

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 377 610**

21 Número de solicitud: 201031311

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

01.09.2010

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.03.2012

Fecha de la concesión:

24.01.2013

45 Fecha de publicación de la concesión:

05.02.2013

73 Titular/es:

**INSTITUT QUÍMIC DE SARRIÀ CETS FUNDACIÓ
PRIVADA**

**Via Augusta 390
08017 Barcelona (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**BORRELL BILBAO, José Ignacio y
GALVE MURILLO, Iñaki**

74 Agente/Representante:

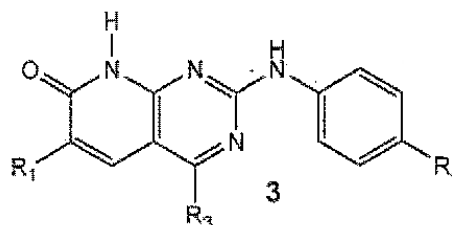
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

54 Título: **PREPARACIÓN DE COMPUESTOS PIRIDO[2,3-D]PIRIMIDIN-7(8H)-ONA SUSTITUIDOS.**

57 Resumen:

Preparación de compuestos pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona sustituidos.

La presente invención describe un nuevo procedimiento de síntesis para la preparación de compuestos de fórmula general 3, así como nuevos intermedios de síntesis, que comprende las etapas de obtención del compuesto 4-amino-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (21), por reacción multicomponente entre un acrilato de alquilo (18), malononitrilo (19) y carbonato de fenil guanidina (20); bromación del compuesto (21) para dar bromuro de 4a-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(4aH)-iminio (un intermedio de Wheland (1)), que se calienta en DMSO para dar el intermedio 4-amino-6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (2). Este intermedio dibromado se transforma hasta rendir compuestos de fórmula general 3.



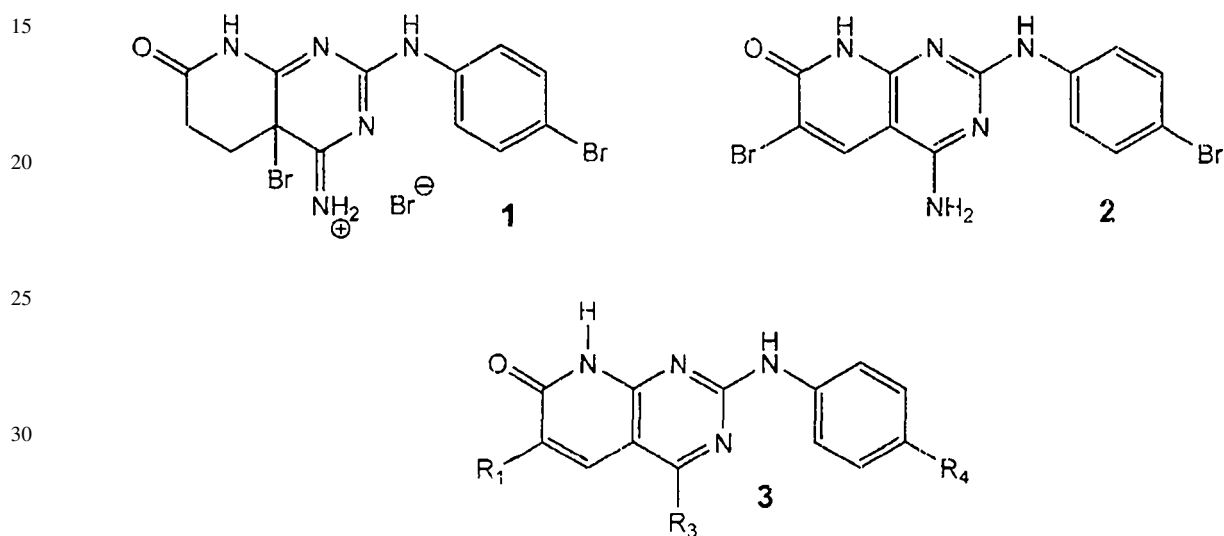
ES 2 377 610 B1

DESCRIPCIÓN

Preparación de compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos.

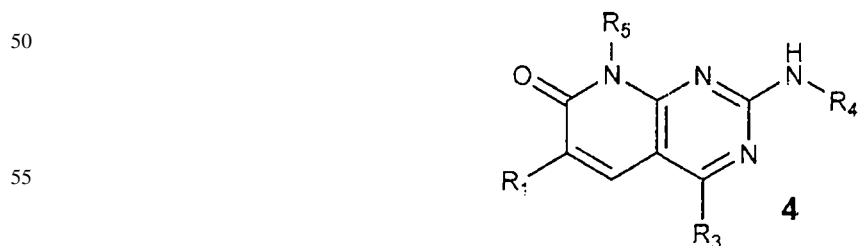
5 **Campo de la técnica**

La presente invención se refiere a la síntesis de compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos de fórmula general (3) útiles como inhibidores selectivos de las Proteína Quinasas (PKs). El procedimiento de obtención comprende el empleo de dos nuevos compuestos, bromuro de 4a-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4(4a*H*)-iminio (1) y 4-amino-6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (2) como intermedios de síntesis.

**Estado de la técnica**

40 Las Proteína Quinasas (PKs) se hallan implicadas en procesos tan diversos como la angiogénesis, restenosis, arteriosclerosis y, en particular, en los procesos de crecimiento tumoral. En consecuencia, el desarrollo de inhibidores selectivos de PKs se ha convertido en un área muy activa de investigación. Así, en los últimos años, seis compuestos inhibidores de quinasas han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de distintos tipos de cáncer.

45 Los compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos de fórmula general (4) y sus sales en general han demostrado ser inhibidores selectivos de diversas proteína quinasas.



65 Así el compuesto (5) descrito por Klutchko y colaboradores en 1998 (*J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3276-3292) presenta inhibición frente a PDGFR- β , FGFR-1, EGFR y c-Src con IC50 de orden nM. Similarmente, en particular en el estudio de la leucemia mieloide crónica se han desarrollado moléculas como la (6), (7) y (8), que han demostrado ser activas contra c-Abl, la familia de Src y algunos factores de crecimiento como FGFR, PDGFR, EGFR (*Cancer Res.* **2000**, *60*, 3127-3131; *Cancer Res.* **2002**, *62*, 4244-4255; *Oncogene* **2002**, *21*, 8804-8816; *Clin. Cancer Res.* **2003**, *9*, 1267-1273).

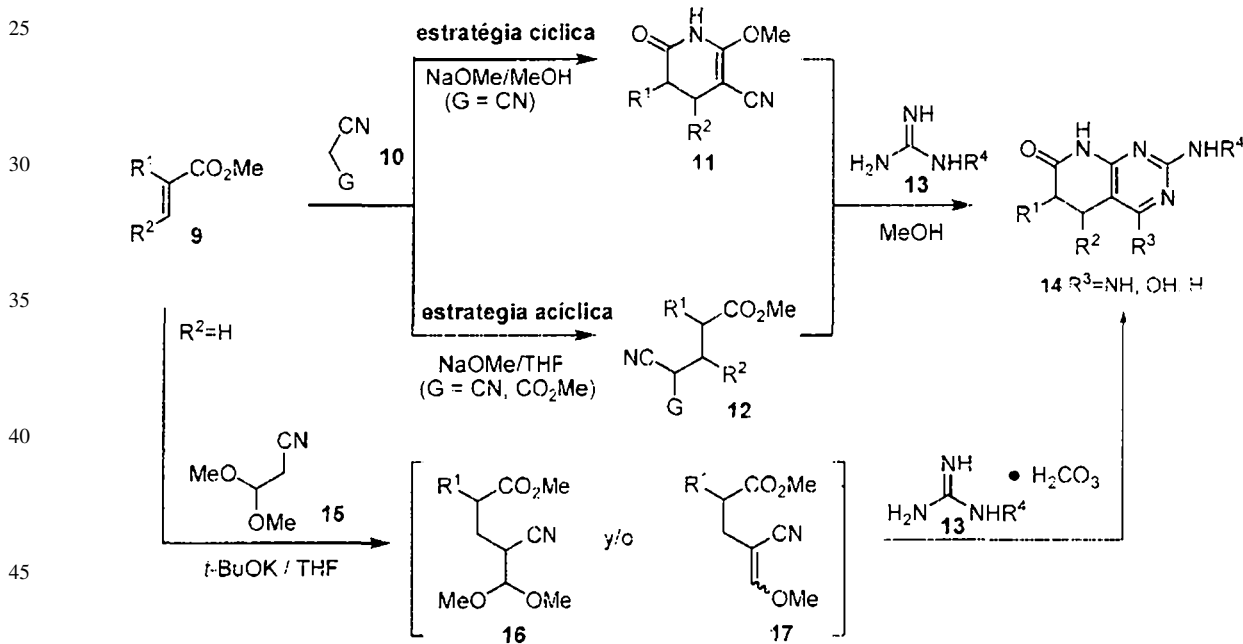
La característica principal de dichas rutas sintéticas es que la obtención de un nuevo candidato a inhibidor de PKs implica desarrollar el proceso *de novo*, esto es desde el inicio de la ruta sintética, dado que los sustituyentes R_1 y R_4 se introducen en etapas intermedias de dicho itinerario sintético. Se trata, por consiguiente, de un método poco combinatorializable.

5

En este contexto, Borrell y colaboradores tienen una amplia experiencia en la síntesis de 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-onas de estructura general (14), donde R^3 puede ser NH_2 o OH (si bien en este caso se manifiestan preferentemente como su tautómero carbonílico), a partir de ésteres α,β -insaturados (9) (Figura 2). Así, en la llamada *estrategia cíclica* se obtienen los 2-metoxi-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-carbonitrilos (11) por reacción de un éster α,β -insaturado (9) y malononitrilo (10, $G = CN$) en $NaOMe/MeOH$ (P. Victory, J. I. Borrell, "Trends in Heterocyclic Chemistry: 6-Alkoxy-5-cyano-3,4-dihydro-2-pyridones as starting materials for the synthesis of heterocycles", Vol. 3, ed. by J. Menon, Council of Scientific Research Integration, Trivandrum, India, 1993, pp 235-247). El tratamiento de las piridonas (11) con sistemas guanidínicos (13), donde R^4 puede ser H, alquilo, arilo o heteroarilo, rinde las 4-amino-pirido[2,3-*d*]pirimidinas (14) con R^3 igual a NH_2 (P. Victory, J. M. Jover, R. Nomen, *Afinidad*, **1981**, 38, 497; P. Victory, R. Nomen, O. Colomina, M. Garriga, A. Crespo, *Heterocycles*, **1985**, 23, 1135). Por otra parte, la variante *acíclica* del protocolo anterior permite, así mismo, la síntesis de las piridopirimidinas (14) donde R^3 es NH_2 basada en el aislamiento del aducto de Michael correspondiente (12), donde G es CN, y su ciclación posterior con una guanidina (13) (J. I. Borrell, J. Teixidó, J. L. Matallana, B. Martínez-Teipel, C. Colominas, M. Costa, M. Balcells, E. Schuler, M. J. Castillo, *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 2366).

20

Esquema 2



50

Dicha aproximación acíclica permite también la obtención de 4-oxopirido[2,3-*d*]pirimidinas (aquí representadas mediante su tautómero hidroxílico 14, $R^3 = OH$) por tratamiento de los intermedios (12, $G = CO_2Me$), sintetizados por adición de Michael entre un éster α,β -insaturado (9) y cianacetato de metilo (10, $G = CO_2Me$), con guanidinas 13 (J. I. Borrell, J. Teixidó, B. Martínez-Teipel, B. Serra, J. L. Matallana, M. Costa, X. Batllori, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1996**, 61, 901). También se ha descrito una reacción multicomponente por ciclocondensación asistida por microondas que rinde los sistemas (14), donde R^3 es NH_2 o OH , *via* los intermedios (12) (N. Mont, J. Teixidó, J. I. Borrell, and C. O. Kappe, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5385).

55

Más recientemente, Borrell y colaboradores han descrito la síntesis de 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidinas no sustituidas en C4 (14; $R^3 = H$) a través de una reacción de Michael no usual entre acrilatos 2-aril sustituidos (9; donde R^1 es arilo y R^2 es H) y 3,3-dimetoxipropanonitrilo (15) que conduce, dependiendo de la temperatura de reacción (60°C o -78°C, respectivamente), a un 4-dimetoximetil-4-cianobutirato ester (17) o a un 4-dimetoximetil-4-cianobutirato (16). Dichos intermedios pueden ser convertidos en las 5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidinas no sustituidas en C4 (14; $R^3 = H$) por tratamiento con carbonato de guanidina (13), donde R^4 puede ser H, arilo, asistida por microondas (X. Berzosa, X. Bellatriu, J. Teixidó, J. I. Borrell, *J. Org. Chem.*: **2010**, 75, 487; X. Berzosa, J. I. Borrell, "Síntesis y usos de 4-cianopentanoatos y 4-cianopentenoatos sustituidos", ES200901191, Abril 29, 2009).

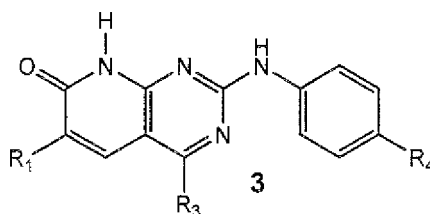
65

Si bien los sistemas (14) pueden ser convertidos en los compuestos de estructura general (4) con R₅ igual a H mediante deshidrogenación de acuerdo con metodologías previamente descritas por Borrell y colaboradores (P. Victory, A. Crespo, R. Nomen, J. I. Borrell, *Afinidad*, **1989**, 46, 107), dicha metodología adolece de las mismas limitaciones que la empleada usualmente para los sistemas (4): itinerario largo y con introducción de los sustituyentes R₁, y R₄ en etapas muy iniciales.

En consecuencia, sería interesante disponer de un procedimiento de síntesis que supere al menos parte de las desventajas mencionadas, que sea más sencillo, y comprenda un menor número de etapas y que permita obtener distintos compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos.

Descripción de la invención

La invención se relaciona en un aspecto con un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general 3,



donde R₁ y R₄, independientemente entre sí, cada uno representa:

- un radical arilo de 5 a 14 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxilo C₁-C₆ lineal o ramificado, F, Cl, Br, I;

- un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alcoxilo C₁-C₆ lineal o ramificado, F, Cl, Br, I con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O y S;

- un radical -OR₅; o

- un radical -NHR₅,

donde R₅ representa un radical alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; un arilo o un heteroarilo como se ha definido anteriormente y donde

- R₃ representa -NH₂, -OH (si bien en este caso se manifiestan preferentemente como su tautómero carbonílico) o un átomo de hidrógeno,

que comprende la etapa de calentar el compuesto 1 en dimetilsulfóxido (DMSO) para obtener sorprendentemente el compuesto 2 que se muestra en el esquema I de reacción. En una realización preferente la temperatura de calentamiento del compuesto 1 es de 80°C en DMSO.

Este compuesto 2 es un intermedio dibromado clave en el procedimiento de síntesis de la presente invención para la obtención de compuestos de fórmula general 3 y un objeto adicional de la misma como se expone más adelante.

El procedimiento, en adelante procedimiento de la invención para la obtención de compuestos de fórmula general 3 comprende además la etapa de obtención del compuesto 1 (intermedio de Wheland) por bromación de un compuesto, el compuesto 21 que se muestra asimismo en el dicho esquema I.

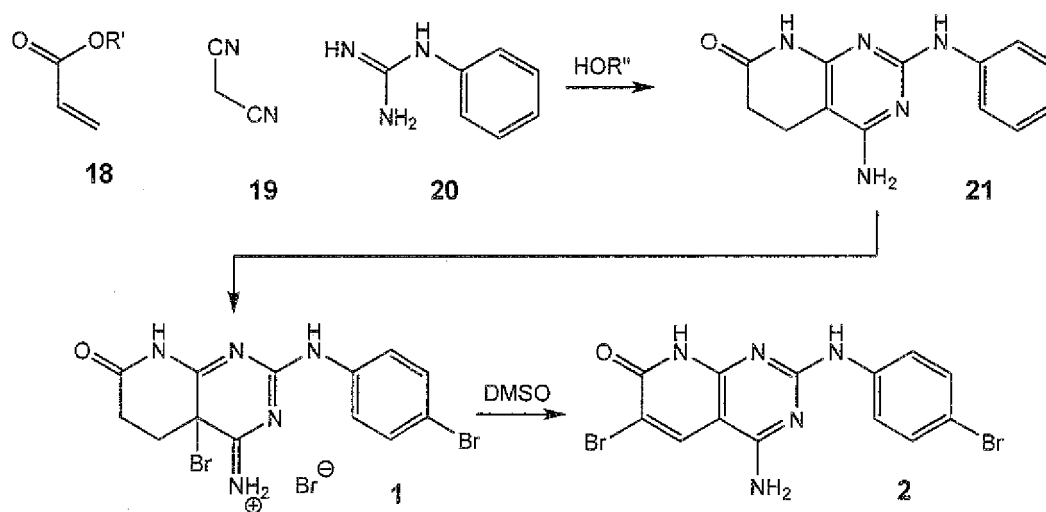
En este sentido los inventores han descubierto asimismo de forma sorprendente que es posible obtener y aislar el compuesto 1, que corresponde a un intermedio de Wheland, a partir del compuesto 21 teniendo en cuenta que en la literatura sólo se han descrito hasta la fecha media docena de ejemplos de intermedios de Wheland aislados y ninguno sobre un sistema pirido[2,3-*d*]pirimidínico.

Esta reacción de bromación puede hacerse en principio con cualquier agente de bromación convencional. En una realización preferente se utiliza bromo en ácido acético glacial que permite la obtención del intermedio de Wheland (bromuro de 4-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4(4*aH*)-iminio o compuesto 1), con un rendimiento del 96%.

Estos compuestos 1 y 21 son otros intermedios en el procedimiento de síntesis de la presente invención para la obtención de compuestos de fórmula general 3 y constituyen objetos adicionales de la misma como se expone más adelante.

El procedimiento de la invención comprende además la etapa de obtención del compuesto 21 por reacción multicomponente según se muestra en el esquema I entre los siguientes compuestos: acrilato de alquilo de fórmula 18, malonitrilo 19 y carbonato de fenilguanidina 20 en un solvente de fórmula $R''OH$ donde R' y R'' independientemente entre sí se seleccionan entre metilo y etilo.

Esquema I



El procedimiento de la invención comprende una serie de etapas de reacción algunas de ellas opcionales que se resumen en el siguiente esquema II de síntesis. En dicho esquema II las transformaciones que se indican como (iii) y (iv) tienen lugar para obtener los compuestos de fórmula 3 mientras que las que se indican como (i) y (ii) son etapas opcionales.

En este sentido el procedimiento de la invención puede comprender además de forma opcional la transformación del compuesto 2 en el compuesto 22 (donde R_3 representa un grupo OH si bien el compuesto 22 se manifiesta preferentemente como su tautómero carbonílico) por tratamiento con un nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida (DMF) (i). Esta reacción se puede hacer a una temperatura comprendida entre 25 y 70°C, preferiblemente a 65°C. En una realización preferente se utiliza nitrito de tercbutilo.

Alternativamente el procedimiento de la invención puede comprender además también de forma opcional la transformación del compuesto 2 en el compuesto 23 por tratamiento con un nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio y un agente desecante (ii). El agente desecante puede ser cualquier agente desecante convencional conocido para un experto en la materia tal como una sal inorgánica, por ejemplo sulfato de sodio o sulfato de magnesio, o un tamiz molecular convencional por ejemplo un tamiz de 4Å. En una realización preferente se utiliza nitrito de tercbutilo. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte y temperaturas entre 25 y 70°C.

Esquema II

5

10

15

20

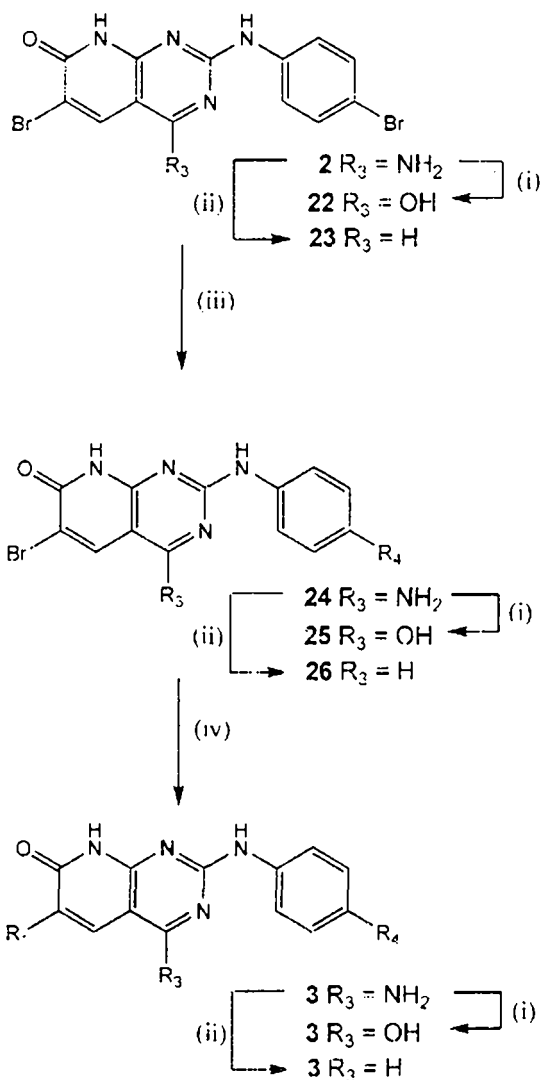
25

30

35

40

45



El procedimiento de la invención comprende además la introducción de un sustituyente R_4 donde R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente, sobre un compuesto seleccionado entre el compuesto 2, compuesto 22 y compuesto 23 (iii).

50

Dicha introducción puede hacerse según 2 alternativas a) y b):

55

60

65

a) transformando el compuesto 2, 22 o 23 respectivamente en un compuesto de fórmula 24, 25 (si bien en este caso se manifiesta preferentemente como su tautómero carbonílico) o 26, en el que R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente por reacción de Suzuki con un ácido borónico de fórmula general $R_4B(OH)_2$ en presencia de una base y un catalizador de paladio, donde R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente. La reacción con ácido borónico se lleva a cabo en el seno de un disolvente inerte, entendiéndose por tal aquel que no afecta al transcurso de la reacción. Ejemplos de disolventes inertes son entre otros, mezclas de dioxano y agua, dimetilformamida, dimetilsulfóxido. Ejemplos de bases útiles para llevar a cabo esta etapa son entre otras carbonato de cesio, carbonato potásico, fluoruro de cesio, hidrogenofosfato de sodio, preferiblemente carbonato de cesio. Ejemplos de catalizador de paladio útiles para poner en práctica esta etapa de reacción son entre otros, tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0), acetato de paladio(II), o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio. En una realización preferente se utiliza tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0). La reacción se lleva a cabo a una temperatura generalmente comprendida entre $100^\circ C$ y la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado. En una realización preferente el disolvente es una mezcla de dioxano y agua y la temperatura de reacción es de $140^\circ C$.

b) transformando el compuesto 2, 22 o 23 en un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 (si bien en el caso del compuesto 25 éste se manifiesta preferentemente como su tautómero carbonílico) respectivamente, en el que R_4 representa un radical OR_5 o un radical NHR_5 , por reacción con un compuesto de fórmula general R_5NH_2 o R_5OH , donde R_5 tiene el mismo significado definido anteriormente, en presencia de un catalizador de cobre, un ligante estabilizador de la especie activa de cobre y una base. Esta reacción de Ullmann con R_5NH_2 o R_5OH se lleva a cabo en el seno de un disolvente inerte, entendiéndose por tal aquel que no afecta al transcurso de la reacción. Ejemplos de disolventes inertes son entre otros, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Como catalizador de cobre se puede utilizar ioduro de cobre (I), bromuro de cobre (I), cobre metal, preferiblemente ioduro de cobre (I). Un ligante estabilizador de la especie activa de cobre es un elemento bien conocido para un experto en la materia. Éste puede ser por ejemplo L-lisina, o N-metilglicina, preferiblemente L-lisina. Ejemplos de bases útiles para llevar a cabo esta etapa son entre otras carbonato de cesio, carbonato potásico, fluoruro de cesio, hidrogenofosfato de sodio, preferiblemente carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo a una temperatura generalmente comprendida entre 70°C y la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado. En una realización preferente el disolvente es DMSO y la temperatura de reacción es de 70°C.

El procedimiento de la invención puede comprender opcionalmente además la transformación de un compuesto de fórmula 24 en el correspondiente compuesto de fórmula 25 (si bien en este caso se manifiesta preferentemente como su tautómero carbonílico) donde R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente, por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, preferiblemente nitrito de tercbutilo, en dimetilformamida (i). Esta reacción se puede hacer a una temperatura comprendida entre 25 y 70°C, preferiblemente a 65°C.

Asimismo y de forma alternativa el procedimiento de la invención puede comprender la transformación de un compuesto de fórmula 24 en el correspondiente compuesto de fórmula 26 donde R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de un hidruro de sodio y un agente desecante (ii). El agente desecante puede ser cualquier agente desecante convencional tal como una sal inorgánica, por ejemplo sulfato de sodio o sulfato de magnesio, o un tamiz molecular convencional, por ejemplo un tamiz de 4Å. En una realización preferente se utiliza nitrito de tercbutilo. La reacción se lleva a cabo en atmósfera inerte y temperaturas entre 25 y 70°C.

El procedimiento de la invención comprende además la introducción de un sustituyente R_1 sobre un compuesto seleccionado entre el compuesto 24, el compuesto 25 y el compuesto 26 (iv).

Dicha introducción de R_1 puede hacerse mediante dos alternativas c) y d)

c) transformando un compuesto de fórmula 24, 25 o 26, el que R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente, en el correspondiente compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa, respectivamente, $-NH_2$, $-OH$ o un átomo de hidrógeno, y R_1 y R_4 representan independientemente entre sí un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente, por reacción con un ácido borónico de fórmula general $R_1B(OH)_2$ donde R_1 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$, como se han definido anteriormente. Las condiciones de reacción de esta etapa son las mismas que las descritas anteriormente en relación con la transformación de un compuesto 2, 22 o 23 en el compuesto de fórmula 24, 25 o 26 respectivamente.

d) transformando un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 en el correspondiente compuesto de fórmula general 3 donde R_4 representa un radical arilo; un radical heteroarilo; un radical $-OR_5$; o un radical $-NHR_5$ como se ha definido anteriormente, R_3 representa respectivamente, $-NH_2$, $-OH$ o un átomo de hidrógeno y donde R_1 representa un radical OR_5 o un radical NHR_5 , por reacción con un compuesto de fórmula R_5NH_2 o R_5OH , donde R_5 tiene el mismo significado definido anteriormente en presencia de un catalizador de cobre, un ligante estabilizador de la especie activa de cobre y una base. Las condiciones de reacción de esta etapa son las mismas que las descritas anteriormente en relación con la transformación de un compuesto 2, 22 o 23 en un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 respectivamente.

El procedimiento de la invención puede comprender además de forma opcional la transformación de un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa NH_2 en un compuesto de fórmula general 3 donde los sustituyentes R_1 y R_4 se mantienen iguales y donde R_3 representa OH por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida. Esta reacción se puede hacer a una temperatura comprendida entre 25 y 70°C, preferiblemente a 65°C. Al igual que en el compuesto 25, el compuesto de fórmula general 3 donde R_3 es OH se manifiesta preferentemente como su tautómero carbonílico.

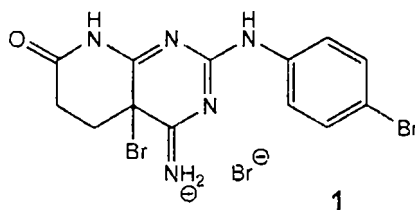
Alternativamente y de forma opcional el procedimiento de la invención comprende la transformación de un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa NH_2 en un compuesto de fórmula general 3 donde los sustituyentes R_1 y R_4 se mantienen iguales y R_3 representa ahora un átomo de hidrógeno por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio y un agente desecante. El agente desecante puede ser cualquier agente desecante convencional tal como una sal inorgánica, por ejemplo sulfato de sodio o sulfato de magnesio, o un tamiz molecular convencional por ejemplo un tamiz de 4Å.

En una realización particular del procedimiento cuando se desea obtener un compuesto de fórmula 3 en el que R₁ y R₄ tienen el mismo significado las etapas (iii) y (iv) pueden hacerse simultáneamente. En este sentido un compuesto de fórmula 2, 22 o 23 se hace reaccionar según se ha descrito anteriormente con un ácido borónico según la reacción de Suzuki o según la reacción de Ullman para obtener (alternativas a) y b)).

5

En otro aspecto la invención se relaciona con el compuesto 1 que presenta la siguiente fórmula:

10

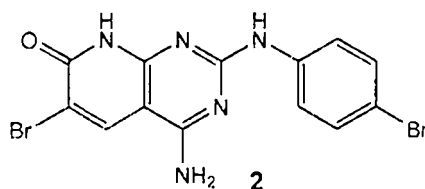


15

20

En otro aspecto la invención se relaciona con el compuesto 2:

25

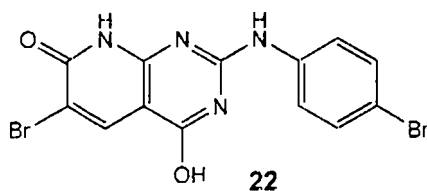


30

35

En otro aspecto la invención se relaciona con el compuesto 22.

40

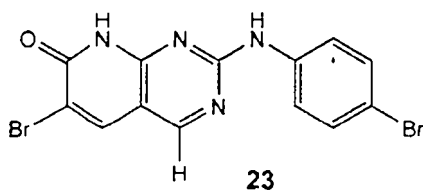


45

50

En otro aspecto la invención se relaciona con el compuesto 23.

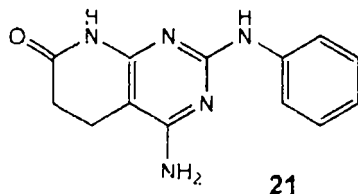
55



60

65

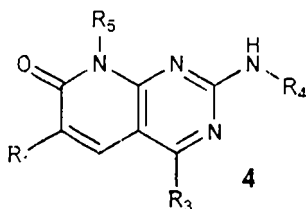
En otro aspecto la invención se relaciona con el compuesto 21:



21

Tal y como ha quedado de manifiesto el procedimiento de la invención presenta la ventaja de transcurrir a través de una serie de intermedios clave que permiten la preparación de distintos compuestos de fórmula 3 a partir de unos intermedios sin tener que llevar a cabo una síntesis compleja y con numerosas etapas de síntesis.

El procedimiento permite de hecho obtener el núcleo de pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona presente en los compuestos (4) mencionados en los Antecedentes de la presente solicitud a partir de un intermedio común que permite la obtención a partir del mismo de derivados de pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona con diferentes sustituyente en R¹, R³, R⁴ y R⁵ introducidos a voluntad y sin ser necesario reiniciar la síntesis para cada nuevo compuesto de estructura (4) deseado.



4

Este nuevo procedimiento pasa por la obtención de nuevos intermedios, entre ellos el bromuro de 4a-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4(4a*H*)-iminio (compuesto 1) y el 4-amino-6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (compuesto 2), pudiendo obtenerse compuestos de fórmula general (3) a partir de un único intermedio común (compuesto 2).

En este sentido la presencia en el compuesto 2 (así como en los compuestos 22 y 23) de dos átomos de bromo con reactividades diferentes y de un grupo amino en C4 con reactividad diferencial del grupo fenilamino en C2 permite el uso de dicho compuesto dibromado como intermedio clave para la obtención de distintos compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos de fórmula general 3. Dicha aproximación permite la introducción de los sustituyentes R₁ y R₄ iguales o diferentes, en etapas finales de la ruta de síntesis y el empleo de un solo intermedio para acceder a compuestos de fórmula 3 donde R₃ puede ser H, NH₂ o OH (si bien en este caso se manifiestan preferentemente como su tautómero carbonílico). De hecho, una búsqueda bibliográfica en *SciFinder* ha revelado que existen más de 500 estructuras descritas agrupables dentro de la fórmula general 3.

Por tanto la presente invención proporciona un nuevo procedimiento de síntesis más sencillo, corto y combinatorializable para la obtención de compuestos pirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona sustituidos de fórmula general 3 con elevado rendimiento.

A continuación, para una mejor comprensión de la presente invención, sin que deba ser interpretado como limitaciones a la misma, se exponen los siguientes ejemplos.

Ejemplos

Obtención de 4-amino-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-7(8*H*)-ona (21)

Se pesaron 900 mg de carbonato de fenilguanidina (20) (5,04 mmoles de fenilguanidina, 3,53 mmoles de carbonato), 333 mg de malononitrilo (19) (5,04 mmoles) y 868 mg de acrilato de metilo (18) (10,08 mmoles) en un vial de microondas de 30 mL y se adicionaron 15 mL de metanol. A continuación se selló el vial y se irradió 10 minutos a 140°C. Se formó un sólido en suspensión que se filtró y se lavó con abundante agua, etanol y éter dietílico. Se obtuvieron 516 mg (2,02 mmoles, 40,1%) de 21 en forma de sólido blanco y pureza analítica. P.f.: > 250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3467, 3314, 3198, 2925, 1679, 1641, 1593, 1575, 1543, 1438, 1226, 781, 750, 701 cm⁻¹. ¹H-NMR (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 10,18 (s, 1H, NHCO), 8,78 (s, 1H, NHPh), 7,83 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H, Ar), 6,84 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, Ar), 7,83 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H, Ar), 6,40 (s, 2H, NH₂), 2,56 (m, 2H, CH₂) ppm. ¹³C-NMR (100 MHz, d₆-DMSO): δ = 172,1 (CO), 161,8 (NHCN), 158,5 (NCNPh), 156,7 (NH₂CN), 141,9 (Ar), 128,7 (Ar), 120,6 (Ar), 118,8 (Ar), 86,2 (CH₂C), 30,9 (COCH₂), 17,6 (CH₂C) ppm. HRMS (EI⁺) *m/z* calculado para C₁₃H₁₃N₅O: 255,1120, hallado: 255,1123.

Obtención del bromuro de 4a-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidin-4(4aH)-iminio (1)

Se trataron 199 mg (0,779 mmol) de 4-amino-2-(fenilamino)-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (21) con 80 μ L de bromo (255 mg, 1,59 mmol) en 10 ml de ácido acético glacial a 20°C durante 3 horas. Se formó progresivamente un sólido viscoso de color naranja intenso. Se diluyó la solución con agua hasta los 100 mL, se filtró y el sólido aislado se lavó con abundante agua, etanol y éter. Se obtuvieron 370 mg (0,749 mmoles, 96,1%) de la sal imínica 1 en forma de sólido amarillo anaranjado. P.f.: 166°C (descompone). IR (KBr) ν_{\max} : 3399, 3119, 2914, 1710, 1654, 1608, 1544, 1519, 1489, 1209, 1078, 1006, 832, 510 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 11,80 (s, 1H, NHCO), 10,51 (s, 1H, NHPH), 8,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 2,89 (m, 1H, CH_2CBr), 2,72 (m, 2H, CH_2CO , CH_2CBr), 2,59 (m, 1H, CH_2CO) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 170,9 (CO), 168,3 (CNH_2^+), 167,1 (NCNHPH), 156,5 (NHCHN), 138,3 (Ar), 131,9 (Ar), 123,3 (Ar), 116,7 (Ar), 44,2 (CBr), 30,5 (CH_2CBr), 28,7 (COCH_2) ppm. Análisis % calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Br}_3\text{N}_5\text{O}$: C, 31,61; H, 2,45; N, 14,18; hallado: C, 31,86; H, 2,15; N, 14,10. HRMS (ESI-TOF) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Br}_3\text{N}_5\text{O}$: 489,8508, hallado: 489,8497.

Obtención de 4-amino-6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (2)

Se agitaron 101 mg (0,204 mmol) de bromuro de 4a-bromo-2-(4-bromofenilamino)-7-oxo-5,6,7,8-tetrahidropirido [2,3-d]pirimidin-4(4aH)-iminio (1) en 10 mL de DMSO a 80°C durante 18 horas. Se diluyó la solución con agua hasta los 100 mL, se filtró y el sólido aislado se lavó con abundante agua, etanol y éter. Se obtuvieron 73 mg (0,178 mmoles, 87,3%) de 2 en forma de sólido blanco. P.f.: >250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3456, 3330, 3217, 3096, 2977, 1633, 1603, 1586, 1555, 1438, 1309, 1290, 1268, 608 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 12,14 (s, 1H, NHCO), 9,43 (s, 1H, NHPH), 8,56 (s, 1H, CBrCH), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar), 7,43 (br s, 2H, NH_2), 7,38 (d, J = 8,9 Hz, 2H, Ar) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 160,3 (NHCHN), 159,3 (CO), 159,1 (NCNHPH), 155,4 (CNH_2), 139,9 (Ar), 136,7 (CH), 130,9 (Ar), 121,3 (Ar), 112,8 (Ar), 107,8 (CBr), 92,3 (CHC) ppm. Análisis % calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}$: C, 37,99; H, 2,21; N, 17,04; hallado: C, 37,96; H, 2,26; N, 16,81. HRMS (FAB⁺) m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}$: 409,9252, hallado: 409,9264.

Obtención de 6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-4,7(3H,8H)-diona (22)

Se pesaron 159 mg de 4-aminopiridopirimidina (2) (0,387 mmoles) y se dispersaron en 2 mL de dimetilformamida. A continuación se adicionaron separadamente 0,5 mL de agua desionizada y 231 mg de una solución de nitrito de *tert*-butilo al 90% (2,016 mmol). La mezcla se calentó 2 horas a 65°C. Paulatinamente, se observa como la dispersión se transforma en una solución amarilla.

A continuación se trató la solución con 100 mL de agua desionizada y apareció en suspensión un precipitado amarillo pálido de aspecto lechoso. Se filtró dicho sólido y se lavó con abundante agua, etanol y éter dietílico. Se obtuvieron 130 mg (0,316 mmoles, 81,7%) de 22 en forma de sólido amarillo pálido casi blanco y pureza analítica. P.f.: > 250°C. IR (KBr) ν_{\max} : 3420, 3070, 1605, 1571, 1489, 1236, 1002, 820, 785 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 12,49 (s, 1H, NHCO), 11,02 (br s, 1H, NHCO), 9,33 (s, 1H, NHPH), 8,09 (s, 1H, CHCBr), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,50 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 159,3 (CO), 159,1 (NHCHN), 155,2 (CO), 151,2 (NCNHPH), 137,4 (CH), 137,3 (Ar), 131,5 (Ar), 122,3 (Ar), 115,3 (Ar), 108,7 (CBr), 97,7 (CCO) ppm.

Obtención de 6-bromo-2-(4-bromofenilamino)pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (23)

Se pesaron 100 mg de 4-aminopiridopirimidina (2) (0,243 mmoles) y 2,5 g de sulfato de magnesio en un balón. En atmósfera de nitrógeno se dispersaron los sólidos en 10 mL de dimetilformamida anhidra y se mantuvo la dispersión a 65°C con agitación magnética durante 30 minutos tras los cuáles se adicionaron 0,16 mL de una solución nitrito de *tert*-butilo al 90% (1,21 mmol). Se calentó la mezcla 2 horas a 65°C manteniendo la atmósfera de nitrógeno.

Se adicionaron 200 mg de hidruro sódico al 60% dispersado en aceite mineral (5,00 mmol). Se observó evolución intensa de gases y progresiva coloración amarillo-anaranjada de la solución.

Se agitó la mezcla formada 30 minutos más a 65°C manteniendo la atmósfera de nitrógeno. A continuación se diluyó con agua hasta 200 mL y apareció un precipitado rojo-anaranjado que fue aislado por filtración. Tras lavarlo con abundante agua, etanol y éter dietílico, se obtuvieron 104 mg de sólido correspondiente a una mezcla del producto de interés y del derivado 4-oxo (22). Tras purificar la mezcla de productos mediante cromatografía empleando sílica como fase estacionaria y acetato de etilo como fase móvil, se obtuvieron 31 mg (0,078 mmoles, 32,2%) de 23 en forma de sólido amarillo pálido casi blanco y pureza analítica. P.f.: > 250°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 12,67 (s, 1H, NHCO), 10,22 (s, 1H, NHPH), 8,76 (s, 1H, pirimidina), 8,36 (s, 1H, CHCBr), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H, Ar) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, d_6 -DMSO): δ = 161,1 (NHCHN), 159,1 (NCNHPH), 158,3 (CH pirimidina), 154,8 (CO), 139,5 (Ar), 139,2 (CH piridina), 131,6 (Ar), 121,6 (Ar), 114,2 (Ar), 112,6 (CBr), 98 (CHCCH) ppm.

Obtención de 4-amino-2-(3',4',5'-trimetoxibifenil-4-ilamino)-6-(3,4,5-trimetoxifenil)pirido [2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona (3, $R_1=3,4,5\text{-OMePh}$, $R_3=\text{NH}_2$, $R_4=3,4,5\text{-OMePh}$)

5 Se pesaron 50 mg de 4-aminopiridopirimidina (2) (0,122 mmoles), 135 mg de carbonato de cesio (0.414 mmoles), 54 mg de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (0.255 mmoles) y 14 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (12,0 μ moles) en un vial de microondas de 7 mL y se adicionaron 5 mL de una mezcla desoxigenada 4:1 dioxano:agua. Rápídamente se selló el vial y se irradió 15 minutos a 140°C.

10 La solución amarilla obtenida fue diluida con agua hasta los 100 mL y precipitó un sólido que fue filtrado lavado con abundante agua. El sólido amarillento obtenido fue purificado mediante cromatografía empleando sílica como fase estacionaria y acetato de etilo como fase móvil.

15 Se obtuvieron 47 mg (0.080 mmoles, 65,9%) de 3 ($R_1=3,4,5\text{-OMePh}$, $R_3=\text{NH}_2$, $R_4=3,4,5\text{-OMePh}$) en forma de sólido amarillo intenso de pureza analítica. P.f.: > 250°C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): δ = 11.96 (br s, 1H, NHCO), 9.53 (br s, 1H, NHPH), 8.28 (s, 1H, CHCBr), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.50 (br s, 2H, NH₂), 7.13 (s, 2H, Ar), 6.87 (s, 2H, Ar), 3.87 (s, 6H, OMe), 3.85 (s, 6H, OMe), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.69 (s, 3H, OMe) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, $d_6\text{-DMSO}$): δ = 162.7 (NHCN), 161.1 (NCNHPh), 159.0 (CNH₂), 155.1 (CO), 153.2 (CmOMe), 152.3 (CmOMe), 140.0 (Ar), 136.9 (CpOMe), 136.6 (CpOMe), 136.0 (CH), 133.3 (CAr), 132.0 (Ar), 131.5 (Ar), 128.8 (Ar), 126.7 (Ar), 119.6 (Ar), 106.2 (Ar), 103.6 (Ar), 92.0 (CHCCNH₂), 60.1 (mOMe), 55.9 (pOMe) ppm.

20

25

30

35

40

45

50

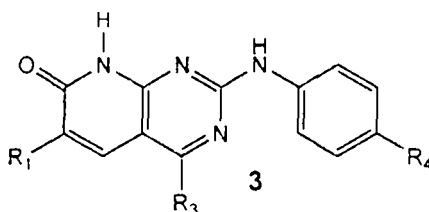
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general 3,



donde R_1 y R_4 , independientemente entre sí, cada uno representa:

un radical arilo de 5 a 14 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxilo C_1-C_6 lineal o ramificado, F, Cl, Br, t;

un radical heteroarilo de 5 a 14 miembros, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado, alcoxilo C_1-C_6 lineal o ramificado, F, Cl, Br, I con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo seleccionados entre N, O y S;

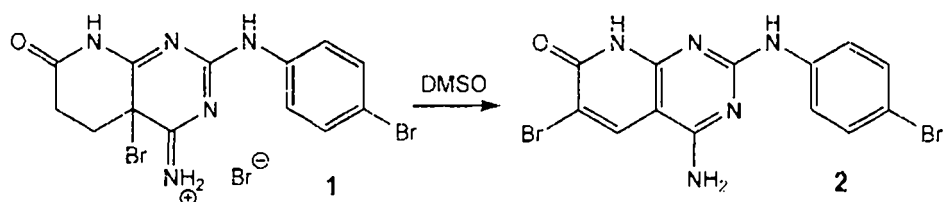
un radical $-OR_5$; o

un radical $-NHR_5$,

donde R_5 representa un radical alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado; un arilo o un heteroarilo como se ha definido anteriormente y donde

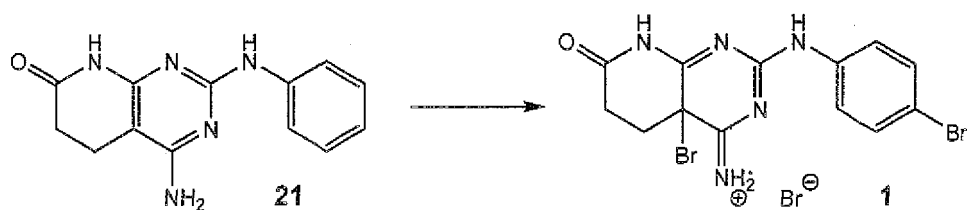
R_3 representa $-NH_2$, $-OH$ o un átomo de hidrógeno,

que comprende

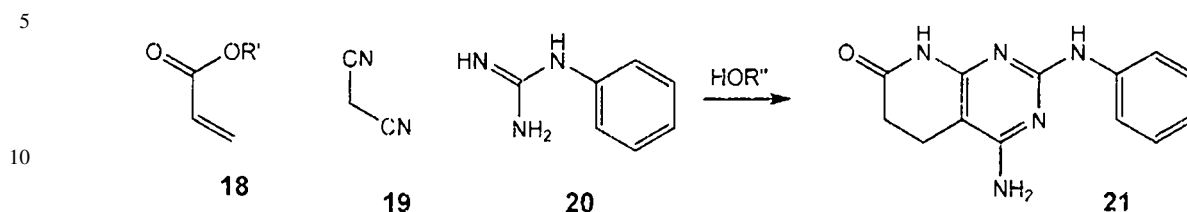


calentar el compuesto 1 en dimetilsulfóxido para obtener el compuesto 2.

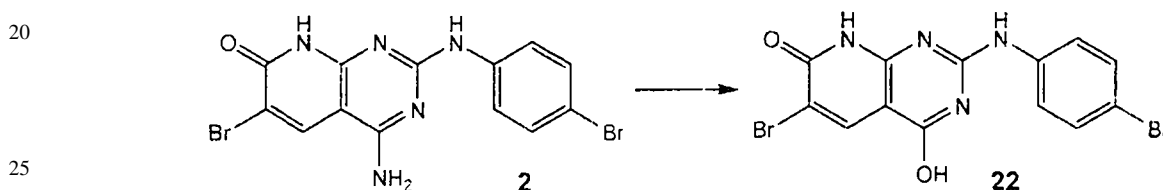
2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además una reacción de bromación del compuesto 21 para obtener el compuesto 1.



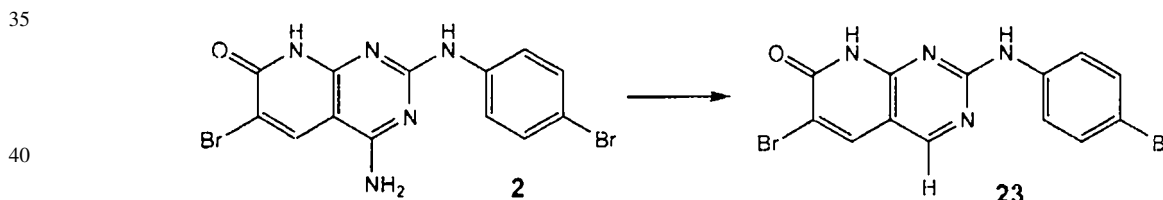
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, que comprende además la obtención del compuesto 21 por reacción multicomponente entre los siguientes compuestos de fórmula 18, 19 y 20 en un solvente de fórmula R''OH donde R' y R'' independientemente entre sí se seleccionan entre metilo y etilo



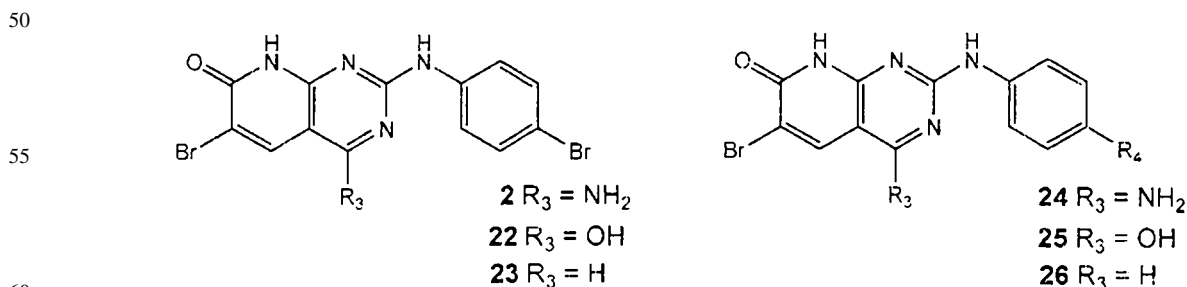
4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende opcionalmente además transformar el compuesto 2 en el compuesto 22 por tratamiento con un nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida.



5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende opcionalmente además transformar el compuesto 2 en el compuesto 23 por tratamiento con un nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio y un agente desecante.



6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además transformar el compuesto 2, 22 o 23 en el compuesto de fórmula 24, 25 o 26 respectivamente en el que R₄ tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1, por reacción con un ácido borónico de fórmula general R₄B(OH)₂ en presencia de una base y un catalizador de paladio, donde R₄ tiene el significado definido en la reivindicación 1.

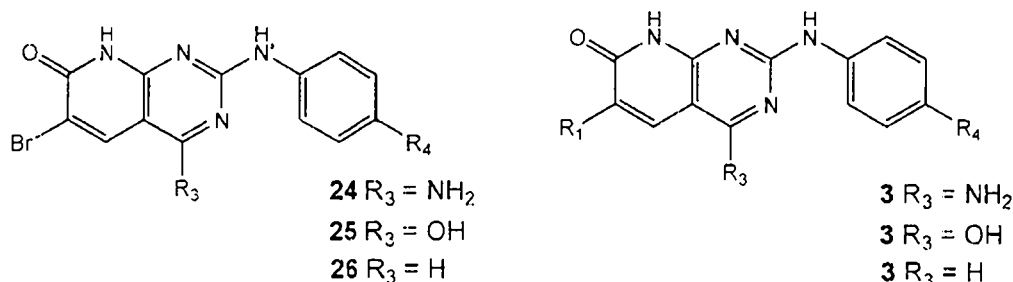


7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además transformar el compuesto 2, 22 o 23 en un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 respectivamente en el que R₄ representa un radical OR₅ o un radical NHR₅, por reacción con un compuesto de fórmula R₅NH₂ o R₅OH, donde R₅ tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador de cobre, un ligante estabilizador de la especie activa de cobre y una base.

8. Procedimiento según la reivindicación 6 o 7, que comprende opcionalmente además transformar un compuesto de fórmula 24 en el correspondiente compuesto de fórmula 25 donde R_4 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1 por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida.

9. Procedimiento según la reivindicación 6 o 7, que comprende opcionalmente además transformar un compuesto de fórmula 24 en el correspondiente compuesto de fórmula 26 donde R_4 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1 por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio y un agente desecante.

10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende además transformar un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 el que R_4 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1, en el correspondiente compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa, respectivamente, $-NH_2$, $-OH$ o un átomo de hidrógeno y donde R_1 y R_4 tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1, por reacción con un ácido borónico de fórmula general $R_1B(OH)_2$ en presencia de una base y un catalizador de paladio donde R_1 tiene el significado definido en la reivindicación 1.

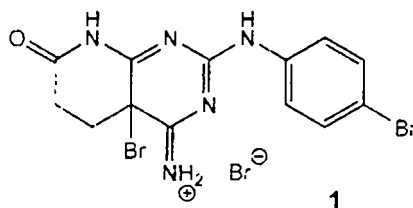


11. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, que comprende además transformar un compuesto de fórmula 24, 25 o 26 en el correspondiente compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa respectivamente, $-NH_2$, $-OH$ o un átomo de hidrógeno, donde R_4 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1 y donde R_1 representa un radical OR_5 o un radical NHR_5 , por reacción con un compuesto de fórmula R_5NH_2 o R_5OH , donde R_5 tiene el mismo significado definido en la reivindicación 1, en presencia de un catalizador de cobre, un ligante estabilizador de la especie activa de cobre y una base.

12. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, que comprende opcionalmente además transformar un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa NH_2 y R_1 y R_4 tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1 en un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa OH y R_1 , y R_4 mantienen su significado por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida.

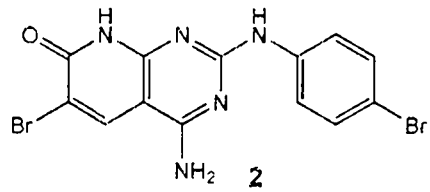
13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, que comprende opcionalmente además transformar un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa NH_2 y R_1 , y R_4 tienen el mismo significado definido en la reivindicación 1, en un compuesto de fórmula general 3 donde R_3 representa un átomo de hidrógeno y R_1 y R_4 mantienen su significado, por tratamiento con nitrito de alquilo donde el grupo alquilo puede ser un grupo butilo, isobutilo, tercbutilo o isopentilo, en dimetilformamida, en presencia de hidruro de sodio y un agente desecante.

14. Compuesto 1 que presenta la siguiente fórmula:



15. Compuesto 2 que presenta la siguiente fórmula:

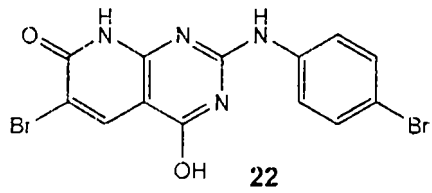
5



10

16. Compuesto 22 que presenta la siguiente fórmula:

15

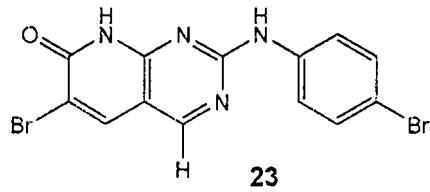


20

25

17. Compuesto 23 que presenta la siguiente fórmula:

30

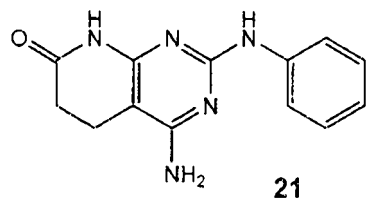


35

40

18. Compuesto 21 que presenta la siguiente fórmula:

45



50

55

60

65



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②1 N.º solicitud: 201031311

②2 Fecha de presentación de la solicitud: 01.09.2010

③2 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤1 Int. Cl.: **C07D471/04** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤6 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	I. PEREZ-PI et al., "An unusual Michael addition of 3,3-dimethoxypropanenitrile to 2-aryl acrylates: A convenient route to 4-unsubstituted 5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidines", J. Org. Chem., 2010 [accesible en línea 12.10.2009], vol. 75, páginas 487-490.	1-18
A	N. MONT et al., "A three-component synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines", Tetrahedron Letters, 2003, vol. 44, páginas 5385-5387.	1-18
A	I. PEREZ-PI et al., "Dehydrogenation of 5,6-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones: A convenient last step for a synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidin-7(8H)-ones", Heterocycles, 2010, [accesible en línea 16.06.2010] vol. 82, nº 1, páginas 581-591.	1-18
A	S. N. VANDERWEL et al., "Pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-ones as specific inhibitors of cyclin-dependent", J. Med. Chem., 2005, vol. 48, páginas 2371-238.	1-18
A	WO 2009132980 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE) 05.11.2009, página 63.	1-18
A	WO 2008127678 A1 (EX-ELIXIS) 23.10.2008, páginas 54-57,67-69; reivindicación 16.	1-18

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
01.02.2012

Examinador
E. Dávila Muro

Página
1/4

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

C07D

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

INVENES, EPODOC, WPI, CAPLUS, REGISTRY, XPESP, BIOSIS, MEDLINE

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 01.02.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-18	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-18	SI
	Reivindicaciones	NO

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

Base de la Opinión.-

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

1. Documentos considerados.-

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	I. PEREZ-PI et al., J. Org. Chem., 2010, vol. 75, pgs. 487-490	
D02	N. MONT et al., Tetrahedron Lett., 2003, vol. 44, pgs. 5385-5387	
D03	I. PEREZ-PI et al., Heterocycles, 2010, vol. 82, nº 1, pgs. 581-591	
D04	S. N. VANDERWEL et al., J. Med. Chem., 2005, vol. 48, pgs. 2371-238	
D05	WO 2009132980 A1	05.11.2009
D06	WO 2008127678 A1	23.10.2008

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

El objeto de la invención es un procedimiento para la obtención de compuestos pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona 2,4,6-trisustituídos de fórmula general 3 que comprende calentar en DMSO un compuesto de fórmula 1 para obtener el compuesto dibromado 2 (reivindicación 1). La invención también se refiere a los procedimientos de preparación del compuesto 1 (intermedio de Wheland) por bromación del precursor 21, y la preparación de dicho compuesto 21 en una reacción multicomponente a partir de los precursores 18, 19 y 20 (reivindicaciones 2,3). Así mismo, la invención se refiere a los procedimientos de obtención de derivados pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona de fórmulas 22, 23 y 25, 26 a partir de los intermedios 2 y 24 respectivamente (reivindicaciones 4-9), así como las transformaciones de los compuestos 24, 25 y 26 en el compuesto 3 (reivindicaciones 10-13). Por último, se reivindican los compuestos de fórmulas 1, 2, 21, 22 y 23, intermedios sintéticos en los procedimientos de la invención (reivindicaciones 14-18).

Los documentos D01 y D02 divulgan la síntesis de una serie de derivados de pirido[2,3-d] pirimidin-7(8H)-onas con distintos sustituyentes en posiciones 2,4,6, bien mediante adición de Michael de acrilatos 2-aril sustituidos con 3,3-dimetoxi propanonitrilo y posterior tratamiento con carbonato de guanidina, o mediante una ciclocondensación de ésteres α,β -insaturados, amidinas y malononitrilo (ver esquema 2 de D01 y esquema 1 de D02). Ninguno de los procedimientos divulgados en D01 o D02 utiliza intermedios bromados como los incluidos en el proceso de la invención.

En el documento D03 se divulga una reacción de deshidrogenación de 5,6-dihidro-pirido[2,3-d] pirimidin-7(8H)-onas con NaH o Na₂SeO₃ en DMSO para dar pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-onas. En este caso tampoco intervienen intermedios con un sustituyente Br en posición 6 (ver esquema 5). Aunque en D03 se menciona la bromación del 2,4-diamino-5-metil-5,6-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona con Br₂ en AcOH para obtener el 6-bromo derivado, éste último difiere de los compuestos de la solicitud al presentar un sustituyente metilo en la posición 5 (ver esquema 3).

El documento D04 divulga la síntesis de pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-onas sustituidas mediante una secuencia de varias etapas en las que se forma el sistema pirido-pirimidona y se introducen los distintos sustituyentes. Los compuestos divulgados en D04 se encuentran relacionados estructuralmente con los de la invención, en particular los compuestos 29 y 89 (ver Tabla 4, página 2375 y esquema 4, página 2377), pero se diferencian en que además presentan otros sustituyentes en las posiciones 5 y 8. En ninguna de las etapas de síntesis se utilizan intermedios como los de la invención (ver esquema 1, página 2376).

En los documentos D05 y D06 se divulgan también procedimientos de obtención de derivados pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona con sustituyentes 4-alquilo o (hetero)arilo, 2-amino y 5-amino sustituido. Se sigue en ambos casos un esquema de síntesis en varias etapas, en algunas de las cuales se utilizan intermedios con un sustituyente 6-bromo (en D05 ver Tabla 3, páginas 54-57 y en D06 ver esquema 17, páginas 62-63). Entre las reacciones que se llevan a cabo, la sustitución del bromo en posición 6 por un arilo se hace, como en la invención, mediante acoplamiento de Suzuki con un derivado de ácido borónico, un catalizador tetrakis(trifenilfosfina) de paladio y una base (carbonato de sodio o de cesio) en mezclas dioxano-agua o tolueno-etanol (en D05 ver esquemas 3 y 5, páginas 67-69, y en D06 ver esquema 18, página 63). También en estos casos los compuestos son similares a los de la invención pero presentan distinta sustitución.

Ninguno de los compuestos de fórmulas 1, 2, 21, 22 y 23 de las reivindicaciones 14-18 de la solicitud han sido divulgados en los documentos citados. Tampoco se recogen en estos documentos un procedimiento de síntesis de pirido[2,3-d]pirimidin-7(8H)-ona con los sustituyentes en 2,4,6 como los recogidos en la reivindicación 1 de la solicitud. Así mismo, la información contenida en estos documentos no llevaría al experto en la materia a desarrollar dicho procedimiento de síntesis con las etapas que se llevan a cabo ni los intermedios que en él intervienen.

En consecuencia, se considera que la invención recogida en las reivindicaciones 1-18 es nueva e implica actividad inventiva y aplicación industrial (Arts. 6.1 y 8.1 LP/1986).