot 0,1 H_2O$ : C, 65,41; H, 7,70; N, 19,00.

Encontrado: C, 65,70; H, 7,74; N, 19,37.

*Método general para la preparación de 1-isopropil-7-(fenilamino sustituido)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-onas*

25 Se añade ácido trifluoroacético a una disolución de 1-isopropil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y dos equivalentes de la anilina sustituida en acetonitrilo. La mezcla se calienta a 85°C durante toda la noche, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo o diclorometano y se lava dos veces con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta dejar un residuo que se procesa adicionalmente como se describe en los siguientes ejemplos para dar un compuesto de fórmula I.

Los siguientes compuestos específicos de la invención se prepararon según el procedimiento general precedente.

### 35 Ejemplo 22

*1-Isopropil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

40 Preparada a partir de 400 mg (1,57 mmol) de 1-isopropil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, 600 mg (3,14 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-metilpiperazina y 605  $\mu$ L (7,85 mmol) de ácido trifluoroacético en 6,4 mL de acetonitrilo. La mezcla de reacción se calienta a 85°C durante 48 horas. Después del tratamiento, el residuo bruto se tritura en acetato de etilo/diclorometano y se filtra. Los sólidos se redisuelven en diclorometano, y el disolvente se evapora bajo un flujo de nitrógeno mientras que se añade acetato de etilo para mantener un volumen de 5 mL. La suspensión se filtra y los sólidos se lavan con acetato de etilo/diclorometano, y se secan para dar 470 mg (78%) del compuesto del título:

p.f. 234-237°C (descompone).

50 Análisis calculado para  $C_{20}H_{27}N_7O \cdot 0,15 C_4H_8O_2 \cdot 0,05 CH_2Cl_2$ : C, 62,17; H, 7,15; N, 24,58.

Encontrado: C, 62,01; H, 7,06; N, 24,57.

### 55 Ejemplo 23

*7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-1-isopropil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

60 Preparada a partir de 200 mg (0,79 mmol) de 1-isopropil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, 302 mg (1,57 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-hidroxipiperidina y 182  $\mu$ L (2,36 mmol) de ácido trifluoroacético en 3,2 mL de acetonitrilo. Después del tratamiento, el residuo bruto se tritura en acetato de etilo/diclorometano y se filtra. El filtrado se concentra más para producir una segunda cosecha de cristales. Los dos se combinan y se secan para dar 45 mg (13%) del compuesto del título: p.f. > 120°C (descompone).

65 Análisis calculado para  $C_{20}H_{26}N_6O_2 \cdot 0,3 C_4H_8O_2 \cdot 0,5 H_2O$ : C, 60,93; H, 7,09; N, 20,11.

Encontrado: C, 60,95; H, 6,82; N, 20,35.

## ES 2 310 039 T3

### Ejemplo 24

7-{4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}-1-isopropil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

5 Preparada a partir de 400 mg (1,57 mmol) de 1-isopropil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-(1H)-ona, 690 mg (3,14 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-(dimetilamino)piperidina y 605  $\mu$ L (7,86 mmol) de ácido trifluoroacético en 5 mL de acetonitrilo. Después de calentar la mezcla de reacción durante toda la noche se forma un precipitado voluminoso. La mezcla de reacción enfriada se diluye con 6 mL de acetato de etilo y se filtra. Los sólidos se lavan dos veces con acetato de etilo, una vez con acetato de etilo/diclorometano y se secan para dar 389 mg (38%)  
10 de la sal trifluoroacetato del compuesto del título: p.f. 215-217°C (descompone).

Análisis calculado para  $C_{22}H_{31}N_7O \cdot 2,0 C_2HF_3O_2 \cdot 0,1 C_4H_8O_2 \cdot 0,25 H_2O$ : C, 48,72; H, 5,31; N, 15,06.

15 Encontrado: C, 48,67; H, 5,15; N, 15,05.

### Ejemplo 25

20 1-Isopropil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona; compuesto con ácido trifluoroacético

Preparado a partir de 200 mg (0,79 mmol) de 1-isopropil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-(1H)-ona, 250 mg (1,57 mmol) de 1-(4-aminofenil)pirazol y 182  $\mu$ L (2,36 mmol) de ácido trifluoroacético en 3,2 mL de acetonitrilo. Después de calentar la mezcla de reacción durante toda la noche se forma un precipitado voluminoso. La mezcla de reacción enfriada se diluye con acetato de etilo y se filtra. Los sólidos se lavan con acetato de etilo y se secan para dar 315 mg (86%) de la sal trifluoroacetato del compuesto del título: p.f. 249-252°C (descompone).

Análisis calculado para  $C_{18}H_{19}N_7O \cdot C_2HF_3O_2$ : C, 51,84; H, 4,35; N, 21,16.

30 Encontrado: C, 51,94; H, 4,37; N, 21,02.

### Ejemplo 26

35 1-Isopropil-7-[4-[4-(3-(morfolin-1-il)propil)piperidin-1-il]fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

Preparada a partir de 200 mg (0,79 mmol) de 1-isopropil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-(1H)-ona, 477 mg (1,57 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-(3-(1-morfolino)propil)piperidina y 303  $\mu$ L (3,93 mmol) de ácido trifluoroacético en 3,2 mL de acetonitrilo. Después del tratamiento, el residuo bruto se tritura en acetato de etilo/diclorometano y se filtra. Los sólidos se lavan con acetato de etilo y se secan para dar 140 mg (33%) del compuesto del título: p.f. 203-205°C (descompone).

45 Análisis calculado para  $C_{27}H_{39}N_7O_2 \cdot 0,1 C_4H_8O_2 \cdot 0,25 H_2O$ : C, 64,92; H, 8,01; N, 19,34.

Encontrado: C, 65,14; H, 7,96; N, 19,27.

### Ejemplo 27

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (exo)

55 A una suspensión de 300 mg (0,98 mmol) de 1-biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 374 mg (1,96 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-metilpiperazina en 4,0 mL de acetonitrilo se añaden 377  $\mu$ L (4,90 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se calienta a 85°C durante toda la noche. La mezcla de reacción enfriada se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo sólido oscuro se tritura en 4 mL de diclorometano/acetato de etilo 1:1, se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca para dar 266 mg (63%) del compuesto del título: p.f. 251-254°C (descompone).

Análisis calculado para  $C_{24}H_{31}N_7O$ : C, 66,49; H, 7,21; N, 22,61.

65 Encontrado: C, 66,14; H, 7,16; N, 22,22.

## ES 2 310 039 T3

### Ejemplo 28

*1-Metil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona; compuesto con ácido trifluoroacético*

5 A una disolución de 300 mg (1,32 mmol) de 7-metanosulfinil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-(1H)-ona y 507 mg (2,65 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-metilpiperazina en 5 mL de acetonitrilo se añaden 510  $\mu$ L (6,6 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de calentar la mezcla de reacción a 85°C durante toda la noche se forma un precipitado voluminoso. La mezcla de reacción enfriada se diluye con 2 mL de acetato de etilo y se filtra. Los sólidos  
10 se lavan tres veces con acetato de etilo/acetonitrilo y se secan para dar 560 mg (84%) de la sal trifluoroacetato del compuesto del título: p.f. 234-235°C (descompone).

Análisis calculado para  $C_{18}H_{23}N_7O \cdot 2,0C_2HF_3O_2$ : C, 45,44; H, 4,33; N, 16,77.

15 Encontrado: C, 45,49; H, 4,35; N, 16,77.

### Ejemplo 29

20 *7-[4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona; compuesto con ácido trifluoroacético*

A una disolución de 400 mg (1,77 mmol) de 7-metanosulfinil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-(1H)-ona y 680 mg (3,53 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-hidroxipiperidina en 6 mL de acetonitrilo se añaden 408  $\mu$ L  
25 (5,3 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de calentar la mezcla de reacción a 85°C durante toda la noche se forma un precipitado voluminoso. La mezcla de reacción enfriada se diluye con 2 mL de acetato de etilo y se filtra. Los sólidos se lavan con acetato de etilo y se recristalizan en acetonitrilo para dar 565 mg (51%) de la sal trifluoroacetato del compuesto del título: p.f. 228-229°C (descompone).

30 Análisis calculado para  $C_{18}H_{22}N_6O_2 \cdot 2,0 C_2HF_3O_2 \cdot C_2H_5N$ : C, 46,23; H, 4,36; N, 15,72.

Encontrado: C, 46,55; H, 4,48; N, 15,52.

### Ejemplo 30

*7-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona; compuesto con ácido trifluoroacético*

40 A una disolución de 400 mg (1,77 mmol) de 7-metanosulfinil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-(1H)-ona y 775 mg (3,53 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-(dimetilamino)piperidina en 6 mL de acetonitrilo se añaden 680  $\mu$ L (8,8 mmol) de ácido trifluoroacético. Después de calentar la mezcla de reacción a 85°C durante toda la noche se forma un precipitado voluminoso. La mezcla de reacción enfriada se diluye con 6 mL de acetato de etilo y se filtra. Los sólidos se lavan con acetato de etilo y se recristalizan en acetonitrilo y a continuación en acetonitrilo/diclorometano/ ácido trifluoroacético para dar 202 mg (17%) de la sal trifluoroacetato del compuesto del título: p.f. 190-191°C (descompone).

Análisis calculado para  $C_{20}H_{27}N_7O \cdot 2,0 C_2HF_3O_2 \cdot H_2O \cdot 0,3 C_2H_5N \cdot 0,2 CH_2Cl_2$ : C, 45,39; H, 4,96; N, 15,59.

50 Encontrado: C, 45,37; H, 5,12; N, 15,42.

### Ejemplo 31

55 *1-Metil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona; compuesto con ácido trifluoroacético*

A una disolución de 200 mg (0,88 mmol) de 7-metanosulfinil-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-(1H)-ona y 281 mg (1,77 mmol) de 1-(4-aminofenil)pirazol en 3,2 mL de acetonitrilo se añaden 204  $\mu$ L (2,65 mmol) de  
60 ácido trifluoroacético. Después de calentar la mezcla de reacción a 85°C durante toda la noche se forma un precipitado voluminoso. La mezcla de reacción enfriada se diluye con 2 mL de acetato de etilo y se filtra. Los sólidos se lavan con acetato de etilo para dar 356 mg (93%) de la sal trifluoroacetato del compuesto del título: p.f. 250-251°C (descompone).

Análisis calculado para  $C_{16}H_{15}N_7O \cdot C_2HF_3O_2$ : C, 49,66; H, 3,70; N, 22,52.

65 Encontrado: C, 49,70; H, 3,60; N, 22,18.

## ES 2 310 039 T3

*Procedimiento general para la oxidación de 1-alkuil-7-[fenilamino(sustituido)]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-onas a 1-alkuil-7-[fenilamino(sustituido)]-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-onas*

5 A una disolución a temperatura ambiente de la 1-alkuil-7-[fenilamino(sustituido)]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en THF o DMSO se añaden 4 equivalentes de *tert*-butóxido de potasio. Se introduce una atmósfera de oxígeno y la disolución se agita durante toda la noche. La mezcla se diluye con acetato de etilo y se lava secuencialmente con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar un residuo que se tritura en un disolvente apropiado y a continuación se recoge el producto precipitado. Puede llevarse a cabo una purificación adicional mediante procedimientos estándar  
10 para dar un compuesto de fórmula I.

### Ejemplo 32

15 *1-Ciclopentil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimido-[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Preparada a partir de 150 mg (0,37 mmol) de 1-ciclopentil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 165 mg (1,47 mmol) de *tert*-butóxido de potasio en 6 mL de THF. El semisólido naranja oscuro se tritura en éter dietílico y el polvo amarillo se recoge y se seca para dar 100 mg (67%) del compuesto del título: p.f. 220-225°C (descompone).  
20

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O: C, 65,16; H, 6,71; N, 24,18.

25 Encontrado: C, 65,22; H, 6,55; N, 23,78.

### Ejemplo 33

30 *1-Ciclopentil-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]pirimido-[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Preparada a partir de 60 mg (0,15 mmol) de 1-ciclopentil-7-[4-(4-hidroxipiperidin-2-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 66 mg (0,58 mmol) de *tert*-butóxido de potasio en 1,5 mL de DMSO. El residuo semisólido bruto se tritura en 15 mL de éter dietílico/hexano 2:1, y el sólido naranja amorfo se recoge y se  
35 seca para dejar 20 mg (30%) del compuesto del título: p.f. > 185°C (descompone).

MS (CI) (m+1)/z 407.

### Ejemplo 34

40 *1-Ciclopentil-7-[3-metil-4-[2-(dietilamino)etoxi]fenilamino]pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Preparada a partir de 70 mg (0,16 mmol) de 1-ciclopentil-7-[3-metil-4-[2-(dietilamino)etoxi]fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 72 mg (0,58 mmol) de *tert*-butóxido de potasio en 3,0 mL de DMSO. El residuo semisólido bruto se disuelve en una mezcla de *tert*-butil metil éter y hexano. Se permite que la disolución se evapore lentamente hasta menos que 1 mL y a continuación se diluye con 2 mL de éter dietílico/hexano 1:3. Los sólidos precipitados se recogen y se secan para dar 17 mg (24%) del compuesto del título: p.f. > 95°C (descompone).  
45

MS (CI) (m+1)/z 437 y 232.

50

### Ejemplo 35

55 *1-Ciclopentil-7-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]pirimido-[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Preparada a partir de 75 mg (0,18 mmol) de 1-ciclopentil-7-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 82 mg (0,73 mmol) de *tert*-butóxido de potasio en 4,0 mL de THF. El residuo semisólido se tritura en éter dietílico y el sólido naranja amorfo se recoge y se seca para dar 35 mg (45%) del compuesto del título: p.f. > 135°C (descompone).  
60

Análisis calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·0,15C<sub>2</sub>H<sub>10</sub>O·0,75H<sub>2</sub>O: C, 62,96; H, 6,78; N, 19,49.

Encontrado: C, 62,98; H, 6,54; N, 19,47.

65

## ES 2 310 039 T3

### Ejemplo 36

#### *1-Ciclopentil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

5 Preparada a partir de 100 mg (0,20 mmol) de la sal trifluoroacetato de 1-ciclopentil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 115 mg (1,02 mmol) de *tert*-butóxido de potasio en 5,0 mL de THF. El residuo semisólido se tritura en éter dietílico y el sólido naranja amorfo se recoge y se seca para dar 31 mg (40%) del compuesto del título: p.f. > 135°C (descompone).

10 Análisis calculado para  $C_{20}H_{19}N_7O \cdot 0,1C_2H_{10}O \cdot 0,5H_2O$ : C, 62,85; H, 5,43; N, 25,15.

Encontrado: C, 63,09; H, 5,30; N, 25,04.

### 15 Ejemplo 37

#### *1-Ciclopentil-7-(4-metoxifenilamino)pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

20 La reacción de 1-ciclopentil-7-(4-metoxifenilamino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona por el procedimiento general descrito anteriormente da el compuesto del título.

MS (CI) (m+1)/z 338.

### 25 Ejemplo 38

#### *1-Ciclopentil-7-[4-(piperidin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

30 La reacción de 1-ciclopentil-7-[4-(piperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona por el procedimiento general descrito anteriormente da el compuesto del título.

MS (CI) (m+1)/z 391.

### 35 Ejemplo 39

#### *1-Ciclopentil-7-[4-(2-(morfolin-1-il)etil)piperidin-1-il]fenilamino]pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

40 Preparada a partir de 37 mg (0,07 mmol) de 1-ciclopentil-7-[4-(2-(morfolin-1-il)etil)piperidin-1-il]fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 33 mg (0,29 mmol) de *tert*-butóxido de potasio en 2,0 mL de THF. El residuo semisólido se tritura en éter dietílico y el sólido naranja amorfo se recoge y se seca para dar 11,8 mg (32%) del compuesto del título: p.f. > 140°C (descompone).

MS (CI) (m+1)/z 504.

45

### Ejemplo 40

#### *1-Isopropil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimido-[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

50 Preparada a partir de 200 mg (0,52 mmol) de 1-isopropil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 235 mg (2,10 mmol) de *tert*-butóxido de potasio en 10 mL de tetrahidrofurano. El semisólido se tritura en 14 mL de éter dietílico/hexano 1:1 y el polvo se recoge y se seca para dar 135 mg (68%) del compuesto del título:

55 p.f. 228-229°C (descompone).

Análisis calculado para  $C_{20}H_{25}N_7O \cdot 0,03C_6H_{14} \cdot 0,5H_2O$ : C, 61,98; H, 6,81; N, 25,07.

Encontrado: C, 61,95; H, 6,73; N, 25,04.

60

### Ejemplo 41

#### *7-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino]-1-isopropil-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

65 Preparada a partir de 200 mg (0,31 mmol) de 7-[4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino]-1-isopropil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, ácido trifluoroacético y 211 mg (1,88 mmol) de *tert*-butóxido de potasio en 7 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas, y el tratamiento se hace como se

## ES 2 310 039 T3

describió en el procedimiento general y a continuación la reacción se repite durante 72 horas. Después del tratamiento, el semisólido se tritura en éter dietílico, y el polvo se recoge y se seca para dar 24 mg (18%) del compuesto del título: p.f. > 100°C (descomponer).

5 Análisis calculado para  $C_{22}H_{29}N_7O \cdot 0,1CH_2Cl_2$ : C, 61,16; H, 7,25; N, 22,59.

Encontrado: C, 61,11; H, 6,98; N, 22,49.

10 Ejemplo 42

*1-Isopropil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

15 Preparada a partir de 150 mg (0,32 mmol) de 1-isopropil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, ácido trifluoroacético y 218 mg (1,94 mmol) de *terc*-butóxido de potasio en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas, se añaden 50 mg (0,44 mmol) de *terc*-butóxido de potasio y la reacción se continúa durante 72 horas. Después del tratamiento, el semisólido se tritura en éter dietílico, y el polvo se recoge y se seca para dar 86 mg (73%) del compuesto del título: p.f. 243-247°C (descomponer).

20 Análisis calculado para  $C_{18}H_{17}N_7O \cdot 0,75 H_2O \cdot 0,15C_4H_{10}O$ : C, 60,05; H, 5,42; N, 26,36.

Encontrado: C, 60,19; H, 5,36; N, 26,09.

25 Ejemplo 43

*1-Isopropil-7-[4-[4-(3-(morfolin-4-il)propil)piperidin-1-il]fenilamino]-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

30 Preparada a partir de 100 mg (0,20 mmol) de 1-isopropil-7-[4-(3-(morfolin-4-il)propil)piperidin-1-il]fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 88,5 mg (0,79 mmol) de *terc*-butóxido de potasio en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche, se añaden 88,5 mg (0,79 mmol) de *terc*-butóxido de potasio y la reacción se continúa durante 48 horas. Después del tratamiento, el semisólido se suspende cinco veces en éter dietílico y se evapora en rotavapor a sequedad para dar 87 mg (85%) del compuesto del título: p.f. > 95°C (descomponer).

35 Análisis calculado para  $C_{18}H_{17}N_7O \cdot 0,8 H_2O \cdot 0,1C_4H_{10}O$ : C, 64,09; H, 7,77; N, 19,10.

Encontrado: C, 64,02; H, 7,50; N, 19,08.

40 Ejemplo 44

*1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, exo*

45 Preparada a partir de 200 mg (0,46 mmol) de 1-biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, exo y 207 mg (1,84 mmol) de *terc*-butóxido de potasio en 10 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas. Después del tratamiento, el semisólido se tritura en éter dietílico/hexano y el polvo se recoge y se seca para dar 140 mg (70%) del compuesto del título: p.f. > 210°C (descomponer).

50 Análisis calculado para  $C_{24}H_{29}N_7O \cdot 0,5H_2O$ : C, 65,43; H, 6,86; N, 22,26.

Encontrado: C, 65,29; H, 6,74; N, 21,90.

55 Ejemplo 45

*1-Metil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

60 Preparada a partir de 250 mg (0,50 mmol) de 1-metil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, ácido trifluoroacético y 336 mg (2,99 mmol) de *terc*-butóxido de potasio en 12 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 48 horas. Después del tratamiento, el semisólido se tritura en éter dietílico y el polvo se recoge y se seca para dar 110 mg (61%) del compuesto del título: p.f. 259-260°C (descomponer).

65 Análisis calculado para  $C_{18}H_{21}N_7O \cdot 0,4H_2O$ : C, 60,29; H, 6,13; N, 27,34.

Encontrado: C, 60,54; H, 5,99; N, 27,05.

## ES 2 310 039 T3

### Ejemplo 46

#### *7-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino]-1-metil-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

5 Preparada a partir de 170 mg (0,26 mmol) de 7-[4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino]-1-metil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, ácido trifluoroacético y 233 mg (2,07 mmol) de *terc*-butóxido de potasio en 20 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante 6 días y el tratamiento se hace como se describió en el procedimiento general, incluyendo una re-extracción de la fase acuosa combinada con cloroformo. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra, y se concentra. El semisólido se tritura en éter dietílico/hexano,  
10 y el polvo se recoge y se seca para dar 64 mg (60%) del compuesto del título: p.f. 198-202°C (descompone).

Análisis calculado para  $C_{20}H_{25}N_7O \cdot 1,7H_2O$ : C, 58,58; H, 6,98; N, 23,91.

Encontrado: C, 58,73; H, 6,71; N, 23,92.

15

### Ejemplo 47

#### *1-Metil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

20 Preparada a partir de 200 mg (0,46 mmol) de 1-metil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, ácido trifluoroacético y 309 mg (2,76 mmol) de *terc*-butóxido de potasio en 15 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche. Después del tratamiento, el semisólido se tritura en éter dietílico y el polvo se recoge y se seca para dar 102 mg (65%) del compuesto del título: p.f. > 290°C (descompone).

25 Análisis calculado para  $C_{16}H_{13}N_7O \cdot 0,4H_2O \cdot 0,2C_4H_{10}O$ : C, 59,11; H, 4,67; N, 28,72.

Encontrado: C, 59,42; H, 4,39; N, 28,46.

Los ejemplos 48-65 son realizaciones específicas de los esquemas generales de reacción mostrados en el esquema  
30 2.

### Ejemplo 48

#### *5-[(3,5-Dimetoxi-fenilimino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamina*

A una suspensión de 4,36 g (23,7 mmol) de 4-amino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído (obtenido como se describe en el documento WO 98/33798) y 3,65 g (23,7 mmol) de 3,5-dimetoxianilina en 165 mL de agua se añadieron 4,5 mL de ácido acético glacial. La reacción se agitó a 25°C durante toda la noche y se filtró. El lecho del filtro se lavó  
40 con agua y el filtrado se secó a vacío para dar 7,02 g (96%) del compuesto del título, el cual se usó como estaba en la siguiente etapa.

MS (APCI) (m+1)/z 305,1.

45

### Ejemplo 48a

#### *{5-[(3,5-Dimetoxi-fenilimino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il}-etil-amina*

A una suspensión agitada de 4-etilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído (5,0 g, 25,09 mmol, obtenido por el método descrito en J. Med. Chem., 1998;41(17):3276-3292) y 3,5-dimetoxianilina (3,84 g, 25,09 mmol) y agua (190 mL) se añadió ácido acético glacial (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y la suspensión se filtró. El producto insoluble se secó sobre el filtro para dar 7,79 g (92%) del compuesto del título: p.f. 100-105°C.

55 Espectro de masas (APCI, 80/20  $CH_3CN/H_2O$ . Sonda = 450°C) (m+1)/z 333,1

Análisis calculado para  $C_{16}H_{20}N_4O_2S_1$ : C, 57,81; H, 6,06; N, 16,85.

Encontrado: C, 57,63; H, 6,06; N, 16,86.

60

### Ejemplo 49

#### *5-[(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamina*

65 A 18,2 mL (18,2 mmol) de una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio (LAH) en tetrahidrofurano (THF) enfriado a 5°C se añadió una disolución de 5,55 g (18,3 mmol) de 5-[(3,5-dimetoxi-fenilimino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamina en 94 mL de THF seco en 20 minutos. La reacción se agitó durante 1,5 horas a 5°C, a continuación

## ES 2 310 039 T3

se paró rápidamente por adición secuencial lenta de 0,72 mL de agua, 3,0 mL de NaOH al 25%, y 1,66 mL adicionales de agua. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el lecho del filtro se lavó bien con THF. El filtrado se concentró hasta sequedad *a vacío*. El residuo se disolvió en acetato de etilo. La disolución de acetato de etilo se lavó tres veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *a vacío* para dar 5,10 g (91%) del compuesto del título.

Análisis calculado para  $C_{14}H_{18}N_4O_2S$ : C, 54,88; H, 5,92; N, 18,29; S, 10,47.

Encontrado: C, 54,92; H, 5,93; N, 18,32; S, 10,68.

### Ejemplo 49a

*{5-[4-(3,5-Dimetoxi-fenilamino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il}-etil-amina*

A una disolución de {5-[(3,5-dimetoxi-fenilimino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il}-etil-amina (5,91 g, 17,78 mmol) en THF seco (100 mL) a 5°C se añadieron gota a gota 17,78 mL de una disolución 1 M de LAH en THF en un período de 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 1 hora y a continuación se paró rápidamente en el siguiente orden con la adición gota a gota de 0,8 mL de agua, 3,2 mL de NaOH al 25%, y 1,8 mL de agua. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera medio saturada y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de disolvente de 1% a 3% de metanol en diclorometano para dar 5,4 g (91%) del compuesto del título: Espectro de masas (APCI, 80/20  $CH_3CN/H_2O$ . Sonda = 450°C) (m+1)/z 335,2

Análisis calculado para  $C_{16}H_{22}N_4O_2S_1$ : C, 57,46; H, 6,63; N, 16,75.

Encontrado: C, 57,75; H, 6,62; N, 16,52.

### Ejemplo 50

*3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

A una disolución de 5,0 g (16,3 mmol) de 5-[(3,5-dimetoxi-fenilamino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamina en 55 mL de dimetilformamida enfriada a 5°C, se añadieron 1,63 g (40,8 mmol) de hidruro de sodio como una suspensión al 60% en un aceite mineral. El baño de hielo se separó y la reacción se agitó durante 1 hora. A continuación, a la reacción se añadieron 7,94 g (48,9 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. Después de agitar la mezcla otras 2,5 horas, la mezcla se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre diclorometano y una disolución saturada de cloruro de amonio, agua, y una disolución saturada de cloruro de sodio. La disolución de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *a vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con cloroformo/metanol (10:0.25 v/v), para dar 3,24 g (60%) del compuesto del título.

MS (APCI) (m+1)/z 333,2.

### Ejemplo 50a

*3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

A una disolución de {5-[4-(3,5-dimetoxi-fenilamino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il}-etil-amina (6,42 g, 19,2 mmol) y diisopropiletilamina (4,96 g, 38,39 mmol) en diclorometano (120 mL) a 5°C se añadieron gota a gota 10 mL de una disolución de fosgeno al 20% en tolueno en un período de 20 minutos. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla se lavó con una disolución acuosa medio saturada de  $NaHCO_3$  y agua y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de disolvente de 1% a 3% de metanol en diclorometano para dar 5,96 g (86%) del compuesto del título: p.f. 134-136°C.

Espectro de masas (APCI,  $CH_3CN/H_2O$  80/20, Sonda = 450°C) (m+1)/z 361,2.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{20}N_4O_3S$ : C, 56,65; H, 5,59; N, 15,54.

Encontrado: C, 56,49; H, 5,54; N, 15,33.

## ES 2 310 039 T3

### Ejemplo 51

#### *3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

5 A una disolución de 2,0 g (6,02 mmol) de 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en 450 mL de cloroformo se añadieron 1,73 g (6,62 mmol) de trans-2-(fenilsulfonyl)-3-feniloxaziridina. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró *a vacío*. El residuo se sometió a cromatografía descendente en gel de sílice, eluyendo primero con cloroformo, a continuación con una disolución de cloroformo/metanol (10/0,25 v/v), y finalmente con cloroformo/metanol (9:1 v/v), dando 1,87 g (85%) del compuesto del título: p.f. 220-222°C.

10 Análisis calculado para  $C_{15}H_{16}N_4O_4S \cdot 0,30H_2O \cdot 0,10CHCl_3$ : C, 49,59; H, 4,60; N, 15,32; S, 8,77;  $H_2O$ , 1,48.

Encontrado: C, 49,62; H, 4,34; N, 15,20; S, 8,87;  $H_2O$ , 1,42.

15

### Ejemplo 51a

#### *3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

20 A una disolución de 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (5,61 g, 15,57 mmol) en diclorometano (100 mL) a temperatura ambiente se añadió 3-fenil-2-(fenilsulfonyl)oxaziridina (4,88 g, 18,69 mmol, PD 0191006, Org. Synth., 1987;66:203-210) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y a continuación se lavó con salmuera y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de disolventes de metanol al 3% en diclorometano para dar 4,6 g (78%) del compuesto del título: p.f. 167-169°C.

25 Espectro de masas (APCI,  $CH_3CN/H_2O$  80/20, Sonda = 450°C) (m+1)/z 377,1

30 Análisis calculado para  $C_{17}H_{20}ON_4O_3S$ : C, 54,24; H, 5,36; N, 14,88.

Encontrado: C, 53,95; H, 5,27; N, 14,51.

### Ejemplo 52

#### *7-(4-Dietilamino-butilamino)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

40 Una suspensión de 0,2261 g (0,65 mmol) de 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 0,103 g (0,71 mmol) de dietilaminobutilamina en 10 mL de dioxano seco se calentó a 60°C y se agitó durante toda la noche. A la mezcla de reacción se añadieron 0,306 g (2,13 mmol) de dietilaminobutilamina y 0,1658 g (0,71 mmol) de ácido canforsulfónico. La mezcla de reacción se agitó durante otras 18 horas a 60°C. La disolución de reacción se concentró *a vacío* y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa de acetato de etilo se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, a continuación con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *a vacío*. El residuo se sometió a cromatografía descendente en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:2:1 v/v/v) para dar 0,173 g (62%) del compuesto del título: p.f. 203-207°C.

45 Análisis calculado para  $C_{22}H_{32}N_6O_3$ : C, 61,66; H, 7,53; N, 19,61.

50 Encontrado: C, 61,31; H, 7,32; N, 19,23.

### Ejemplo 53

#### *7-(4-Dietilamino-butilamino)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

60 Una mezcla de 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona (0,5 g, 1,33 mmol), 4-dietilaminobutilamina (0,38 g, 2,66 mmol,) y ácido trifluoroacético (0,31 g, 2,66 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se calentó en un tubo sellado a 90°C durante 18 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se tomó en HCl 1N. La disolución se hizo básica con NaOH al 50% y se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía radial eluyendo con una mezcla de disolventes de acetato de etilo/metanol/etilo (89:10:1 v/v/v) para dar 0,34 g (56%) del compuesto del título: p.f. 83-85°C. Espectro de masas (APCI,  $CH_3CN/H_2O$  80/20, Sonda = 450°C) (m+1)/z 458,2

65 Análisis calculado para  $C_{24}H_{36}N_6O_3$ : C, 63,13; H, 7,95; N, 8,41.

Encontrado: C, 62,85; H, 7,84; N, 18,06.

## ES 2 310 039 T3

### Ejemplo 53a

7-[4-(2-Dietilamino-etoxi)-fenilamino]-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona

5 Una mezcla de 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (0,5 g, 1,33 mmol), 4-(2-dietilaminoetoxi)anilina (0,55 g, 2,66 mmol, Helv. Chim. Acta, 1960;43:1971-1979) y ácido trifluoroacético (0,46 g, 3,98 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se calentó en un tubo sellado a 100°C durante 18 horas. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua. La disolución se hizo básica con NaOH  
10 1N y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó. El residuo se suspendió en éter (20 mL), trietilamina (0,27 g, 2,66 mmol), y se añadió BOC<sub>2</sub>O (0,32 g, 1,46 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con hexano y se enfrió a 0°C. El producto insoluble se recogió por filtración y se lavó con hexano para dar 0,56 g (81%)  
15 del compuesto del título: p.f. 139-141°C. Espectro de masas (APCI, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 80/20, Sonda = 450°C) (m+1)/z 521,3.

Análisis calculado para C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>·0,19CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H: C, 62,86; H, 6,73; N, 15,50.

Encontrado: C, 62,85; H, 6,65; N, 15,56.

20 *Parte experimental general para la síntesis en paralelo de 3-aril-7-(alquilamino sustituido)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-onas y 3-aril-1-alquil-7-(alquilamino sustituido)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin 2(1*H*)-onas*

A un reactor Quest 210 de 10 mL de Argonaut Technologies se añadieron 0,100 g (0,287 mmol) de 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona en 5 mL de dioxano seco ó 0,100 g (0,266 mmol) de 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona en 4 mL de dioxano seco y 0,0753 g (0,3157 mmol) de ácido canforsulfónico en 2 mL de dioxano seco. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de 2,7 a 3,3 equivalentes de amina (R<sup>1</sup>NH<sub>2</sub>) en 1 mL de dioxano. La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 18 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El dioxano se evaporó bajo una  
30 corriente de nitrógeno y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con una disolución diluida de bicarbonato de sodio y a continuación una vez con agua. La capa de acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio y se concentró a sequedad usando una corriente de nitrógeno. El residuo se sometió a cromatografía descendente en gel de sílice dando el compuesto del título.  
35

### Ejemplo 54

40 3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-7-[2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-etilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona

Usando el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona y 0,1423 g (0,941 mmol) de N-(4-picolil)etilenodiamina. El residuo se sometió a cromatografía eluyendo con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:2:1 v/v/v) y a continuación con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:3:2 v/v/v) para dar 0,0162 g (13%) del compuesto del título: HPLC = 92% puro.

45 MS (APCI) (m+1)/z 436,2.

### Ejemplo 54a

50 3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-3,4-dihidro-1*H*-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona

Usando el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona y 0,1234 g (0,785 mmol) de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:2:1 v/v/v) y a continuación con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:3:2 v/v/v) para dar 0,0443 g (35%) del compuesto del título: HPLC = 92% puro.

60 MS (APCI) (m+1)/z 442,2.

### Ejemplo 54b

65 3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona

Usando el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona y 0,1354 g (0,791 mmol) de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-butilamina. El residuo

## ES 2 310 039 T3

se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:2:1 v/v/v) y a continuación con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:3:2 v/v/v) para dar 0,0401 g (31%) del compuesto del título: HPLC = 99% puro.

5 MS (APCI) (m+1)/z 456,2.

### Ejemplo 54c

10 *3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-7-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pentilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Usando el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 0,1475 g (0,805 mmol) de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-pentilamina. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:2:1 v/v/v) y a continuación con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:3:2 v/v/v) para dar 0,0322 g (24%) del compuesto del título: HPLC = 97% puro.

15 MS (APCI) (m+1)/z 470,2.

20

### Ejemplo 55

25 *7-(3-Dietilamino-propilamino)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Usando el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 0,1121 g (0,861 mmol) de dietilaminopropilamina. El residuo se sometió a cromatografía eluyendo con acetonitrilo/etanol/trietilamina (8:1:0.5 v/v/v) para dar 0,0476 g (40%) del compuesto del título: HPLC = 89% puro.

30

MS (APCI) (m+1)/z 415,2.

### Ejemplo 56

35

*3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-etil-7-[2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-etilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Usando el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 0,1317 g (0,871 mmol) de N-(4-picoli)etilenodiamina. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:2:1 v/v/v) para dar 0,0307 g (25%) del compuesto del título: HPLC = 87% puro.

40 MS (APCI) (m+1)/z 464,2.

45

### Ejemplo 57

50 *3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-etil-7-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Usando el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 0,1142 g (0,726 mmol) de 3-(4-metil-piperazin-1-il)-propilamina. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:2:1 v/v/v) para dar 0,0712 g (57%) del compuesto del título:

55 HPLC = 96% puro.

MS (APCI) (m+1)/z 470,2.

60

### Ejemplo 58

65 *3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-etil-7-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butilamino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Usando el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 0,1253 g (0,732 mmol) de 4-(4-metil-piperazin-1-il)-butilamina. El

## ES 2 310 039 T3

residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:2:1 v/v/v) para dar 0,0527 g (41%) del compuesto del título:

HPLC = 94% puro.

MS (APCI) (m+1)/z 484,3.

### Ejemplo 59

*3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-1-etil-7-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-pentilamino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Usando el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 0,1365 g (0,745 mmol) de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-pentilamina. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:2:1 v/v/v) para dar 0,041 g (31%) del compuesto del título:

HPLC = 98% puro.

MS (APCI) (m+1)/z 498,3.

### Ejemplo 60

*7-(3-Dietilamino-propilamino)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

Usando el procedimiento general anterior, se hicieron reaccionar 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metanosulfinil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona y 0,1038 g (0,797 mmol) de dietilaminopropilamina. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetonitrilo/etanol/trietilamina (8:1:0,5 v/v/v) para dar 0,0719 g (61%) del compuesto del título: HPLC = 81% puro.

MS (APCI) (m+1)/z 443,2.

### Preparación 11

*Ácido 2-cloro-3,5-dimetoxi-benzoico*

A una disolución de 12 g (52,0 mmol) del éster de metilo del ácido 2-cloro-3,5-dimetoxi-benzoico (preparado según el método de T. R. Kasturi y E. M. Abraham, Indian Journal of Chemistry, 1973;11:1099-1104) en 40 mL de metanol se añadieron 60 mL (60 mmol) de una disolución de hidróxido de potasio 1N. Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, el metanol se separó *a vacío* y el residuo se suspendió en 800 mL de agua. La capa acuosa se extrajo tres veces con éter dietílico y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH de 3. El sólido blanco resultante se filtró, se lavó bien con agua, y se secó con aire para dar 9,82 g (87%) del compuesto del título.

MS (APCI) (m+1)/z 217.

### Preparación 12

*Éster de terc-butilo del ácido (2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-carbámico*

A una disolución de 9,57 g (44,18 mmol) de ácido 2-cloro-3,5-dimetoxi-benzoico y 4,78 g (47,3 mmol) de trietilamina en 250 mL de tolueno se añadieron 13,57 g (49,3 mmol) difenilfosforil azida. La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. A la reacción se añadieron 3,63 g (49,0 mmol) de *terc*-butanol. La reacción se mantuvo a reflujo durante toda la noche y a continuación se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre una disolución fría 1N de ácido cítrico y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con cada una de las siguientes: disolución fría 1N de ácido cítrico, agua y a continuación disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa de acetato de etilo se secó con sulfato de magnesio y se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano, se añadió gel de sílice y se concentró a sequedad. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/éter dietílico (9:1 v/v), para dar 8,14 g (64%) del compuesto del título: p.f. 94,5-95,5°C.

Análisis calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>Cl: C, 54,26; H, 6,31; N, 4,87; Cl, 12,32.

Encontrado: C, 54,20; H, 6,17; N, 4,90; Cl, 12,08.

## ES 2 310 039 T3

### Preparación 13

#### 2-cloro-3,5-dimetoxi-fenilamina

5 A 6,01 g (0.021 mmol) del éster *de* *tert*-butilo del ácido (2-cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-carbámico se añadieron 15 mL de ácido trifluoroacético. La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró *a vacío*. El residuo se hizo básico con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y a continuación se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se secaron con sulfato de magnesio y se concentraron *a vacío* para dar 3,98 g del compuesto del título, el cual se usó como estaba en el siguiente ejemplo.

10 MS (APCI) (m+1)/z 188.

### Ejemplo 61

#### 15 {5-[(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenilimino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il}-etil-amina

20 A una disolución de 3,78 g (20,2 mmol) de 2-cloro-3,5-dimetoxi-fenilamina en 110 mL de tolueno se añadieron 3,97 g (20,15 mmol) de 4-etilamino-2-metilsulfanil-pirimidina-5-carbaldehído. El depósito de reacción estaba equipado con una trampa Dean-Stark y la reacción se calentó a reflujo. Después de tres horas, se añadieron a la reacción dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se mantuvo a reflujo durante toda la noche y a continuación se concentró *a vacío* para dar 7,36 g (93%) del compuesto del título, el cual se usó como estaba en el siguiente ejemplo:

p.f. 196.5-198.5°C.

25 MS (APCI) (m+1)/z 367,0.

### Ejemplo 62

#### 30 {5-[(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenilimino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il}-etil-amina

35 A una suspensión de 6,96 g (18,97 mmol) de {5-[(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenilimino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il}-etil-amina en 200 mL de THF seco enfriado a 5°C se añadieron 18,97 mL (18,97 mmol) de una disolución 1 M de LAH en THF. Después de agitar durante 1 hora, la reacción fría se paró rápidamente por adición secuencial de 0,8 mL de agua, 3,0 mL de NaOH al 25%, y 1,7 mL de agua. La reacción se filtró a través de Celite, el lecho del filtro se lavó bien con THF y el filtrado se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano, se añadió gel de sílice y se concentró *a vacío*. Este residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (2:1 v/v), dando 5,15 g (74%) del compuesto del título: p.f. 116,5-118,5°C.

40 Análisis calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>ClS: C, 52,10; H, 5,74; N, 15,19; Cl, 9,61; S, 8,69.

Encontrado: C, 52,45; H, 5,67; N, 14,99; Cl, 9,38; S, 8,66.

### 45 Ejemplo 63

#### 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

50 A una disolución de 1,00 g (2,71 mmol) de {5-[(2-cloro-3,5-dimetoxi-fenilamino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il}-etil-amina en 7 mL de DMF seca enfriada a 5°C, se añadieron 0,271 g (6,78 mmol) de hidruro de sodio como una suspensión al 60% en un aceite mineral. El baño de hielo se separó y la reacción se agitó durante 1 hora. A continuación, a la reacción se añadieron 1,32 g (8,13 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. Después de agitar otras 2 horas, la reacción se concentró *a vacío*. El residuo se repartió entre diclorometano y una disolución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano. Las capas de diclorometano se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron *a vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano, se añadió gel de sílice y se concentró *a vacío*. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (9:0,5 v/v), para dar 0,7507 g (70%) del compuesto del título: p.f. 189-191°C.

Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>ClS: C, 51,71; H, 4,85; N, 14,19.

60 Encontrado: C, 51,95; H, 4,81; N, 13,88.

### Ejemplo 64

#### 65 3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-1-etil-7-metanosulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona

A una disolución de 0,7457 g (1,89 mmol) de 3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-1-etil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona en 7 mL de cloroformo se añadieron 0,5428 g (2,08 mmol) de trans-2-(fenilsulfonil)-

## ES 2 310 039 T3

3-feniloxaziridina. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró *a vacío*. El residuo se sometió a cromatografía descendente en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/etanol (9:1 v/v), para dar 0,697 g (90%) del compuesto del título:

5      Análisis calculado para  $C_{17}H_{19}N_4O_4 \cdot 0,06CH_2Cl_2$ : C, 49,26; H, 4,63; N, 13,47.

Encontrado: C, 49,58; H, 4,69; N, 13,08.

### 10    Ejemplo 65

*3-(2-Cloro-3,5-dimetoxi-fenil)-7-(4-dietilamino-butilamino)-1-etil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona*

15      Se calentó a 60°C una disolución de 0,1074 g (0,2614 mmol) de 3-(2-cloro-3,5-dimetoxifenil)-7-(4-dietilamino-butilamino)-1-etil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2(1H)-ona, 0,113 g (0,784 mmol) de dietilaminobutilamina y 0,067 g (0,287 mmol) de ácido canforsulfónico en 4 mL de dioxano seco. Después de agitar durante toda la noche, la reacción se concentró *a vacío* y el residuo se disolvió en diclorometano. La disolución de diclorometano se extrajo tres veces con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *a vacío*. El residuo se sometió a cromatografía descendente en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/etanol/trietilamina  
20      (9:1:0,5 v/v/v) para dar 0,106 g (82%) del compuesto del título:

MS (APCI) (m+1)/z 491,1.

Los ejemplos 66-67 se representan en el esquema 3.

25

### Ejemplo 66

*3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamina*

30

A una disolución de 25,0 g (81,6 mmol) de 5-[(3,5-dimetoxi-fenilamino)-metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamina en 125 mL de dimetilformamida seca enfriada a 5°C, se añadió porción a porción una disolución de 10,1 g (95,5 mmol) de bromuro de cianógeno en 25 mL de dimetilformamida seca. Después de la adición de la disolución de bromuro de cianógeno se separó el baño de hielo, y se permitió que la reacción se calentara a temperatura ambiente en 30 minutos. La reacción se calentó a 80°C durante 4 horas y a continuación se añadió a 500 mL de NaOH 1N. La suspensión acuosa se extrajo con diclorometano (7 x 150 mL). Las capas de diclorometano se combinaron y se concentraron *a vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano, se extrajo tres veces con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano, se añadió gel de sílice y se concentró *a vacío*. El residuo se sometió a cromatografía descendente en gel de sílice, eluyendo primero con acetato de etilo, a continuación desplazándose a acetato de etilo/etanol (9:1 v/v), dando un producto que fue ligeramente impuro. Este producto se volvió a someter a cromatografía descendente en gel de sílice, eluyendo primero con cloroformo, a continuación desplazándose a cloroformo/metanol (9:0,5 v/v), para dar 7,34 g (24%) del compuesto del título: p.f. 198-204°C.

35

40

45      Análisis calculado para  $C_{15}H_{17}N_5O_2S \cdot 0,30CHCl_3$ : C, 50,04; H, 4,75; N, 19,07; S, 8,73.

Encontrado: C, 50,11; H, 4,59; N, 19,18; S, 8,91.

### 50    Ejemplo 67

*3-(3,5-Dimetoxi-fenil)-7-metanosulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamina*

55      A una disolución de 2,00 g (6,04 mmol) de 3-(3,5-dimetoxi-fenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ilamina en 50 mL de cloroformo se añadió una disolución de 1,73 g (6,64 mmol) de trans-2-(fenilsulfonil)-3-feniloxaziridina en 20 mL de cloroformo. La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró *a vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano, se añadió gel de sílice y se concentró *a vacío*. El residuo se sometió a cromatografía descendente en gel de sílice, eluyendo primero con acetato de etilo y a continuación acetato de etilo/etanol/trietilamina (9:2:1 v/v/v), para dar 1,4306 g (68%) del producto del título.

60

Análisis calculado para  $C_{15}H_{17}N_5O_3S \cdot 0,25EtOAc \cdot 0,25H_2O$ : C, 51,37; H, 5,26; N, 18,73.

Encontrado: C, 51,15; H, 5,23; N, 18,44.

65

## ES 2 310 039 T3

### Preparación 14

#### *4-(Isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo*

5 A una disolución a 0°C de 10,0 g (43,0 mmol) de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo y 7,2 mL (51,6 mmol) de trietilamina en 100 mL de diclorometano se añaden 4,4 mL (51,6 mmol) de isopropilamina. La disolución de reacción se agita a 0°C durante 2 horas y a continuación se permite que se caliente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava dos veces con HCl acuoso, dos veces con agua, una vez con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para dar 11,1 g (cuantitativo) del compuesto del título como un aceite que solidifica tras reposar: p.f. 159-160°C.

10 Espectro de masas (CI) (m+1)/z 256.

### 15 Preparación 15

#### *Ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico*

20 A una disolución de 5,0 g (19,6 mmol) de 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxilato de etilo en 20 mL de etanol se añade a disolución de 0,8 g (20,6 mmol) de hidróxido de sodio en 30 mL de agua. La suspensión de reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La disolución de reacción se diluye con 100 mL de agua y se lava dos veces con éter dietílico. La fase acuosa se neutraliza con 20,6 mL de HCl 1N. El precipitado se filtra y se lava dos veces con agua y se seca a vacío a 70°C para dar 4,0 g (90%) del compuesto del título: p.f. 202-203°C (descompone).

25 Análisis calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>: C, 47,56; H, 5,77; N, 18,49.

Encontrado: C, 47,38; H, 5,70; N, 18,29.

### 30 Preparación 16

#### *N-Alil-4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida*

35 A 3,5 (15,4 mmol) de ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico se añaden 9,0 mL (123,2 mmol) de cloruro de tionilo y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 1 hora, se enfría a temperatura ambiente y se concentra. El residuo se suspende dos veces en tolueno anhidro y se concentra para dar un sólido incoloro, cloruro del ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico.

40 A una suspensión a 0°C del cloruro del ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico en 10 mL de tetrahidrofurano se añaden 3,5 mL (46,2 mmol) de alilamina y 20 mL de tetrahidrofurano. Se permite que la suspensión de reacción se caliente brevemente a temperatura ambiente y a continuación se almacena a 0°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo, se lava con HCl 1N, una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra para dar 2,1 g (51%) del compuesto del título:

45 p.f. 159-161°C.

Análisis calculado para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>SO: C, 54,11; H, 6,81; N, 21,03.

50 Encontrado: C, 54,42; H, 6,69; N, 21,13.

### Preparación 17

#### *N-(4-Metoxibencil)-4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida*

55 A una suspensión a 0°C del cloruro del ácido 4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxílico (como se preparó en el ejemplo anterior, preparación 16) en 30 mL de tetrahidrofurano se añaden 6,0 mL (46,3 mmol) de 4-metoxibencilamina y 30 mL de tetrahidrofurano. Se permite que la suspensión de reacción se caliente brevemente a temperatura ambiente y a continuación se almacena a 0°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con diclorometano, se lava con HCl 1N y agua. La fase acuosa combinada se lava con diclorometano. La fase orgánica combinada se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo se cristaliza en acetato de etilo/hexano para dar 3,27 g (61%) del compuesto del título: p.f. 176-177°C.

65 Análisis calculado para C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>: C, 58,94; H, 6,40; N, 16,17.

Encontrado: C, 58,87; H, 6,34; N, 16,26.

## ES 2 310 039 T3

### Ejemplo 68

#### *3-Alil-7-(imidazol-1-il)-1-isopropil-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona*

5 A una suspensión a 0°C de 563 mg (1,1 mmol) de hidruro de sodio (60% disp.) se añaden 1,5 g (5,63 mmol) de N-alil-4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida y la mezcla de reacción se agita durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añaden en pequeñas porciones 2,7 g (16,9 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla de reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase acuosa combinada se lava con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 4:6. Las fracciones de un único componente se recogen y cristalizan en diclorometano/hexano para dar 457 mg (26%) del compuesto del título: p.f. 158-160°C.

15 Análisis calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>: C, 57,68; H, 5,16; N, 26,91.

Encontrado: C, 57,57; H, 4,90; N, 26,98.

Las fracciones de componentes mixtos también se recogen y cristalizan como anteriormente para dar 782 mg (44%) del compuesto del título analíticamente puro.

### Ejemplo 69

#### *7-(Imidazol-1-il)-1-isopropil-3-(4-metoxibencil)-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona*

25 A una suspensión a 0°C de 865 mg (21,6 mmol) de hidruro de sodio (60% disp.) se añaden 3,0 g (8,66 mmol) de N-(4-metoxibencil)-4-(isopropilamino)-2-(metiltio)pirimidina-5-carboxamida y la mezcla de reacción se agita durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añaden en pequeñas porciones 4,2 g (26,0 mmol) de 1,1'-carbonildiimidazol. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 5 horas, se concentra a sequedad y se disuelve en 300 mL de HCl 6N. La disolución se lava con éter dietílico, se hace básica con una disolución acuosa al 50% de hidróxido de sodio mientras se mantiene la temperatura de la disolución por debajo de 40°C. La suspensión se enfría a 15°C y el precipitado se filtra, se lava con agua y se seca a vacío a 65°C para dar 3,1 g (91%) del compuesto del título: p.f. 148-150°C (descomponen).

35 Análisis calculado para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: C, 61,22; H, 5,14; N, 21,42.

Encontrado: C, 60,92; H, 5,25; N, 21,17.

### Ejemplo 70

#### *3-Alil-1-isopropil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona*

40 Una mezcla de 300 mg (0,96 mmol) de 3-alil-7-(imidazol-1-il)-1-isopropil-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona y 551 mg (2,88 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-metilpiperazina se calienta a 180°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría, se disuelve en cloroformo y se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol/cloroformo 4:96. El material resultante se cristaliza en metanol/agua para dar 251 mg (60%) del compuesto del título: p.f. 176-177°C.

50 Análisis calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O: C, 60,91; H, 6,89; N, 21,62.

Encontrado: C, 60,79; H, 6,80; N, 21,54.

### Ejemplo 71

#### *1-Isopropil-3-(4-metoxibencil)-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona*

55 Una mezcla de 700 mg (1,78 mmol) de 7-(imidazol-1-il)-1-isopropil-3-(4-metoxibencil)-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona y 1,02 g (5,35 mmol) de 1-(4-aminofenil)-4-metilpiperazina se calienta a 180°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría, se disuelve en cloroformo y se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol/cloroformo 5:95. El material resultante se cristaliza en metanol/agua para dar 530 mg (58%) del compuesto del título: p.f. 215-216°C.

65 Análisis calculado para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>: C, 65,22; H, 6,45; N, 19,02.

Encontrado: C, 65,28; H, 6,41; N, 19,00.

## Ejemplo 72

*3-Alil-7-[4-(2-dietilaminoetoxi)fenilamino]-1-isopropil-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona*

5 Una mezcla de 200 mg (0,64 mmol) de 3-alil-7-(imidazol-1-il)-1-isopropil-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona y 400 mg (1,92 mmol) de 4-(2-dietilaminoetoxi)anilina se calienta a 180°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría, se disuelve en cloroformo y se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol/cloroformo 4:96. El material aceitoso resultante cristaliza parcialmente tras reposar y la mezcla se tritura con éter dietílico/hexano y se filtra para dar 106 mg (36%) del compuesto del título: p.f. 90-96°C.

10 Análisis calculado para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: C, 63,70; H, 7,13; N, 18,57.

Encontrado: C, 63,39; H, 7,15; N, 18,36.

## Ejemplo 73

*7-[4-(2-Dietilaminoetoxi)fenilamino]-1-isopropil-3-(4-metoxibencil)-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona*

20 Una mezcla de 700 mg (1,78 mmol) de 7-(imidazol-1-il)-1-isopropil-3-(4-metoxibencil)-1H-pirimido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona y 1,1 g (5,35 mmol) de 4-(2-dietilaminoetoxi)anilina se calienta a 180°C durante 4 horas y a continuación se enfría. A la mezcla de reacción se añaden 357 mg (3,6 mmol) de anhídrido succínico, 1 mL de cloroformo y 3 mL de dimetilformamida. La mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 2 horas, se enfría y se diluye con cloroformo. La mezcla se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica combinada se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra. El residuo se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol/cloroformo 5:95 para dar un sólido amarillo que se cristaliza en metanol/agua para dar 590 mg (61%) del compuesto del título: p.f. 139-141°C.

25 Análisis calculado para C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>: C, 65,39; H, 6,81; N, 15,78.

30 Encontrado: C, 65,35; H, 6,83; N, 15,70.

35 Como se advirtió anteriormente, los compuestos de esta invención son potentes agentes inhibidores de quinasas dependientes de las ciclinas y de las tirosina quinasas, y, por consiguiente, son útiles para tratar y prevenir la aterosclerosis y otros trastornos celulares proliferativos como el cáncer. Los compuestos tienen baja toxicidad. Los compuestos han demostrado una excelente actividad inhibidora contra una gran diversidad de quinasas dependientes de ciclina, todo ello en sistemas de ensayo utilizados habitualmente para medir dicha actividad. Un ensayo típico, por ejemplo, mide la actividad inhibidora contra la enzima quinasa 4 dependiente de ciclina D (cdk4/D). Los compuestos de la invención de fórmula I exhibieron valores IC<sub>50</sub> que en general variaron de aproximadamente 0,04 μM a > 40 μM. El ensayo de cdk4 se llevó a cabo como sigue.

*Ensayo de quinasa 4 dependiente de ciclinas (cdk4)*

45 Los ensayos enzimáticos para determinaciones de valores de IC<sub>50</sub> (Tablas 1 y 2) y la evaluación cinética se realizaron en placas de filtro de 96 pocillos (Millipore MADVN6550). El volumen total era de 0,1 mL que contenía una concentración final de TRIS (tris[hidroximetil]aminometano) 20 mM, a pH 7,4, NaCl 50 mM, ditiotreitól 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 25 μM que contenía 0,25 μCi de [<sup>32</sup>P]ATP, 20 ng de cdk4, 1 μg de retinoblastoma y diluciones apropiadas de un compuesto de la presente invención. Todos los componentes excepto el ATP se añadieron a los pocillos y la placa se colocó sobre un mezclador para placas durante 2 minutos. La reacción se inició mediante la adición de [<sup>32</sup>P]ATP y la placa se incubó a 25°C durante 15 minutos. La reacción se terminó mediante la adición de 0,1 mL de ácido tricloroacético (TCA) al 20%. La placa se mantuvo a 4°C durante al menos 1 hora para permitir la precipitación del sustrato. Los pocillos se lavaron a continuación cinco veces con 0,2 mL de TCA al 10% y la incorporación de <sup>32</sup>P se determinó con un contador de placas beta (Wallac Inc., Gaithersburg, MD).

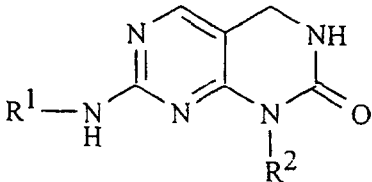
*Ensayos de quinasas dependientes de ciclinas (cdk2/ciclinaE, cdk2/ciclinaA, cdc2/ciclinaB)*

55 Los ensayos enzimáticos para determinaciones de IC<sub>50</sub> y la evaluación cinética se realizaron en una placa de filtro de 96 pocillos (Millipore MADVN6550) en un volumen total de 0,1 ml de TRIS (tris[hidroximetil]aminometano) 20 mM, a pH 7,4, NaCl 50 mM, ditiotreitól 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 12 mM que contenía 0,25 μCi de [<sup>32</sup>P]ATP, 20 ng de enzima (bien cdk2/ciclinaE, bien cdk2/A o bien cdc2/ciclinaB), 1 μg de retinoblastoma y diluciones apropiadas del compuesto de la invención particular. Todos los componentes excepto el ATP se añadieron a los pocillos y la placa se colocó sobre un mezclador para placas durante 2 minutos. La reacción se comenzó mediante la adición de [<sup>32</sup>P]ATP y la placa se incubó a 25°C durante 15 minutos. La reacción se terminó mediante la adición de 0,1 ml de TCA al 20%. La placa se mantuvo a 4°C durante al menos 1 hora para permitir la precipitación del sustrato. Los pocillos se lavaron a continuación cinco veces con 0,2 ml de TCA al 10% y la incorporación de <sup>32</sup>P se determinó con un contador de placas beta (Wallac Inc., Gaithersburg, MD).

# ES 2 310 039 T3

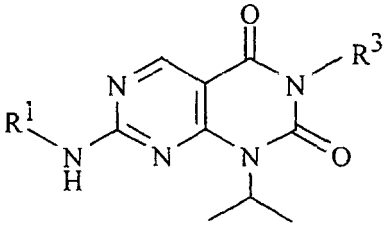
Cuando se midieron frente a cdk2/E, los compuestos de la invención exhibieron valores de IC<sub>50</sub> que en general variaron de aproximadamente 0,9 μM a > 40 μM. Frente a cdk2/A, Los compuestos exhibieron valores de IC<sub>50</sub> que variaron de aproximadamente 0,5 μM a > 40 μM, y frente acdc2/B, en general de aproximadamente 5 μM a > 40 μM. Los ensayos se llevaron a cabo como se describió anteriormente y los datos específicos para los compuestos de la invención se dan en las tablas siguientes.

TABLA 1



Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición a 40 μM			
			cdk4/D	cdk2/E	cdk2/A	cdk1/B
9	Fenil-4-OMe	Ciclopentilo	5,75			
10	Fenil-4-piperidina	Ciclopentilo	1,55			
11	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Ciclopentilo	0,039	2,12	0,76	11,6
12	Fenil-4-pirazol	Ciclopentilo	1,80	4,60	1,33	12,20
13	Fenil-3-Me-4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	Ciclopentilo	0,3			
14	Fenil-4-pirrol	Ciclopentilo	17,8	38 %	5,1	>20
15	Fenil-4-(4-OH)-piperidina	Ciclopentilo	0,70	2,2	0,6	16,76
16	Fenil-4-(3-OH)-piperidina	Ciclopentilo	0,63	1,5	0,64	14,93
17	Fenil-4-(4-NMe <sub>2</sub> )-piperidina	Ciclopentilo	0,31	3,55	1,31	20,20
18	Fenil-4-(3.5-Me <sub>2</sub> )-piperazina	Ciclopentilo	0,35	2,0		
19	Fenil-4-(2-CH <sub>2</sub> OH)-piperidina	Ciclopentilo	0,5			
20	Fenil-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OH]-piperidina	Ciclopentilo	0,42	5,35	2,72	>40
21	Fenil-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> morfolina]-piperidina	Ciclopentilo	0,165	3,00	1,37	36,14
22	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Isopropilo	0,34	68 %	9,31	25%
23	Fenil-4-(4-OH)-piperidina	Isopropilo		16,85	4,39	>40
24	Fenil-4-(4-NMe <sub>2</sub> )-piperidina	Isopropilo		34,00	12,35	>40
25	Fenil-4-pirazol	Isopropilo		10,00	2,31	36,50
26	Fenil-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> morfolina]-piperidina	Isopropilo	47 %	27,00	6,46	>40
27	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Norbornilo	0,77	1,10	0,53	9,77
28	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Metilo	15 %	22%	>40	>40
29	Fenil-4-(4-OH)-piperidina	Metilo	>40	28 %	>40	>40
30	Fenil-4-(4-NMe <sub>2</sub> )-piperidina	Metilo	18,25		>40	>40
31	Fenil-4-pirazol	Metilo	18%	21 %	>40	>40

TABLA 1a

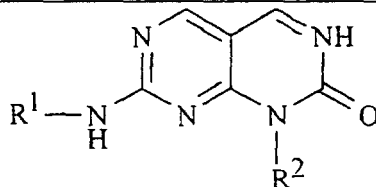


Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	IC <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición a 40 μM			
			cdk4/D	cdk2/E	cdk2/A	cdk1/B
70	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Alilo	3,45	0 %	>40	>40
72	Fenil-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	Alilo	7,35	0 %	>40	>40
71	Fenil-4-(4-Me)piperazina	4-OMe-bencilo	2,1		>40	>40
73	Fenil-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	4-OMe-bencilo	4,5		>40	>40

# ES 2 310 039 T3

La tabla 2 presenta datos para las pirimido[4,5-*d*]pirimidinas específicas (doble enlace en la posición 3.4).

TABLA 2



Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición a 40 μM			
			cdk4/D	cdk2/E	cdk2/A	cdk1/B
32	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Ciclopentilo	0,05	1,38	0,83	7,51
33	Fenil-4-(4-OH)- piperidina	Ciclopentilo	0,038	4,2	0,98	9,76
34	Fenil-3-Me-4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NET <sub>2</sub>	Ciclopentilo	0,079	3,15	3,22	7,51
35	Fenil-4-(3-OH)piperidina	Ciclopentilo	0,082	1,05	0,99	8,54
36	Fenil-4-pirazol	Ciclopentilo	0,435	2,44	1,33	16,13
37	Fenil-4-OMe	Ciclopentilo	0,22	0,9	0,40	4,76
38	Fenil-4-piperidina	Ciclopentilo	0,15	2,78	0,77	35,25
39	Fenil-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> morfolina]-piperidina	Ciclopentilo	0,3	1,85	1,44	24,61
40	Fenil-4-(4-Me)- piperazina	Isopropilo		16,50	4,51	42 %
41	Fenil-4-(4-NMe <sub>2</sub> )- piperidina	Isopropilo		>40	14,76	>40
42	Fenil-4-pirazol	Isopropilo	3,9	>40	5,81	>40
43	Fenil-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> morfolina]-piperidina	Isopropilo	0,54	38,0	7,49	>40
44	Fenil-4-(4-Me)- piperazina	Norbornilo	0.018	1,2	1,03	7,36
45	Fenil-4-(4-Me)- piperazina	Metilo	16,2	16%	>40	>40
46	Fenil-4-(4-NMe <sub>2</sub> )- piperidina	Metilo	>40		>40	>40
47	Fenil-4-pirazol	Metilo	>40	41 %	>40	>40

Diversos compuestos de la invención también han mostrado una buena actividad inhibidora contra enzimas cdk6/D<sub>2</sub> y cdk6/D<sub>3</sub>. Estos ensayos se realizan de una manera similar a la descrita anteriormente para cdk4, empleando simplemente la enzima quinasa cdk6 apropiada.

Los compuestos de fórmula I también han mostrado buena actividad inhibidora frente a ciertas enzimas tirosina quinasa receptoras de factores del crecimiento receptor, que incluyen las del factor del crecimiento de los fibroblastos (FGF) y las del factor del crecimiento derivados de plaquetas (PDGF). En general, los compuestos de la invención varían en la inhibición IC<sub>50</sub> frente a la tirosina quinasa del FGF de aproximadamente 0,3 μM a > 50 μM. Frente a la tirosina quinasa del PDGF, los compuestos de la invención exhiben un IC<sub>50</sub> de aproximadamente 0,02 μM a > 50 μM. Los ensayos usados para determinar estas actividades se llevaron a cabo como sigue:

### Ensayos de tirosina quinasa receptoras de PDGF y FGF

Se obtuvieron cDNAs de longitud completa de tirosina quinasa receptoras de PDGF-β de ratón y de FGF-1 (flg) de ser humano de J. Escobedo y se prepararon como se describe en J. Biol. Chem., 1991:262:1482-1487. Se diseñaron

## ES 2 310 039 T3

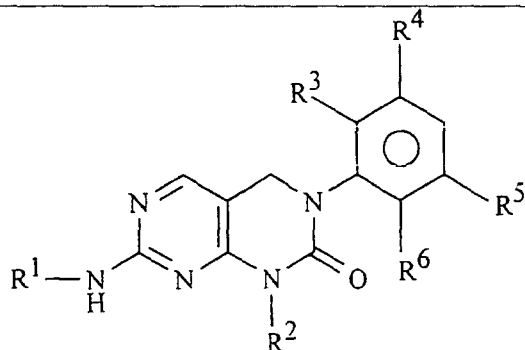
cebadores de PCR para amplificar un fragmento de DNA que codifica el dominio de tirosina quinasa intracelular. El fragmento se insertó en un vector de baculovirus, se cotransfectó con DNA de AcMNPV y el virus recombinante se aisló. Se infectaron células de insecto SF9 con el virus para sobreexpresar la proteína y el lisado celular se usó para el ensayo. Los ensayos se realizaron en placas de 96 pocillos (100  $\mu$ L/incubación/pocillo) y las condiciones se optimizaron para medir la incorporación de  $^{32}$ P a partir de  $\gamma$ - $^{32}$ P-ATP en un sustrato de copolímero de glutamato-tirosina. En resumen, se añadieron a cada pocillo 82,5  $\mu$ L de tampón de incubación que contenía Hepes 25 mM (f 7,0), NaCl 150 mM, Triton X-100 al 0,1%, PMSF 0,2 mM,  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  0,2 mM,  $\text{MnCl}_2$  10 mM y 750  $\mu$ g/ml de poli(glutamato-tirosina (4:1)), seguido por 2,5  $\mu$ L de inhibidor y 5  $\mu$ L de lisado enzimático (7,5  $\mu$ g/ $\mu$ L de FGF-TK ó 6,0  $\mu$ g/ $\mu$ L de PDGF-TK) para iniciar la reacción. Después de una incubación de 10 minutos a 25°C, se añadieron a cada pocillo 10 ml de  $\gamma$ - $^{32}$ P-ATP (0,4  $\mu$ Ci más ATP 50  $\mu$ M) y las muestras se incubaron durante 10 minutos adicionales a 25°C. La reacción se terminó mediante la adición de 100  $\mu$ L de ácido tricloroacético (TCA) al 30% que contenía pirofosfato sódico 20 mM y la precipitación de material sobre esterillas de fibra de vidrio (Wallac). Los filtros se lavaron tres veces con TCA al 15% que contenía pirofosfato sódico 100 mM y la radiactividad retenida sobre los filtros se contó en un lector Wallac 1250 Betaplate. La actividad no específica se definió como la radiactividad retenida sobre los filtros después de la incubación de muestras con tampón solo (sin enzima). La actividad enzimática (enzima más tampón) se definió como la actividad total menos la actividad no específica. La concentración de un compuesto que inhibía la actividad específica en un 50% ( $\text{IC}_{50}$ ) se determinó sobre la base de la curva de inhibición, y los resultados típicos se dan en las siguientes tablas.

TABLA 3

Ejemplo	R <sup>1</sup>	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) o % de inhibición a 40 $\mu$ M		
		R <sup>2</sup>	PDGF	FGF
9	Fenil-4-OMe	Ciclopentilo		0,36
10	Fenil-4-piperidina	Ciclopentilo		0,64
11	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Ciclopentilo	0,175	0,023
13	Fenil-3-Me-4-OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NET <sub>2</sub>	Ciclopentilo		0,5-0,05
15	Fenil-4-(4-OH)-piperidina	Ciclopentilo		0,5-0,05
16	Fenil-4-(3-OH)-piperidina	Ciclopentilo	0,83	
17	Fenil-4-(4-NMe <sub>2</sub> )-piperidina	Ciclopentilo	0,32	
18	Fenil-4-(3,5-diMe)-piperazina	Ciclopentilo	0,21	
19	Fenil-4-(2-CH <sub>2</sub> OH)-piperidina	Ciclopentilo		0,5-0,05
21	Fenil-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -morfolina]-piperidina	Ciclopentilo	1,1	
22	Fenil-4-(4-Me)-piperazina	Isopropilo		
25	Fenil-4-pirazol	Isopropilo		
27	Fenil-4-(4-Me)-piperazina	Norbornilo		
30	Fenil-4-(4-Me)-piperazina	Metilo		

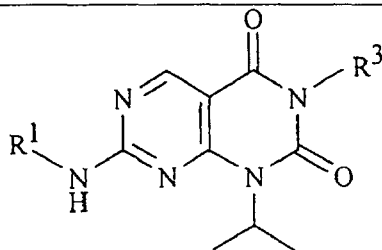
ES 2 310 039 T3

TABLA 3a



Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	CI <sub>50</sub> (μM)	
							PDGF	FGF
53	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	H	OMe	OMe	H	5	0,06
53a	Fenil-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	H	OMe	OMe	H	<0,5	0,02

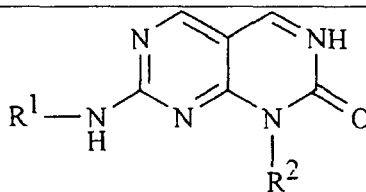
TABLA 3b



Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	IC <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición a 40 μM	
			PDGF	FGF
71	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Alilo	>50	>50
73	Fenil-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	Alilo	>50	>50
72	Fenil-4-(4-Me)piperazina	4-OMe-bencilo	>50	>50
74	Fenil-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	4-OMe-bencilo	>50	>50

ES 2 310 039 T3

TABLA 4



Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM) o % de inhibición a 40 μM	
			PDGF	FGF
32	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Ciclopentilo	1,63	0,37
35	Fenil-4-(3-OH)-piperidina	Ciclopentilo	2,8	3,49
36	Fenil-4-pirazol	Ciclopentilo	>50	>50
39	Fenil-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> morfolina]piperidina	Ciclopentilo	3,76	
40	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Isopropilo		1,13
41	Fenil-4-(4-NMe <sub>2</sub> )piperidina	Isopropilo	>50	11,73
43	Fenil-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> morfolina]piperidina	Isopropilo		4,93
44	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Norbornilo		0,47
46	Fenil-4-(4-NMe <sub>2</sub> )piperidina	Metilo		22,6

La familia Src (el gen transformante del retrovirus del sarcoma de Rous) de proteína quinasas no receptoras, que contienen todas un dominio SH2, está implicada en un número de rutas de señalización celular. Por ejemplo, Src está implicada en la señalización de receptores de factores de crecimiento; la señalización mediada por integrinas; la activación de células T y B y la activación de osteoclastos. Se sabe que el dominio SH2 de Src se une a varias tirosina quinasas receptoras y no receptoras clave tales como tirosina quinasas que contienen receptores para PDGF, EGF, HER2/Neu (una forma oncogénica de EGF), FGF, quinasa de adhesión focal, proteína p130 y proteína p68. Además, se ha observado que pp60c-Src está implicada en la regulación de la síntesis de DNA, la mitosis y otras actividades celulares.

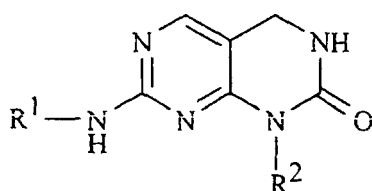
Así, sería útil tener compuestos que inhiban el enlace de proteínas que contengan un dominio SH2 a proteínas fosforiladas relacionadas, ya que la inhibición del enlace de proteínas que contienen un dominio SH2 a proteínas fosforiladas relacionadas puede usarse para tratar enfermedades proliferativas tales como el cáncer, la osteoporosis, la inflamación, la alergia, la restenosis, y las enfermedades cardiovasculares, todas las cuales dependen de la transducción de señales que implica a proteínas que contienen un dominio SH2 que se enlaza a proteínas fosforiladas durante el proceso de transmisión de señales celulares.

Varios compuestos de la invención se han evaluado en un ensayo convencional para medir su capacidad de inhibir la proteína quinasa Src celular (c-Src). Los compuestos de la invención han mostrado valores de IC<sub>50</sub> que varían en general de aproximadamente 0,4 μM a aproximadamente 50 μM. El ensayo se realizó como se indica a continuación.

## ES 2 310 039 T3

La c-Src quinasa se purificó de lisados de células de insecto infectadas con baculovirus usando un anticuerpo monoclonal antipeptidos dirigido contra aminoácidos N-terminales (aminoácidos 2-17) de c-Src. El anticuerpo, enlazado covalentemente a perlas de látex de 0,65  $\mu\text{m}$ , se añadió a una suspensión de tampón de lisis para células de insecto compuesta por NaCl 150 mM, Tris 50 mM pH 7,5, DTT 1 mM, NP-40 al 1%, EGTA 2 mM, vanadato sódico 1 mM, PMSF 1 mM, 1  $\mu\text{g/ml}$  de cada una de leupeptina, pepstatina y aprotinina. El lisado de células de insecto que contenía proteína c-Src se incubó con estas perlas durante 3 a 4 horas a 4°C con rotación. Al final de la incubación del lisado, las perlas se enjuagaron tres veces en tampón de lisis, se resuspendieron en tampón de lisis que contenía 10% de glicerol y se congelaron. Estas perlas de látex se descongelaron, se enjuagaron tres veces en tampón de ensayo (Tris 40 mM, pH 7,5, MgCl<sub>2</sub> 5 mM) y se suspendieron en el mismo tampón. En una placa de 96 pocillos Millipore con fondo de membrana de polivinilideno de 0,65  $\mu\text{m}$  se añadieron los componentes de la reacción: 10  $\mu\text{L}$  perlas de c-Src, 10  $\mu\text{L}$  de sustrato poli Glu Tir 2,5 mg/mL, ATP 5  $\mu\text{M}$  que contenía <sup>32</sup>P-ATP marcado con 0,2  $\mu\text{Ci}$ , 5  $\mu\text{L}$  de DMSO que contenía agentes inhibidores o como un testigo disolvente, y tampón para hacer el volumen final de 125  $\mu\text{L}$ . La reacción se inició a temperatura ambiente mediante la adición del ATP y se extinguió 10 minutos más tarde mediante la adición de 125  $\mu\text{l}$  de TCA al 30%, pirofosfato sódico 0,1 M durante 5 minutos sobre hielo. La placa se filtró a continuación y los pocillos se lavaron con dos alícuotas de TCA al 15%, pirofosfato 0,1 M. Los filtros se troquelaron a continuación, se contaron en un contador de centelleo de líquidos y los datos se examinaron con respecto a la actividad inhibidora en comparación con un inhibidor conocido tal como erbstatina. El método también se describe en J. Med. Chem., 1994;37:598-609. Las tablas 5 y 6 listan concentraciones inhibitoras (IC<sub>50</sub>) de c-Src de compuestos representativos de la invención.

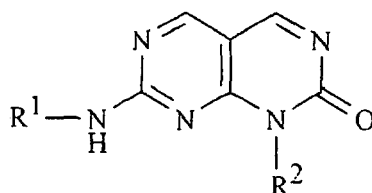
TABLA 5



Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) de c-Src
10	Fenil-4- piperidina	Ciclopentilo	>50
11	Fenil-4- 4 (Me) piperazina	Ciclopentilo	0,71
14	Fenil-4-pirrol	Ciclopentilo	>50
15	Fenil-4-(4-OH)- piperidina	Ciclopentilo	2,4
16	Fenil-4-(3-OH)- piperidina	Ciclopentilo	4,12
17	Fenil-4-(4-NMe <sub>2</sub> )- piperidina	Ciclopentilo	0,37
18	Fenil-4-(3,5- diMe)-piperazina	Ciclopentilo	0,40
19	Fenil-4-(2-CH <sub>2</sub> OH)- piperidina	Ciclopentilo	4,42
21	Fenil-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> morfolina]- piperidina	Ciclopentilo	1,60
22	Fenil-4-(4-Me)- piperazina	Isopropilo	1,51

ES 2 310 039 T3

TABLA 6



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35

Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IC <sub>50</sub> (μM) de c- <i>Src</i>
32	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Ciclopentilo	3,95
35	Fenil-4-(3-OH)piperidina	Ciclopentilo	4,65
39	Fenil-4-[4-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> morfolina]piperidina	Ciclopentilo	3,23
40	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Isopropilo	4,30
41	Fenil-4-(4-NMe <sub>2</sub> )piperidina	Isopropilo	3,06
44	Fenil-4-(4-Me)piperazina	Norbornilo	2,30

Los compuestos de Fórmula I son útiles para tratar trastornos proliferativos celulares relacionados con la angiogénesis y se han evaluado en un ensayo *in vitro* de células endoteliales de vena umbilical humana. El ensayo descrito más adelante se usa para determinar los efectos antiproliferantes de los compuestos de la invención sobre células endoteliales de vena umbilical humana y los resultados se muestran en la tabla 7.

*Ensayo de proliferación de células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC)*

Se sembraron placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos con 100 μL de células en todos los pocillos de las filas A->G permaneciendo vacía la H como blanco. Se hicieron crecer células HUVEC (Clonetics, San Diego, CA) en medio de crecimiento endotelial (EGM media, Clonetics), que contenía 2% de suero de bovino fetal. La densidad de siembra celular de las células HUVEC es 20.000 por mL. Se sembraron células C6 (ATCC Cat. No. CCL-107) a 6000 por mL en medio F10 (mezcla de nutrientes Hemes) suplementado con 15% de suero de caballo, 2,5% de suero de bovino fetal y 6,0 mL de glutamina 200 mM por 600 mL de medio. También se sembraron células A90 (Sunny, Buffalo, NY) a 6000 por mL, pero se hicieron crecer en RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute) más 10% de suero de bovino fetal. A menos que se advierta lo contrario, los medios de cultivo de tejidos y los componentes son de GIBCO. Se permitió la incubación de las células a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> y 100% de humedad relativa durante 16-24 horas.

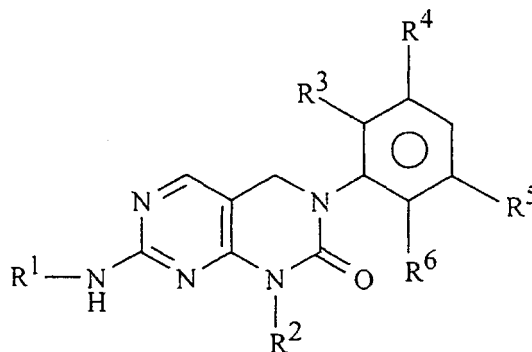
Los compuestos de la invención se preparan disolviéndolos en DMSO a una concentración de 5 mM, seguido por dilución hasta 50 μM en medios EGM. Cien microlitros de los compuestos se aplican a pocillos duplicados en la columna 1 de las placas de células previamente preparadas. La columna 1 de la fila H recibe μL de medios EGM. Los compuestos de la columna 1 se diluyen a lo largo de las placas usando diluciones seriales de dos veces.

Las placas se incuban como as anteriormente durante cuatro días adicionales antes de teñirlas con sulforrodamina B. La tinción se realiza como sigue: Se separa el medio de las placas y las células se fijan usando ácido tricloroacético al 10% durante 30 minutos a 4°C. Tras la fijación, las placas se lavan cinco veces con agua destilada después de lo cual se añaden a cada pocillo 100 μL de sulforrodamina B. La sulforrodamina B se disuelve en ácido acético al 1% hasta una concentración de 0,075%. Tras la tinción, se separa el exceso de tinte de los pocillos y las placas se lavan cuatro

# ES 2 310 039 T3

veces con ácido acético al 1%. Se permite que las placas sequen al aire antes de que el colorante ligado se solubilizce en 100  $\mu\text{L}$  de base TRIS 10 mM no tamponada. La absorbancia se mide en un lector de placas de 96 pocillos a 540 nm usando una longitud de onda de referencia del filtro de 630 nm. La concentración de compuesto necesaria para suprimir el 50% de proliferación celular ( $\text{IC}_{50}$ ) se determina a partir de las medidas de absorbancia. La sulforrodamina B y el TRIS son de Sigma Chemical Company. El ácido acético y el ácido tricloroacético son de Mallinckrodt AR.

TABLA 7



Ejemplo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	HUVEC IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ )
52	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NEt <sub>2</sub>	H	H	OMe	OMe	H	6, 65
53	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	H	OMe	OMe	H	0, 192
53a	Fenil-4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	H	OMe	OMe	H	
54	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> -(4-piridil)	H	H	OMe	OMe	H	>25
54a	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4-Me-piperazina	H	H	OMe	OMe	H	5, 99
54b	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -4-Me-piperazina	H	H	OMe	OMe	H	4, 96
54c	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -4-Me-piperazina	H	H	OMe	OMe	H	5, 78
55	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NEt <sub>2</sub>	H	H	OMe	OMe	H	>25
56	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NHCH <sub>2</sub> -(4-piridil)	Et	H	OMe	OMe	H	1, 93
57	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -4-Me-piperazina	Et	H	OMe	OMe	H	0, 152
58	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -4-Me-piperazina	Et	H	OMe	OMe	H	0, 134
59	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -4-Me-piperazina	Et	H	OMe	OMe	H	0, 112
60	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	H	OMe	OMe	H	0, 943
65	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> NEt <sub>2</sub>	Et	Cl	OMe	OMe	H	0, 036

Los compuestos de fórmula I también han sido evaluados en varios estándar en ensayos de cultivos celulares *in vivo* y mostraron que tenían buena actividad inhibitora contra las enzimas tirosina quinasa.

Los compuestos de la invención pueden formularse de maneras convencionales para proporcionar formas de dosificación convenientes para el aporte a mamíferos mediante diversas rutas, incluyendo oral, parenteral (es decir, subcutánea, intravenosa e intramuscular), transdérmica, por ejemplo, parche de liberación lenta o crema, así como mediante dispositivos de aporte de liberación lenta tales como bombas osmóticas y supositorios y sellos bucales. Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente cómo se formulan fácilmente los compuestos.

## ES 2 310 039 T3

### Ejemplo 75

#### Formulación para comprimidos de 50 mg

Por		Por 10.000
Comprimido		Comprimidos
0,050 g	1-Ciclopentil-7-{3-metil-4-[2-(diethylamino)etoxy]fenilamino}-3,4-1-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	500 g
0,080 g	Lactosa	800 g
0,010 g	Almidón de maíz (para mezclar)	100 g
0,008 g	Almidón de maíz (para pasta)	80 g
0,148 g		1480 g
0,002 g	Estearato de magnesio (1%)	20 g
0,150 g		1500 g

Se mezclan hasta uniformidad la pirimidopirimidina, la lactosa y el almidón de maíz (para mezclar). El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 600 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Esta pasta se usa para granular los polvos mezclados. Los gránulos húmedos se pasan por un tamiz manual nº 8 y se secan a 80°C. Los gránulos secos se hacen pasar a continuación a través de un tamiz N° 16. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio al 1% y se comprime como comprimidos en una máquina de formación de comprimidos convencional. Los comprimidos, así como todos compuestos de la invención, son útiles para tratar cánceres tales como el de mama, próstata, pulmón, ovarios, colon, páncreas, melanoma, de esófago y de cerebro. El sarcoma de Kaposi y los linfomas. De particular interés para ser tratados son el carcinoma de células pequeñas de pulmón, el carcinoma de vejiga de ser humano de bajo grado y el cáncer colorrectal de ser humano.

### Ejemplo 76

#### Preparación de Suspensión Oral

Ingrediente	Cantidad
1-Ciclopentil-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	500 mg
Solución de sorbitol (70% N.F.)	40 mL
Benzoato sódico	150 mg
Sacarina	10 mg
Sabor de cereza	50 mg
Agua destilada cs	100 mL

La solución de sorbitol se añade a 40 ml de agua destilada y la pirido pirimidina se suspende en ella. La sacarina, el benzoato sódico y el agente saporífero se añaden y se disuelven. El volumen se ajusta a 100 mL con agua destilada. Cada mililitro de jarabe contiene 5 mg de compuesto de la invención.

## Ejemplo 77

*Preparación de la disolución parenteral*

5 En una disolución de 700 mL de propilenglicol y 200 mL de agua para inyectar se suspenden 20,0 g de 1-ciclopentil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona con agitación. Después de que la suspensión sea completa, el pH se ajusta hasta 5,5 con ácido clorhídrico y el volumen se lleva hasta 1000 mL con agua para inyección. La formulación se esteriliza, se introduce en ampollas de 5,0 mL, que contienen cada una 2,0 mL (que representan 40 mg del compuesto de la invención) y se sellan bajo nitrógeno.

10

## Ejemplo 78

*Supositorios*

15

Una mezcla de 400 mg de 1-ciclopentil-7-[4-(piperidin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona y 600 mg de aceite de teobroma se agita a 60°C hasta uniformidad. La mezcla se enfría y se deja endurecer en un molde ahusado para proporcionar un supositorio de 1 g.

20

## Ejemplo 79

*Formulación de liberación lenta*

25 Cincuenta miligramos de 1-ciclopentil-7-[4-(3-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-1*H*-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-ona se convierten en la sal de hidrocloreuro y se colocan en una bomba osmótica Oros de liberación controlada durante el tratamiento de la aterosclerosis.

## 30 Ejemplo 80

*Formulación de parche cutáneo*

35 Cincuenta miligramos de 1-ciclopentil-7-[3-metil-4-[2-(dietilamino)-etoxi]fenilamino]-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona se mezclan con 50 mg de monolaurato de propilenglicol en un adhesivo de poldimetilsiloxano. La mezcla se dispone en forma de capa sobre una película elástica elaborada con una formulación adhesiva de polibuteno, poliisobutileno y monolaurato de propilenglicol. Las capas se ponen entre 2 capas de película de poliuretano. Un revestimiento de liberación se liga a la superficie adhesiva y se retira antes de la aplicación a una superficie cutánea. El monolaurato de propilenglicol sirve como un agente potenciador de la penetración.

40

45

50

55

60

65

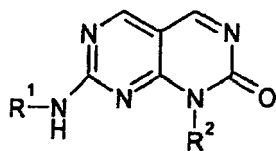
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en

5

[a] un compuesto de fórmula I

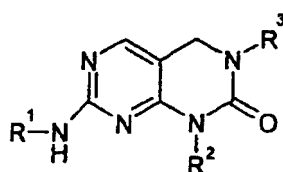
10



15

[b] un compuesto de fórmula II

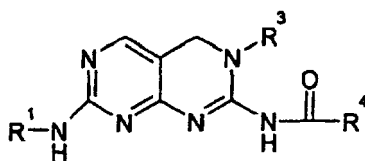
20



25

[c] un compuesto de fórmula III

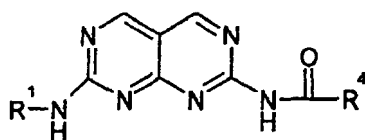
30



35

[d] un compuesto de fórmula IV

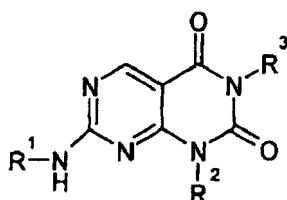
40



45

[e] un compuesto de fórmula V

50



55

60 y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en las que:

65

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en

un átomo de H,

## ES 2 310 039 T3

un grupo  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ , en el que el resto Ar se selecciona del grupo de restos fenilo, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, 2,4,6-tribromofenilo, 1-naftilo, 4,7-dicloro-2-naftilo,

un grupo  $\text{COR}^4$ ,

un grupo  $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo, en el que el resto heteroarilo tiene de 4 a 9 átomos en el anillo, 1 a 4 de los cuales se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un átomo de O, un átomo de S y un átomo de N, o se seleccionan de los grupos 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo, 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol,

un grupo  $(\text{CH}_2)_n$ heterociclilo, en el que grupo heterociclilo significa un grupo cicloalquilo grupo que también porta 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de O, un átomo de S, o un grupo seleccionado de los grupos pirrolidinilo, piperidilo y morfolina,

un grupo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ ,

un grupo cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ ,

un grupo alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ , y

un grupo alquinilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ ,

en los que n es 0, 1, 2 ó 3,

y los grupos  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ,  $(\text{CH}_2)_n$ heteroarilo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo y alquinilo están opcionalmente sustituidos con hasta 5 grupos seleccionados de  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{Y}$ ,

un grupo alquilo, en el que el grupo alquilo es un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono,

un grupo hidroxilo

un grupo alcoxi, en el que el grupo alcoxi se selecciona de los grupos alquilo que se definieron anteriormente enlazados a través de un átomo de oxígeno,  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,

un grupo fenoxi,

un grupo tiol,

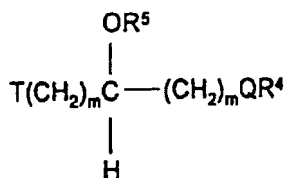
un grupo tioalquilo, en el que el grupo alquilo es como se definió anteriormente,

un resto halo, en el que el resto halo se selecciona de fluoro, cloro, bromo y yodo,

un grupo  $\text{COR}^4$ , un grupo  $\text{CO}_2\text{R}^4$ , un grupo  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ , un grupo  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ , un grupo  $\text{SO}_3\text{R}^4$ , un grupo  $\text{PO}_3\text{R}^4$ , un grupo aldehído, un grupo nitrilo, un grupo nitro,

un grupo heteroariloxi, en el que el grupo heteroarilo se selecciona de los grupos 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo, 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol,

un grupo  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,



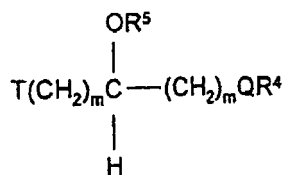
un grupo  $\text{C}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ , un grupo  $\text{NHC}(\text{O})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,

un grupo  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ , o un grupo  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$  en los que cada m es independientemente 1-6, T es un átomo de O, un átomo de S, un grupo  $\text{NR}^4$ , un grupo  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4$ , un grupo  $\text{NR}^4\text{R}^6\text{Y}$ , o un grupo  $\text{CR}^4\text{R}^5$  y Q es un átomo de O, un átomo de S, un grupo  $\text{NR}^5$ , un grupo  $\text{N}(\text{O})\text{R}^5$  o un grupo  $\text{NR}^5\text{R}^6\text{Y}$ ;

$\text{R}^3$  tiene los significados de  $\text{R}^2$ , en el que  $\text{R}^2$  es como se definió anteriormente, así como OH,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{COOR}^4$ ,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{SO}_3\text{R}^4$ ,  $\text{PO}_3\text{R}^4$ ,

## ES 2 310 039 T3

un grupo  $T(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,



en el que T y Q son como se definieron anteriormente;

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un átomo de hidrógeno, un grupo  $C_1$ - $C_6$  alquilo, un grupo  $C_2$ - $C_6$  alqueno, un grupo  $C_2$ - $C_6$  alquino,

un grupo N(alquilo de  $C_1$ - $C_6$ )<sub>1,6,2</sub>,

un grupo  $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ , en el que el resto Ar es como se definió anteriormente,

Un grupo cicloalquilo de  $C_3$ - $C_{10}$ , en el que el grupo cicloalquilo es como se definió anteriormente, un grupo heterociclilo, en el que el grupo heterociclilo es como se definió anteriormente, y un grupo heteroarilo, en el que el resto heteroarilo se selecciona de los grupos 2-piridilo, 3-metil-2-piridilo, 3-benzotienilo, 4-etil-2-benzotienilo, 2-furanilo, 3,4-dietil-2-furanilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol, o

$R^4$  y  $R^5$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman opcionalmente un anillo que tiene 3 a 7 átomos de carbono y dicho anillo contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de nitrógeno sustituido, en el que los sustituyentes se seleccionan de un grupo alquilo de  $C_1$ - $C_{10}$ , un grupo  $(\text{CH}_2)_n$ fenilo en el que n es 0, 1, 2 ó 3, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre;

cuando  $R^4$  y  $R^5$  conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo, dicho anillo está opcionalmente sustituido por 1 a 3 grupos seleccionados de OH,  $\text{OR}^4$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{OR}^4$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,  $\text{CO-T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,  $\text{NH}(\text{CO})\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{QR}^4$ ,  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^4$  o  $\text{T}(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^4\text{R}^5$ ,

$R^6$  es un grupo alquilo, en el que grupo alquilo se define como anteriormente; e

Y es un contraión tipo halo, en el que halo es como se definió anteriormente.

2. El compuesto según la reivindicación 1, opción [a], en el que  $R^1$  es un grupo fenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 2,6-dibromofenilo, un grupo 2,4,6-tribromofenilo, o un grupo piridilo sustituido con hasta cinco grupos seleccionados de  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{Y}$ , como se definió en la reivindicación 1.

3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que  $R^2$  es un grupo alquilo, o un grupo cicloalquilo sustituido o no sustituido con hasta cinco grupos seleccionados de  $\text{NR}^4\text{R}^5$ ,  $\text{N}(\text{O})\text{R}^4\text{R}^5$ ,  $\text{NR}^4\text{R}^5\text{R}^6\text{Y}$ , como se definió en la reivindicación 1.

4. El compuesto según la reivindicación 1, opción [a], seleccionado de:

1-Metil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Metil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Metil-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Metil-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-7-[4-pirazol-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);

## ES 2 310 039 T3

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);

7-[4-(4-Aminoacetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1-ciclopentil-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Metil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Ciclopentil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);

7-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-1-ciclopentil-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Ciclopentil-7-(4-piperazin-1-il-fenilamin)-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona; y

1-Ciclopentil-7-(piridin-4-ilamino)pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona.

5. El compuesto según la reivindicación 1, opción [b], en el que R<sup>1</sup> es un grupo alquilo, piridilo, o fenilo, cada uno opcionalmente sustituido con hasta cinco grupos NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>.

6. El compuesto según la reivindicación 1, opción [b], seleccionado de:

1-Metil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Metil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Metil-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Metil-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]-fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(pirazol-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenilamino]-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-{4-[4-(dimetilamino)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);

7-[4-(4-Aminoacetil-piperazin-1-il)-fenilamino]-1-ciclopentil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Metil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Isopropil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Ciclopentil-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

1-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-7-{4-[4-(3-morfolin-4-ilpropil)piperidin-1-il]fenilamino}-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (exo);

## ES 2 310 039 T3

1-Ciclopentil-7-(piridin-4-ilamino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

7-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-1-ciclopentil-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

5 1-Ciclopentil-7-(4-piperazin-1-il-fenilamin)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona;

7. El compuesto según la reivindicación 1, opción [d], seleccionado de:

1-Isopropil-3-(7-fenilamino-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il)-urea;

10

1-{7-4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il}-3-isopropil-urea;

1-Isopropil-3-[7-piperazin-1-il-fenilamino]-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il]-urea;

15

N-{7-[4-(3-Amino-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il}-3-metil-butiramida;

N-[7-(4-Piperazin-1-il-fenilamino)-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il]-isobutiramida;

3-Metil-N-[7-(piridina-4-ilamino)-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il]-butiramida;

20

1-Isopropil-3-[7-piridin-4-ilamino]-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il]-urea; y

N-{7-[4-(3-Aminometil-pirrolidin-1-il)-fenilamino]-pirimido[4,5-*d*]pirimidin-2-il}-3-metil-butiramida;

25

8. El compuesto según la reivindicación 1, opción [e], seleccionado de:

1-Isopropil-7-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenilamino]-1*H*-pirimido[4,5-*d*]pirimidina-2,4-diona;

7-[4-(2-Dietilaminoetoxi)fenilamino]-1-isopropil-1*H*-pirimido[4,5-*d*]pirimidina-2,4-diona;

30

9. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para controlar trastornos proliferativos seleccionados del grupo que consiste en cáncer, psoriasis, proliferación del músculo liso vascular asociada con un trastorno seleccionado del grupo que consiste en aterosclerosis, estenosis vascular postquirúrgica y restenosis, retinopatía diabética y angiogénesis en mamíferos.

35

10. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para inhibir una quinasa dependiente de ciclinas.

11. Uso según la reivindicación 10, en el que dicha quinasa dependiente de ciclinas es cdc2.

40

12. Uso según la reivindicación 10, en el que dicha quinasa dependiente de ciclinas es cdk2.

13. Uso según la reivindicación 10, en el que dicha quinasa dependiente de ciclinas es cdk4 ó cdk6.

45

14. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para inhibir una tirosina quinasa mediada por factores del crecimiento.

15. Uso según la reivindicación 14, en el que dicha tirosina quinasa mediada por factores del crecimiento es la del factor del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

50

16. Uso según la reivindicación 14, en el que dicha tirosina quinasa mediada por factores del crecimiento es la del factor del crecimiento de los fibroblastos (FGF).

17. Uso según la reivindicación 14, en el que dicha tirosina quinasa mediada por factores del crecimiento es la del factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF).

55

18. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para inhibir una tirosina quinasa no receptora.

60

19. Uso según la reivindicación 18, en el que dicha tirosina quinasa no receptora se selecciona de un gen transformante de la familia de retrovirus del sarcoma de Rous (Src).

20. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para inhibir una serina quinasa en un mamífero.

65

21. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para tratar un sujeto que padece de enfermedades provocadas por proliferación celular del músculo liso vascular.

## ES 2 310 039 T3

22. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para tratar a un sujeto que padece de cáncer.

5 23. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para inhibir la angiogénesis en un mamífero.

24. Uso según la reivindicación 23, en el que la angiogénesis causa un estado enfermizo seleccionado de cáncer de ser humano, degeneración macular, retinopatía diabética, adhesiones quirúrgicas y psoriasis.

10 25. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 8, para la preparación de un medicamento para inhibir una enzima wee-1quinasa en un mamífero.

26. Una formulación farmacéutica, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65