



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 271 100**

(51) Int. Cl.:

**C07D 239/42** (2006.01)

**A61K 31/506** (2006.01)

**C07D 409/06** (2006.01)

**C07D 403/04** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

(12)

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01989438 .5**

(86) Fecha de presentación : **06.11.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1335906**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2003**

(54) Título: **Derivados de pirimidina y su empleo como ligandos del receptor de neuropéptido.**

(30) Prioridad: **10.11.2000 EP 00124610**

(73) Titular/es: **F. Hoffman-la Roche AG.  
124 Grenzacherstrasse  
4070 Basel, CH**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.04.2007**

(72) Inventor/es: **Breu, Volker;  
Dautzenberg, Frank;  
Mattei, Patrizio;  
Neidhart, Werner y  
Pflieger, Philippe**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.04.2007**

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 271 100 T3

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

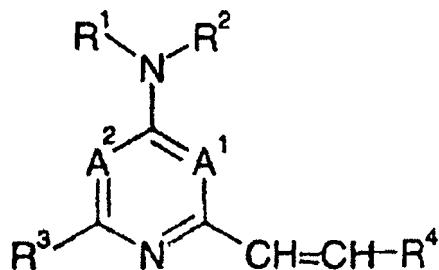
## DESCRIPCIÓN

Derivados de pirimidina y su empleo como ligandos del receptor de neuropéptido.

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de pirimidina útiles como ligandos del receptor de neuropéptido Y (NPY), particularmente los antagonistas del neuropéptido Y (NPY).

La invención se refiere especialmente a compuestos de fórmula I

10



15

20

I

25

en donde

30  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente alquilo, cicloalquilo o aralquilo o uno de  $R^1$  y  $R^2$  es hidrógeno y el otro es alquilo, aminoalquilo o ciclopropilo o  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4 a 10 miembros opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo o  $CONR^5R^6$ ;

35  $R^3$  es alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxialquilo, hidroxialcoxilo, aralquilo o amino;

$R^4$  es arilo o heteroarilo, en donde  $R^4$  no es nitro-furilo o nitro-tienilo;

40  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

45  $A^1$  es CH o N;  $A^2$  es CH o N; en donde uno de  $A^1$  y  $A^2$  es N y el otro es CH;

y las sales y ésteres de los mismos utilizables farmacéuticamente.

50 Los compuestos de fórmula I y sus sales y ésteres utilizables farmacéuticamente son nuevos y tienen propiedades farmacológicas apreciadas. Éstos son ligandos de neuropéptido, por ejemplo antagonistas del receptor de neuropéptido Y y en particular, éstos son antagonistas selectivos del receptor Y5 de neuropéptido Y.

55 El Neuropéptido Y es un péptido de 36 aminoácidos que se distribuye ampliamente en el sistema nervioso periférico y central. Este péptido media diversos efectos fisiológicos mediante sus varios subtipos de receptor. Los estudios en animales han mostrado que el neuropéptido Y es un potente estimulador de la ingestión de comida, y se ha demostrado que la activación de los receptores Y5 de neuropéptido Y resulta en hiperfagia y descenso de termogénesis. Por lo tanto, los compuestos que son antagonistas del neuropéptido Y en el subtipo de receptores Y5 representan una aproximación al tratamiento de trastornos alimentarios tales como obesidad e hiperfagia.

60 55 La aproximación actual apunta a intervenciones médicas para inducir la pérdida de peso o prevención de la ganancia de peso. Ésto se consigue interfiriendo en el control del apetito, que está mediado por el hipotálamo, una región importante del cerebro implicada en el control de la ingestión de comida. Aquí, el neuropéptido Y (NPY) se ha demostrado que es uno de los más fuertes mediadores centrales de la ingestión de comida en muchas especies animales. Los niveles de NPY incrementados resultan en una ingestión de comida aumentada. Varios receptores del neuropéptido Y (NPY) se ha descrito que juegan un papel importante en el control del apetito y la ganancia de peso. Interferir en estos receptores produce la reducción de apetito y consecuentemente la ganancia de peso. La reducción y a largo término el mantenimiento del peso corporal también pueden tener consecuencias beneficiosas en relación con factores de riesgo asociados tales como artritis y diabetes.

65

Consecuentemente, los compuestos de fórmula I se pueden usar en la prevención y tratamiento de artritis, diabetes y particularmente trastornos alimentarios y obesidad.

# ES 2 271 100 T3

5 Objeto de la presente invención son los compuestos de fórmula I y sus sales y ésteres mencionados anteriormente de por sí y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la elaboración de dichos compuestos, intermediarios, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contengan dichos compuestos, sus sales y ésteres utilizables farmacéuticamente, el uso de dichos compuestos, ésteres y sales para la prevención y/o terapia de enfermedades, especialmente en el tratamiento o prevención de artritis, diabetes y particularmente trastornos alimentarios tales como hiperfagia y particularmente obesidad, y el uso de dichos compuestos y sales y ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento y prevención de artritis, diabetes y particularmente trastornos alimentarios y obesidad.

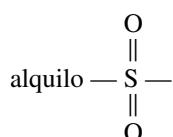
10 10 En la presente descripción el término “alquilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo de cadena ramificada o lineal con de 1 a 6 átomos de carbono y particularmente preferido es el grupo alquilo de cadena ramificada o lineal con de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> de cadena lineal o ramificada son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos y los octilos isoméricos, preferiblemente metilo y etilo y más preferiblemente metilo.

15 20 El término “cicloalquilo”, sólo o en combinación, significa un anillo cicloalquilo con de 3 a 8 átomos de carbono y preferiblemente un anillo cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> son ciclopropilo, metil-ciclopropilo, dimetilciclopropilo, ciclobutilo, metil-ciclobutilo, ciclopentilo, metil-ciclopentilo, ciclohexilo, metil-ciclohexilo, dimetil-ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, preferiblemente ciclopropilo.

25 25 El término “haloalquilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alquilo o cicloalquilo, preferiblemente un grupo alquilo, tal como previamente se ha definido en que de uno a tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno. Los ejemplos preferidos son triclorometilo o trifluorometilo. Particularmente preferido es trifluorometilo.

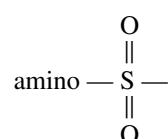
30 El término “alquilsulfanilo” sólo o en combinación indica un grupo alquilo-S- en que alquilo es tal como se ha definido anteriormente.

35 30 El término “alquilsulfonilo” sólo o en combinación indica un



grupo en que alquilo es tal como se ha definido anteriormente.

40 40 El término “aminosulfonilo” sólo o en combinación indica un



45 grupo en que amino es tal como se ha definido anteriormente.

50 50 El término “hidroxialquilo”, sólo o en combinación, indica un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en donde uno o dos, preferiblemente uno, átomos de hidrógeno se han reemplazado por un grupo hidroxilo. Un ejemplo preferido es hidroximetilo.

55 55 El término “alcoxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo de la fórmula alquilo-O- en donde el término “alquilo” tiene el significado dado anteriormente, tal como metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo, 2-hidroxietoxilo, 2-metoxietoxilo preferiblemente metoxilo y etoxilo y más preferiblemente metoxilo.

60 60 El término “alcoxialquilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en donde uno o dos, preferiblemente uno, átomos de hidrógeno se han reemplazado por un grupo alcoxilo. Los ejemplos preferidos son metoximetilo y etoximetilo.

65 65 El término “hidroxialcoxialquilo”, sólo o en combinación, indica un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en donde uno o dos, preferiblemente uno, átomos de hidrógeno se han reemplazado por un grupo hidroxialcoxilo. Un ejemplo preferido es hidroxietoximetilo.

El término “alcoxialcoxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo de fórmula alquilo-O-alquilo-O- en donde el término “alquilo” tiene el significado dado anteriormente. Un ejemplo preferido es 2-metoxietoxilo.

## ES 2 271 100 T3

El término “hidroxialcoxilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alcoxilo tal como se ha definido previamente en que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Ejemplos son 3-hidroxipropoxilo y preferiblemente 2-hidroxietoxilo.

5 El término “arilo”, sólo o en combinación, significa un grupo fenilo o naftilo, preferiblemente un grupo fenilo, que opcionalmente lleva de uno a cuatro, preferiblemente de uno a tres sustituyentes, particularmente preferido 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, halógenoalquilo, nitro, alcoxilo, ciano, amino, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>-O-, hidroxilo, heterociclico, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, aralcoxilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, aminosulfonilo y alquilsulfonilamino. Los sustituyentes preferidos de arilo son halógeno, halogenalquilo, nitro, alcoxilo, 10 ciano, amino, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-O-, hidroxilo, tetrazolilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, aralcoxilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo y aminosulfonilo. Los sustituyentes de arilo particularmente preferidos son trifluorometilo, nitro, cloro, flúor, 15 alcoxilo, ciano, dimetilamino, -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-O-, hidroxilo, 2H-tetrazol-5-il, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, benciloxilo, alcoxicarbonilo, hidroximetilo, diaminosulfonilo y amina primaria. Ejemplos de tales grupos arilo son trifluorometilfenilo, nitrofenilo, clorofenilo, metoxifenilo, dimetoxifenilo, cianofenilo, diclorofenilo, dimetilaminofenilo, 2-benzo(1,3)dioxol-5-il, hidroxifenilo, (2H-tetrazol-5-il)-fenilo, metilsulfanilo, metilsulfonilo, fluorofenilo, benciloxi-fenilo, 20 metoxicarbonil-fenilo, difluorofenilo, hidroximeten-fenilo, clorofluorofenilo, dimetilaminosulfonil-fenilo y amino-fenilo.

20 El término “aralquilo”, sólo o en combinación, significa un grupo alquilo o cicloalquilo como se ha definido previamente en que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo fenilo o naftilo que opcionalmente lleva uno o más sustituyentes cada uno seleccionado de halógeno, trifluorometilo, amino, alquilo, alcoxilo, alquilcarbonilo, ciano, carbamoilo, alcoxicarbamoilo, metilendioxilo, carboxilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, 25 alquiaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, hidroxilo, nitro y similares. Ejemplos de grupos aralquilo son bencilo, bencilo sustituido con hidroxilo, alcoxilo o halógeno, preferiblemente flúor. El particularmente preferido es bencilo.

25 El término “heterociclico”, tal como se usa en la definición de arilo, sólo o en combinación, significa un anillo carbocíclico mono- o bicíclico que tiene de 5 a 10, preferiblemente de 5 a 6 átomos en el anillo, comprendiendo de uno a cinco heteroátomos, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, preferiblemente nitrógeno. Opcionalmente, el grupo heterociclico está mono-, di- o trisustituido, 30 independientemente con alquilo o halógeno. Ejemplos de tales grupos heterociclico son pirrolilo, tetrazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo y pirimidinilo. Un ejemplo preferido es 2H-tetrazol-5-il.

35 El término “heteroarilo”, sólo o en combinación, significa un anillo carbocíclico mono o bicíclico aromático que tiene de 5 a 10, preferiblemente de 5 a 6 átomos en el anillo, conteniendo de uno a tres heteroátomos, preferiblemente un heteroátomo, por ejemplo independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo son pirimidinilo, piridinilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo y furanilo. Opcionalmente, el grupo heteroarilo puede estar mono-, bi- o trisustituido, independientemente, con metilo o halógeno. Los ejemplos preferidos son tienilo, 40 piridinilo, furanilo y 2,6-dimetil-pirimidin-4-il.

40 El término “amino”, sólo o en combinación, significa un grupo amino primario, secundario o terciario unido mediante el átomo de nitrógeno, con el grupo amino secundario llevando un sustituyente alquilo o cicloalquilo, y el grupo amino terciario llevando dos sustituyentes alquilo o cicloalquilo iguales o diferentes o los dos sustituyentes de nitrógeno juntos formando un anillo, tal como, por ejemplo, -NH<sub>2</sub>, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, 45 metil-ethylamino, pirrolidin-1-il o piperidino etc., preferiblemente amino, dimetilamino y dietilamino y particularmente amino primario.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo y preferiblemente flúor, cloro o bromo y particularmente flúor o cloro.

50 El término “sales utilizables” se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no sean biológicamente o de otro modo indeseables. Las sales están formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteina y similares. Además estas sales se pueden preparar por adición de una base inorgánica u orgánica al ácido libre. Las sales que derivan de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas por naturaleza, 55 aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripripilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etylpiridina, piperidina, resinas de Polimina y similares. El compuesto de fórmula I también puede estar presente en la forma de zwitterion.

60 Los compuestos de fórmula I también pueden estar solvatados, por ejemplo hidratados. La solvatación se puede hacer efectiva en el curso del proceso de elaboración o puede tener lugar por ejemplo como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto anhídrido inicial de fórmula I (hidratación). El término sales utilizables farmacéuticamente también incluye solvatos utilizables farmacéuticamente.

# ES 2 271 100 T3

El término “ésteres utilizables farmacéuticamente” significa que los compuestos de fórmula general (I) pueden derivarse en los grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de volverse a convertir en los compuestos madre *in vivo*. Ejemplos de tales compuestos incluyen derivados de éster lábiles metabólicamente y fisiológicamente aceptables, tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de metiltiometilo y ésteres de pivaloiloximetilo.

5 Adicionalmente, están dentro del alcance de esta invención cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos madre de fórmula general (I) *in vivo*.

10 El término “inhibidor de lipasa” se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la acción de las lipasas, por ejemplo las lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo orlistat y lipstatina tal como se describe en la patente de EEUU No. 4.598.089 son potentes inhibidores de lipasas. Lipstatina es un producto natural de origen microbiano, y orlistat es el resultado de la hidrogenación de la lipstatina. Otros inhibidores de lipasas incluyen una clase de compuestos comúnmente llamados panclicinas. Las Panclicinas son análogos de orlistat (Mutoh *et al*, 1994). El término “inhibidor de lipasa” se refiere también a inhibidores de lipasa unidos a polímeros por ejemplo descritos en la solicitud de Patente Internacional WO99/34786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Esos polímeros se caracterizan en que han estado sustituidos con uno o más grupos que inhiben las lipasas. El término “inhibidor de lipasa” también comprende sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El término “inhibidor de lipasa” preferiblemente se refiere a orlistat.

20 Orlistat es un conocido compuesto útil en el control o prevención de obesidad e hiperlipidemia. Ver, Patente de EEUU No. 4.598.089, de 1 de Julio de 1986, que también revela procesos para elaborar orlistat y la patente de EEUU No. 6.004.996, que revela composiciones farmacéuticas apropiadas. Otras composiciones farmacéuticas adecuadas se describen por ejemplo en las Solicitudes de Patente Internacional WO 00/09122 y WO 00/09123. Procesos adicionales para la preparación de orlistat se revelan en las Publicaciones de Solicitudes de Patentes Europeas Nos. 185.359, 25 189.577, 443.449, y 524.495.

30 Orlistat es administrado preferiblemente oralmente desde 60 a 720 mg por día en dosis divididas en dos o tres veces por día. Se prefiere desde 180 a 360 mg, más preferiblemente 360 mg por día de un inhibidor de lipasa administrado a un sujeto, preferiblemente en dosis divididas en dos o, particularmente, tres veces por día. El sujeto es preferiblemente un humano obeso o con sobrepeso, esto es un humano con un índice de masa corporal de 25 o mayor. Generalmente, se prefiere que el inhibidor de lipasa se administre alrededor de una o dos horas después de la ingestión de la comida con grasas. Generalmente, para la administración de un inhibidor de lipasa tal como se ha descrito anteriormente se prefiere que el tratamiento sea administrado a un humano que tenga un fuerte historial familiar de obesidad y que tenga un índice de masa corporal de 25 o mayor.

35 Orlistat se puede administrar a humanos en composiciones orales convencionales, tales como, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina duras y blandas, emulsiones o suspensiones. Ejemplos de vehículos que se pueden usar para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras son lactosa, otros azúcares y alcohol-azúcares como sorbitol, manitol, maltodextrina, u otros excipientes; surfactantes tales como lauril-sulfato sódico, Brij 96, o Tween 80; disgregantes como glicolato de almidón sódico, almidón de maíz o derivados del mismo; polímeros como povidona, crospovidona; talco; ácido esteárico o sus sales y similares. Vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes recubridores y antioxidantes. También pueden contener aún otras sustancias terapéuticamente apreciadas. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en formas de dosis unitarias y se pueden preparar por cualquier método conocido en el campo farmacéutico. Preferiblemente, orlistat se administra de acuerdo a la formulación mostrada en los Ejemplos y en la Patente de EEUU No. 6.004.996, respectivamente.

50 Los compuestos de fórmula I pueden contener varios centros asimétricos y se pueden presentar en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos de diastereoisómeros.

55 Un aspecto preferido de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula I, en donde R<sup>3</sup> es alquilo o amino y particularmente se prefiere metilo o metilamino. Más preferiblemente metilo.

Otro aspecto preferido de la invención son los compuestos de la invención de fórmula I, en donde A<sup>1</sup> es CH y A<sup>2</sup> es N. Particularmente se prefieren los compuestos de fórmula I, en donde A<sup>1</sup> es N y A<sup>2</sup> es CH.

60 También se prefieren aquellos compuestos de fórmula I, en donde uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno y el otro es alquilo, aminoalquilo o ciclopropilo o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4- a 10- miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxilo, o alcoxilo. Los anillos heterocíclicos de 4- a 10- miembros preferidos son anillos carbocíclicos que opcionalmente comprenden uno o dos, preferiblemente uno, heteroátomos seleccionados independientemente de O, N y S, en donde N y particularmente O son los preferidos, además del átomo de N al que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos. Ejemplos de dichos anillos heterocíclicos son azetidina, pirrolidina, piperidina, hexametilenimina, morfolina,

# ES 2 271 100 T3

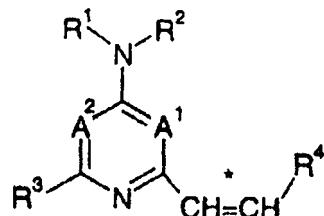
tiomorfolina, piperazina y tetrahidroisoquinolina. Los anillos heterociclos de 4- a 10- miembros preferidos que están formados por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos son pirrolidina, piperidina, morfolina, tetrahidroisoquinolina y azetidina. Particularmente preferidos son aquéllos compuestos de fórmula I, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman una pirrolidina o una azetidina opcionalmente sustituida con alquilo.

5 Las más preferidas son pirrolidina y metil-azetidina.

Los compuestos particularmente preferidos de fórmula I son aquellos, en donde R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano, haloalquilo, nitro, 2H-tetrazol-5-il, tioalquilo, alquilsulfonilo, benciloxilo, alcoxcarbonilo, hidroxialquilo, aminosulfonilo, -O-CH<sub>2</sub>-O- o R<sup>4</sup> es tienilo, furanilo o piridinilo.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula Ib

15



20

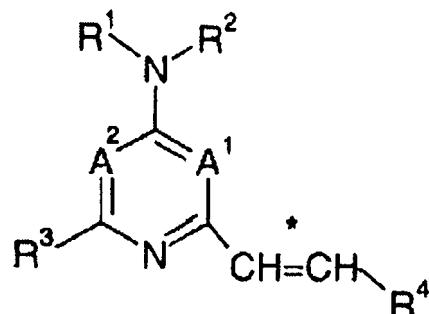
Ib

25

en donde el doble enlace \* es un doble enlace Z y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y de R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> son tal como se han definido anteriormente. El doble enlace Z indica que R<sup>4</sup> y el anillo pirimidina están en el mismo lado del doble enlace. Particularmente preferidos son los compuestos de fórmula Ia

30

35



40

Ia

45

en donde el doble enlace \* es un doble enlace E y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y de R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> son tal como se han definido anteriormente. El doble enlace E indica que R<sup>4</sup> y el anillo pirimidina no están en el mismo lado del doble enlace.

50

(E)-2-metil-4-pirrolidin-1-il-6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidina;

(E)-4-metil-6-pirrolidin-1-il-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidina;

55

(E)-2-metil-4-piperidin-1-il-6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidina;

(E)-4-metil-6-piperidin-1-il-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidina;

60

(E)-4-{2-metil-6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidin-4-il}-morpholina;

(E)-4-{6-metil-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidin-4-il}-morpholina;

65

(E)-2-{2-metil-6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

(E)-2-{6-metil-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidin-4-il}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

(E)-2-metil-4-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;

# ES 2 271 100 T3

- (E)-2-metil-4-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-piperidin-1-il-pirimidina;  
5 (E)-4-metil-2-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-piperidin-1-il-pirimidina;  
(E)-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
10 (E)-4-metil-6-pirrolidin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-vinil)-pirimidina;  
(E)-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
15 (E)-2-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)-4-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo;  
20 (E)-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)-2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
25 (E)-ciclopropil-{2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-il}-amina;  
(E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo;  
30 (E)-3-[2-(4-ciclopropilamino-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo;  
(E)-{2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-il}-ciclopropil-amina;  
35 (E)-3-{2-[4-(3-metil-azetidin-1-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-vinil}-benzonitrilo;  
(E)-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-(3-metil-azetidin-1-il)-pirimidina;  
40 (E)-3-{2-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-vinil}-benzonitrilo;  
(E)-3-[2-(4-butilamino-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo;  
45 (E)-dimetil-{4-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-fenil}-amina;  
(E)-2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
50 (E)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)4-(3-etoxi-pirrolidin-1-il)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina;  
(E)-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
55 (E)-3-{2-[4-(2-amino-etilamino)-6-metil-pirimidin-2-il]-vinil}-benzonitrilo;  
(E)-3-{2-[4-(3-etoxi-pirrolidin-1-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-vinil}-benzonitrilo;  
60 (E)-4-metil-6-pirrolidin-1-il-2-[2-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-vinil]-pirimidina;  
(E)-4-metil-2-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
65 2-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)-2-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)-4-(3-etoxi-pirrolidin-1-il)-2-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina;  
66 (E)-2-[2-(3-benciloxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
éster metílico del ácido (E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzoico;  
(E)-{3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-fenil}-metanol;  
68 (E)-2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;

# ES 2 271 100 T3

(E)-2-[2-(4-fluoro-3-cloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)-4-metoxi-N,N-dimetil-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-bencenosulfonamida;  
5 (E)-4-metil-2-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-fenilamina;  
10 (E)-2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)-4-metil-2-(2-piridin-2-il-vinil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
15 (E)-4-metil-2-(2-piridin-4-il-vinil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)-metil-[2-(2-piridin-2-il-vinil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-amina;  
(E)-metil-[2-(2-piridin-4-il-vinil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-amina.

20 Ejemplos de compuestos particularmente preferidos de fórmula I son:

(E)-4-metil-6-pirrolidin-1-il-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidina;  
(E)-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
25 (E)-2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo;  
30 (E)-3-[2-[4-(3-metil-azetidin-1-il)-6-metil-pirimidin-il]-vinil]-benzonitrilo;  
(E)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
35 (E)-{3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-fenil-metanol;  
(E)-2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
(E)-2-[2-(4-fluoro-3-cloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
40 (E)-metil-[2-(2-piridin-4-il-vinil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-amina.

Procesos para la elaboración de compuestos de fórmula I también son objeto de la presente invención.

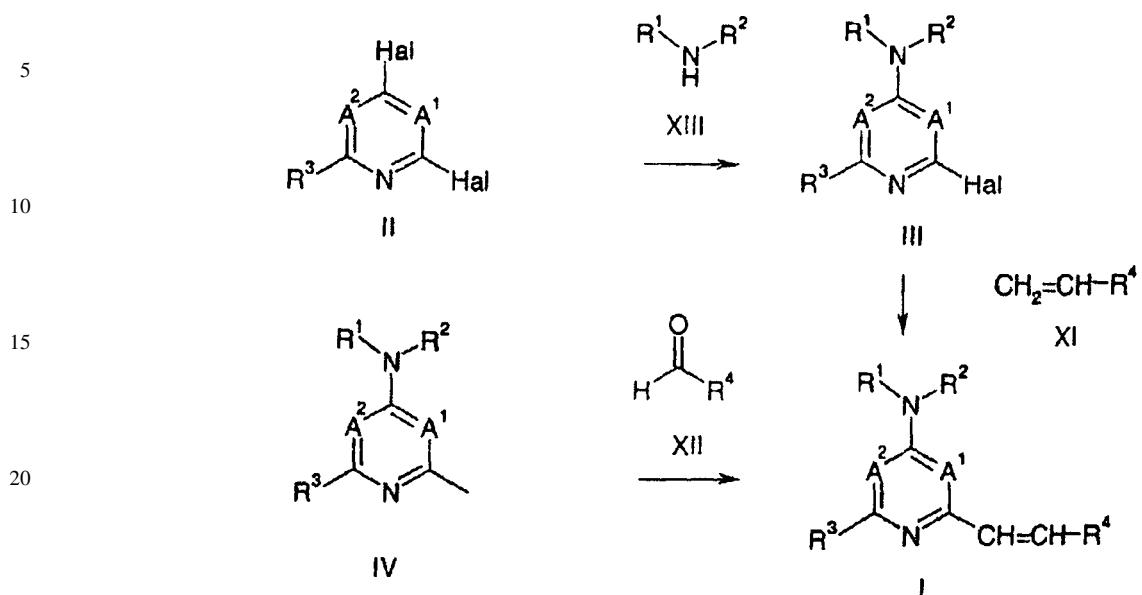
45 Los sustituyentes y los índices usados en la siguiente descripción de los procesos tienen el significado dado anteriormente a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener mediante los siguientes métodos:

De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de fórmula general II, con Hal significando cloro o bromo, se puede hacer reaccionar con las aminas correspondientes en un solvente apropiado como metanol, isopropanol o THF -o sin solvente- para obtener los amino derivados de fórmula general III selectivamente. Los compuestos de tipo general III se pueden hacer reaccionar en una reacción de acoplamiento catalizada por Pd (reacción de tipo Heck; para una revisión: M. Beller *et al.*: "Palladium-catalysed olefination of aryl halides and related transformations", Transition Metals for Organic Synthesis, Vol 1, 1998, Wiley -VCH), con una olefina XI apropiada tal como se define anteriormente, en presencia de fosfinas, tales como tris-(o-tolil)fosfina o tri-t-butilfosfina en DMF y con NaHCO<sub>3</sub> o CsCO<sub>3</sub> como base, para dar compuestos de fórmula general I. En el caso de obtener mezclas de isómeros, éstos se pueden separar por cromatografía. Alternativamente, el compuesto III se puede hacer reaccionar con el derivado de acetileno correspondiente de fórmula CH≡C-R<sup>4</sup> (XIV) en un acoplamiento de tipo Sonogashira con Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI en trietilamina como base y solvente (para procedimiento general: K. Sonogashira in *Synthesis*, 1977 p 777) seguido de reducción mediante hidrogenación con catalizador de Lindlar en etanol o benceno como solvente (para un procedimiento análogo: X. Huang, *Synthesis* 1995, p 769) o con hidruro de sodio bis(2-metoxi)aluminio (Red-Al) en un solvente apropiado tal como THF (para un procedimiento general: M. F. Semmelhack, *J. Org. Chem.*, 1975 p 3619).

ES 2 271 100 T3

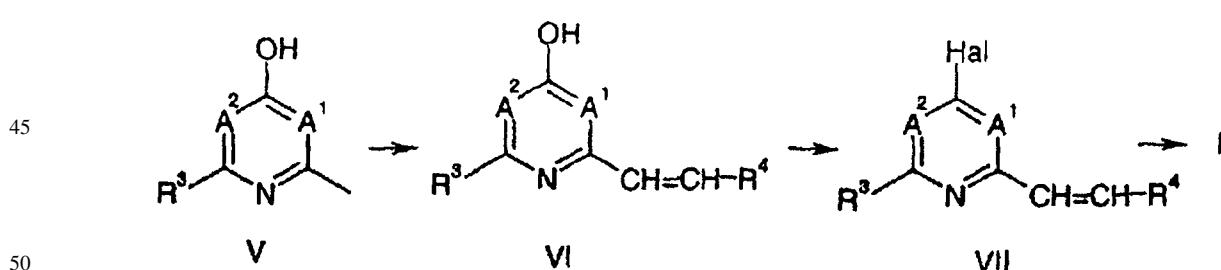
Esquema 1



(b) Alternativamente, de acuerdo al esquema 1, los compuestos de fórmula general I se pueden obtener a partir de compuestos de tipo IV mediante la reacción con los aldehídos XII apropiados en anhídrido acético o anhídrido propiónico como solvente, a temperaturas elevadas, en analogía al procedimiento descrito por A. Fujita (Chem. Pharm Bull, 1965, p 1183).

(c) Otra alternativa resumida en el esquema 2 consiste en hacer reaccionar una metilhidroxipirimidina de fórmula V con un aldehído apropiado en una condensación aldólica tal como anteriormente para obtener los compuestos de fórmula VI. En los casos donde R<sup>3</sup> es Me, además uno de los grupos Me reacciona selectivamente con un aldehído (dependiendo de las definiciones de A<sup>2</sup> y A<sup>1</sup>) o las mezclas obtenidas se separan mediante cromatografía para dar los compuestos de fórmula general VI. Las transformaciones en compuestos de fórmula I se pueden obtener siguiendo una secuencia de reacción estándar que comprende halogenación con por ejemplo POCl<sub>3</sub> (o POBr<sub>3</sub>) para dar compuestos de tipo VII y la consiguiente sustitución con aminas apropiadas tal como se define anteriormente.

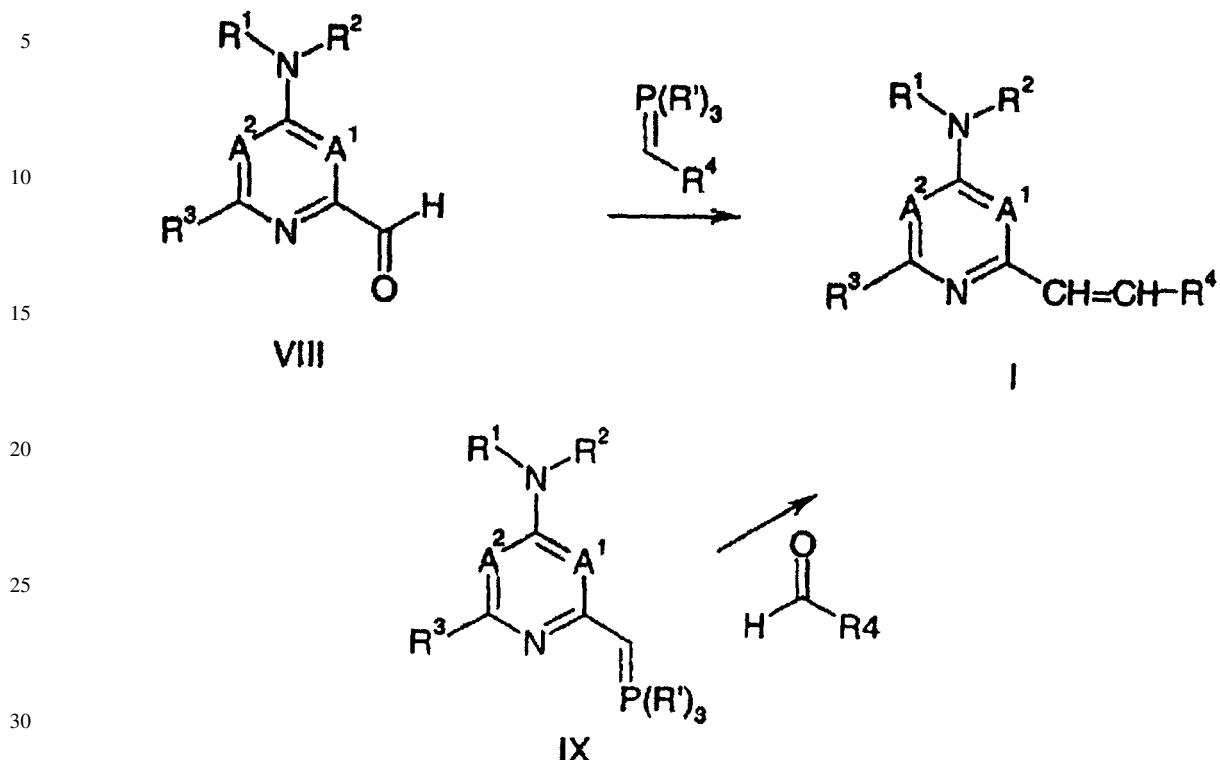
Esquema 2



(d) Otra alternativa para preparar compuestos de tipo I consiste en la reacción de pirimidinil aldehídos de fórmula general de tipo VIII con las sales de Wittig apropiadas tal como se explica en el esquema 3 o para condensar las sales de Wittig sustituidas apropiadamente de tipo IX con los aldehídos correspondientes.

Los compuestos de fórmula IX se pueden obtener a partir de VIII por transformación estándar conocida en el campo (reducción del aldehído, halogenación seguido de la formación de la sal de Wittig). Dependiendo de las condiciones de reacción se pueden obtener como productos principales mezclas de los isómeros (E) y (Z), que se pueden separar por métodos cromatográficos (por ejemplo HPLC preparativa), o los isómeros (E)- más estables termodinámicamente 1a o los isómeros (Z)- favorecidos cinéticamente 1b, respectivamente. Así, por ejemplo, bajo condiciones de “sal libre” y “elevada dilución” en THF como solvente se puede obtener selectivamente el isómero (Z), mientras que con la presencia de sales de litio y bajo condiciones de “elevada concentración” se puede obtener el isómero (E) (para una revisión general: W. Carruthers: Some Modern Methods of Organic Synthesis, 2th Ed., Cambridge Texts in Chemistry and Biochemistry, 1978 and: B. E. Maryanoff; J. Org. Chem. 1986, p 3302).

### Esquema 3



35 R' significa por ejemplo fenilo

### *Preparación de los intermediarios*

Los materiales de partida de fórmula general III son también conocidos en la literatura o se pueden obtener aplicando los métodos clásicos de síntesis de pirimidina y consiguiente conversión del grupo funcional a partir de amidinas (o urea) y derivados del ácido malónico tal como se ilustra en el esquema 4 teniendo en cuenta las definiciones de  $A^2$  y  $A^1$  y  $R^3$ . La halogenación de los intermediarios pirimidin-diol X para proporcionar los compuestos de fórmula general II se puede realizar con por ejemplo  $\text{POCl}_3$  o  $\text{POBr}_3$ , tal como se describe anteriormente.

45

(Esquema pasa a página siguiente)

50

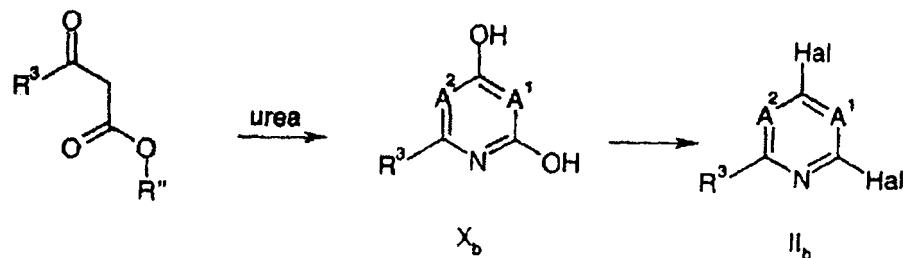
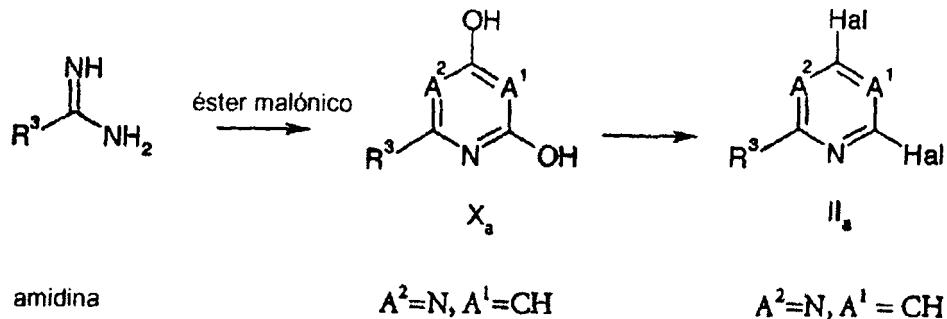
55

60

65

ES 2 271 100 T3

## Esquema 4



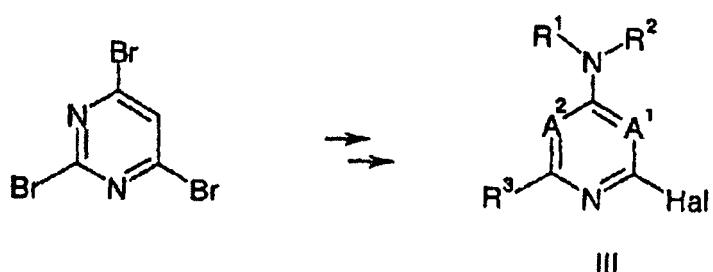
$R^3$  no es alcoxilo  $A^2$  es CH,  $A^1$  es N  $A^2$  es CH,  $A^1$  es N

8 amino

<sup>35</sup> y en donde R” es por ejemplo alquilo.

Alternativamente, por ejemplo en el caso de que R<sup>3</sup> sea alcoxilo o amino y A<sup>2</sup> sea CH y A<sup>1</sup> sea N se pueden obtener compuestos de fórmula general III a partir de 2,4,6 tribromo pirimidina (Langley *et al.* JACS, 1956 p. 2136) mediante reacciones de sustitución secuencial, seguido de separación chromatográfica en los casos que se obtenga mezclas de productos en forma análoga a los métodos descritos anteriormente y esencialmente conocidos en el campo.

## Esquema 5



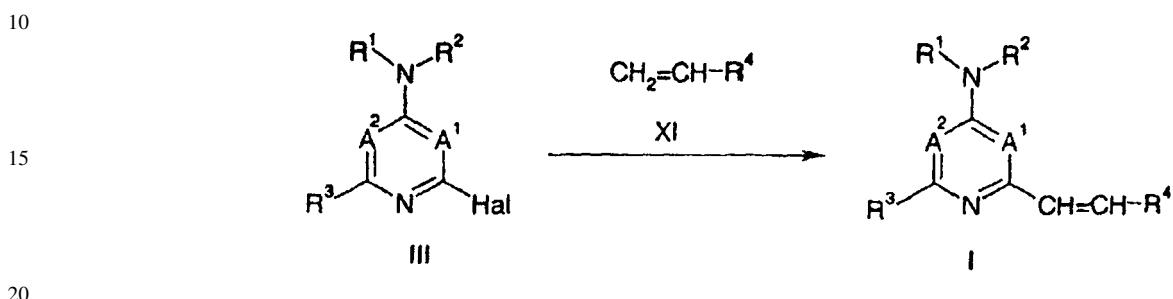
Los compuestos de fórmula IV son esencialmente conocidos en la literatura (por ejemplo J. Org. Chem. 1987, p.1017), a partir de los cuales se pueden obtener los pirimidinil aldehídos de fórmula VIII mediante oxidación, siguiendo los procedimientos generales tal como se describen en la literatura: por ejemplo H. Yamanaka, Chem. Pharm. Bull., 1984, p 2005. Los compuestos de fórmula general V también están disponibles comercialmente, tal como se describe en la literatura o se obtienen fácilmente mediante procedimientos estándar de síntesis de pirimidina, en analogía a las secuencias ilustradas en el esquema 4. Así, a partir de la condensación de una amidina de acuerdo con el esquema 4 con acetoacetato de alquilo se pueden obtener compuestos de fórmula general V con A<sup>2</sup> siendo N, A<sup>1</sup> siendo CH. Los compuestos de fórmula V con (A<sup>2</sup> siendo CH, A<sup>1</sup> siendo N, R<sup>3</sup> no es alcoxilo o amino) se pueden preparar tal como para X<sub>b</sub>, esquema 4, reemplazando urea con acetamidina y, en los casos donde R<sup>3</sup> sea alcoxi o amino, a partir de metil amidina y éster malónico (o cianoacetato de alquilo para R<sup>3</sup> siendo amino) en analogía con Xa, esquema 4, seguido de las transformaciones del grupo funcional conocidas en la literatura.

# ES 2 271 100 T3

En el caso de que se obtenga una mezcla de compuestos de acuerdo con la fórmula Ia y Ib de acuerdo con cualquiera de las reacciones mencionadas, la separación es posible mediante métodos conocidos en el campo tales como cromatografía.

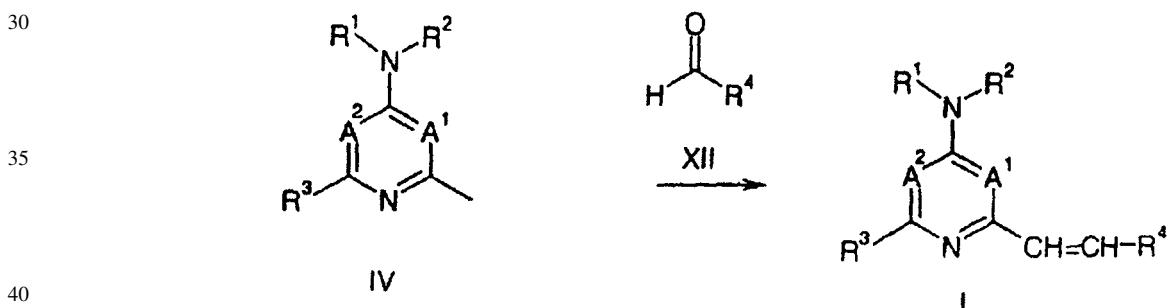
- 5 Un proceso preferido para la preparación de un compuesto de fórmula I comprende una de las siguientes reacciones.

a)



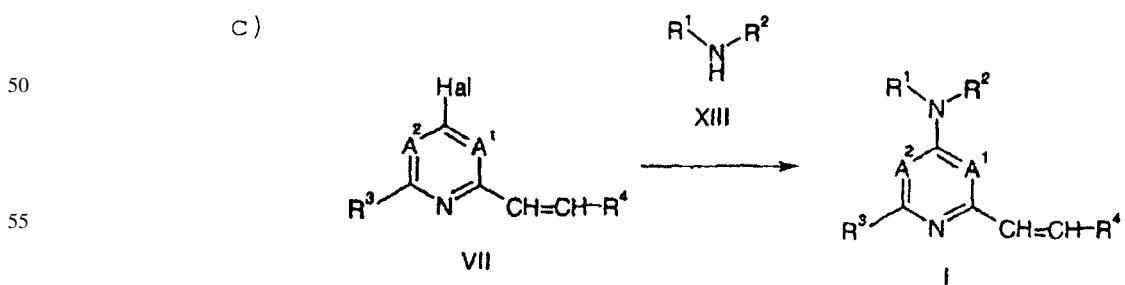
la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula III en la presencia de un compuesto de fórmula XI, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y Hal significa cloro o bromo. En un aspecto preferido la reacción anterior se realiza en presencia de un catalizador de metal de transición, 25 particularmente paladio y particularmente en presencia de fosfina.

b)



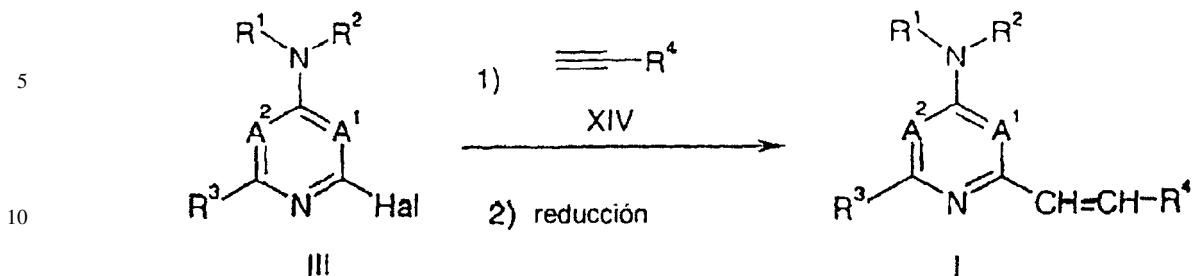
la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula IV en la presencia de un compuesto de fórmula XII, en donde 45 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9;

c)



60 la reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula VII en presencia de un compuesto de fórmula XIII, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y Hal significa cloro o bromo;

d)



15 La reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula III en presencia de un compuesto de fórmula XIV y la  
consiguiente reducción, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y Hal significa cloro o bromo.

Los intermediarios preferidos de fórmula III son:

20 2-cloro-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;

2-bromo-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-metil-amina.

Los intermediarios de fórmula VI y VII son:

(E)-4-cloro-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina

(E)-4-cloro-6-metil-2-(2-tiofen-2-il-vinil)-pirimidina;

30 (E)-4-cloro-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina:

(E)-4-cloro-2-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina:

(E)-4-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo:

(E)-4-cloro-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina

#### 4-cloro-2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina:

40 (E)-4 cloro-2-[2-(2,4 dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina;

(E) 3-[2-(4-*dimethylaminophenyl*)-2-*butenyl]benzyl bromide*

(E)-2-[2-(4-chlorophenyl)vinylidene]-2-phenylhexa-2,4-dienoate

(E) 4 days 2 [2 (2 days 6 hr)] will 6 m<sup>3</sup> tilapia fish

(E) 2, [2, (4, 1, ..., 6, ..., 1), ..., 2, 3], ..., 1, ..., 6, ..., 1

<sup>50</sup> (E) 4-1 = 2 [2 (2-1 - 6)] + 3 [3 (6 - 2) + 1] = 1.

(E) 3. [2] (4, 1, ..., 6, ..., 11, 11, 11, 2, 11) + (11, 1, ..., 6, ..., 11, 11, 11, 2, 11)

55 [View document](#) [View document history](#) [View document version history](#)

( $\Sigma$ ) = ( $\Sigma$  Schmitt'schen Formeln) : diese 3 Meth. präzisieren,

(E)-4-chloro-2-[2-(5-methoxy-1H-inden-1-yl)-vinyl]-6-methyl-pyrimidina;

(E)-4-chloro-2-[2-(5-methoxy-1-cini)-vinyl]-6-meth-pyrimidina,

65 (E)-2-[2-(3-methoxy-phenyl)-vinyl]-4-methyl-6-phenylamino-1,1'-biphenyl-2-carboxylic acid;

(E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo;

# ES 2 271 100 T3

- (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo;  
5 (E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo;  
(E)-4-cloro-6-metil-2-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-vinil]-pirimidina;  
10 (E)-4-cloro-6-metil-2-[2-(4-metil-sulfanil-fenil)-vinil]-pirimidina;  
(E)-4-cloro-6-metil-2-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-pirimidina;  
15 (E)-4-cloro-6-metil-2-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-pirimidina;  
(E)-2-[2-(3-benciloxi-fenil)-vinil]-4-cloro-6-metil-pirimidina;  
éster metflico del ácido (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzoico;  
éster metflico del ácido (E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzoico;  
20 (E)-4-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina;  
(E)-4-cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina;  
25 (E)-4-cloro-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina;  
(E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-4-metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida;  
30 (E)-4-cloro-2-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina;  
(E)-4-metil-2-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;  
4-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina.

Los compuestos de fórmula I descritos anteriormente para su uso como sustancias activas terapéuticamente también son objeto de la invención.

También son objeto de la invención los compuestos descritos anteriormente para la producción de medicamentos para la prevención y terapia de enfermedades que están causadas por trastornos asociados con el receptor de NPY, particularmente para la producción de medicamentos para la prevención y terapia de artritis, diabetes y particularmente trastornos alimentarios y obesidad.

De este modo son objeto de la invención las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I descritas anteriormente y un vehículo terapéuticamente inerte.

Otro objeto de la invención es la composición farmacéutica anterior que comprende además una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa. Un inhibidor de lipasa preferido es orlistat.

Un objeto de la invención es también el uso de compuestos descritos anteriormente para la producción de medicamentos, particularmente para el tratamiento y prevención de artritis, diabetes y particularmente trastornos alimentarios y obesidad.

Otro objeto de la invención comprende compuestos que están elaborados de acuerdo con uno de los procesos descritos.

Los compuestos de la invención pueden obtenerse en un método para el tratamiento de obesidad en un humano en necesidad de dicho tratamiento que comprende la administración a un humano de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de lipasa, particularmente se prefiere, en donde el inhibidor de lipasa es orlistat. En el método mencionado la administración es simultanea, separada o secuencial.

Otra realización preferida de la presente invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y prevención de obesidad en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa, particularmente se prefiere, en donde el inhibidor de lipasas sea orlistat.

# ES 2 271 100 T3

## *Procedimientos del ensayo*

### *Clonación de cDNAs del receptor NPY5 de ratón*

5 El cDNA de longitud completa que codifica el receptor NPY5 (mNPY5) en ratones se amplificó a partir de cDNA de cerebro de ratón usando cebadores específicos, diseñados basándose en la secuencia publicada, y DNA-Polimerasa Pfu (Stratagene). El producto de la amplificación se subclonó en vectores de expresión de mamíferos pcDNA3 usando los enzimas de restricción Eco RI y XhoI. Los clones positivos se secuenciaron y un clon que codificaba la secuencia publicada se seleccionó para la generación de clones de células estables.

10

### *Transfección estable*

15 Las células 293 (HEK293) de riñón embrionario humano se transfecaron con 10 mg de DNA mNPY5 usando el reactivo lipofectamina (Gibco BRL) siguiendo las instrucciones del fabricante. Dos días después de la transfección, se inició la selección de genetina (1 mg/ml) y se aislaron varios clones estables. Además se usó un clon para la caracterización farmacológica.

15

### *Unión competitiva de radioligando*

20 Las células 293 (HEK293) de riñón embrionario humano, que expresan el receptor NPY5 (mNPY5) murino recombinante se lisaron mediante tres ciclos de congelación/descongelación en tampón Tris hipotónico (5 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 1 mM), se homogeneizó y centrifugó a 72.000 x g durante 15 min. El sedimento se lavó dos veces con tampón Tris 75 mM, pH 7,4, que contenía MgCl<sub>2</sub> 25 mM y sacarosa 250 mM, fenilmetilsulfonilfluoruro 0,1 mM y 1,10-fenantrolina 0,1 mM, se resuspendieron en el mismo tampón y se guardaron en alícuotas a -80°C. Las proteínas se determinaron de acuerdo con el método de Lowry usando albúmina de suero bovino (BSA) como estándar.

25

30 Los ensayos de unión competitiva de radioligando se realizaron en 250 µl de tampón Herpes 25 mM (pH 7,4, CaCl<sub>2</sub> 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, albúmina de suero bovino 1%, y NaN<sub>3</sub> 0,01% que contenía 5 mg de proteína, péptido YY(PYY) marcado [<sup>125</sup>I] 100 pM y DMSO 10 µL que contenía cantidades crecientes de compuestos del ensayo sin marcar. Tras la incubación durante 1 h a 22°C, el ligando libre y el enlazado se separaron por filtración a través de filtros de fibra de vidrio. No se evaluó unión específica en presencia de PYY 1 µM sin marcar. La unión específica se define como la diferencia entre la unión total y la unión no específica. Los valores IC<sub>50</sub> se definieron como la concentración de antagonista que desplaza el 50% de la unión de neuropéptido marcado [<sup>125</sup>I]. Éste se determinó por análisis de regresión lineal tras la transformación logarítmica de los datos de unión.

35

35 Los resultados obtenidos en el ensayo realizado usando compuestos representativos de la invención como compuestos de ensayo se muestran en la siguiente tabla:

40

45

Compuesto	IC <sub>50</sub>
20	18 nM
43	30 nM

50 Los compuestos preferidos tal como se describen anteriormente tienen valores IC<sub>50</sub> por debajo de 1000 nM; más preferidos son los compuestos con valores IC<sub>50</sub> por debajo de 100 nM, particularmente por debajo de 10 nM. Los compuestos más preferidos tienen valores IC<sub>50</sub> por debajo de 1 nM. Estos resultados se han obtenido a través del ensayo realizado.

55

60

65

Los compuestos de fórmula I y sus ésteres y sales utilizables farmacéuticamente se pueden usar como medicamentos (por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar internamente, tal como oralmente (por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasalmente (por ejemplo en la forma de espray nasal) o rectalmente (por ejemplo en forma de supositorios). No obstante, la administración también se puede efectuar parenteralmente, tal como de forma intramuscular o intravenosa (por ejemplo en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de fórmula I y sus ésteres y sales utilizables farmacéuticamente se pueden procesar con adyuvantes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. También se puede usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido estearico o sus sales etc., por ejemplo, como adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina duras.

Los adyuvantes apropiados para las cápsulas de gelatina blandas, son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semi-sólidas y polioles líquidas, etc.

## ES 2 271 100 T3

Los adyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

5 Los adyuvantes adecuados para soluciones injectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-sólidos o líquidos, etc.

10 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener aún otras sustancias terapéuticamente apreciadas.

15 De acuerdo con la invención los compuestos de fórmula I y sus ésteres y sales utilizables farmacéuticamente se pueden usar para la prevención y tratamiento de artritis, diabetes, y particularmente trastornos alimentarios y obesidad. La dosis puede variar en unos amplios límites y podrá, por supuesto, ser ajustada a los requerimientos individuales de cada caso en particular. En general, en el caso de la administración oral la dosis diaria que debería ser apropiada es desde alrededor de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferiblemente desde alrededor de 0,5 mg a 4 mg por kg  
20 de peso corporal (por ejemplo alrededor de 300 mg por persona), dividida en preferiblemente 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. Podrá, no obstante, claramente ser superado el límite superior citado anteriormente cuando se muestre que es lo indicado.

Esta invención se ilustra a continuación con Ejemplos, que no tienen carácter limitante.

### Ejemplos

La preparación de los compuestos de los ejemplos 1-11 se puede realizar tal como sigue:

30 Procedimiento general para la condensación de 2,4-dimetil-6-[dialquilamino]-pirimidinas con aldehídos aromáticos

Una mezcla de derivados de pirimidina (1 mmol) y el aldehído aromático (1,0-1,5 mmol) se calentó a reflujo en anhídrido propiónico (0,4 ml) hasta que el aldehído reaccionó completamente (2-8 h). Tras enfriar, la solución se diluyó con éter, se lavó con una solución 2 M acuosa de NaOH y salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), y se evaporó. Los regioisómeros se aislaron por cromatografía  $SiO_2$  usando un gradiente de ciclohexano-éter.

Del mismo modo se prepararon:

#### Ejemplos 1 y 2

40 siguiendo la reacción de 2,4-dimetil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (*J.Org.Chem.* 1987, 52, 1017; 200 mg, 1,13 mmol) con 3-trifluorometilbenzaldehído (196 mg, 1,13 mmol):

45 (E)-2-Metil-4-pirrolidin-1-il-6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidina (59 mg, 16%) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 334,2 ( $M+1$  calculado para  $C_{18}H_{18}F_3N_3$ : 334).

(E)-4-metil-6-pirrolidin-1-il-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidina (33 mg, 9%) en forma de sólido de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 334,3 ( $M+1$  calculado para  $C_{18}H_{18}F_3N_3$ : 334).

#### Ejemplos 3 y 4

Siguiendo la reacción de 2,4-dimetil-6-piperidin-1-il-pirimidina (*J.Org.Chem.* 1987, 52, 1017; 221 mg, 1,15 mmol) con 3-trifluorometilbenzaldehído (231 mg, 1,33 mmol):

55 (E)-2-Metil-4-piperidin-1-il-6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidina (147 mg, 37%) en forma de aceite de color amarillo pálido. Espectro de masas ISP, m/e: 348,4 ( $M+1$  calculado para  $C_{19}H_{20}F_3N_3$ : 348).

(E)-4-metil-6-piperidin-1-il-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidina (33 mg, 8%) en forma de aceite de color amarillo pálido. Espectro de masas ISP, m/e: 348,4 ( $M+1$  calculado para  $C_{19}H_{20}F_3N_3$ : 348).

#### Ejemplo 5 y 6

60 Siguiendo la reacción de 4-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-morfolina (*J.Org.Chem.* 1987, 52, 1017; 200 mg, 1,03 mmol) y 3-trifluorometilbenzaldehído (270 mg, 1,55 mmol): (E)-4-{2-metil-6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidin-4-il}-morfolina (58 mg, 16%) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 350,3 ( $M+1$  calculado para  $C_{18}H_{18}F_3N_3O$ : 350).

## ES 2 271 100 T3

(E)-4-{6-metil-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidin-4-il}-morpholina (54 mg, 15%), en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 350,3 (M+1 calculado para  $C_{18}H_{18}F_3N_3O$ : 350).

### Ejemplo 7 y 8

a) Siguiendo la reacción de 2-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (200 mg, 0,836 mmol) con 3-trifluorometilbenzaldehído (167 mg, 0,961 mmol): (E)-2-[2-Metil-6-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (132 mg, 40%) en forma de aceite de color amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 396,3 (M+1 calculado para  $C_{23}H_{20}F_3N_3$ : 396).

(E)-2-[6-metil-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidin-4-il]-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (58 mg, 18%) en forma de aceite de color amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 396,3 (M+1 calculado para  $C_{23}H_{20}F_3N_3$ : 396).

### Preparación del material de partida

b) Una mezcla de 4-cloro-2,6-dimetilpirimidina (*Chem.Ber.* 1902, 35,1575; 1,24 g, 8,70 mmol) y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (3,47 g, 26,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El sólido formado entonces se disolvió en tolueno (15 ml) y tampón fosfato potasio acuoso 1 M (pH 6,85, 15 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ( $MgSO_4$ ), y se evaporó. La recristalización en hexano (150 ml) proporcionó 2-(2,6-dimetil-pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (1,71 g, 82%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas EI, m/e: 239,1 (M calculado para  $C_{15}H_{17}N_3$ : 239).

### Ejemplo 9

Siguiendo la reacción de 2,4-dimetil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (*J.Org.Chem.* 1987, 52, 1017; 200 mg, 1,13 mmol) con 3-nitrobenzaldehído (196 mg, 1,30 mmol): (E)-2-Metil-4-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (41 mg, 12%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 310,1 (M calculado para  $C_{17}H_{18}N_4O_2$ : 310).

### Ejemplo 10 y 11

Siguiendo la reacción de 2,4-dimetil-6-piperidin-1-il-pirimidina (*J.Org.Chem.* 1987, 52, 1017; 200 mg, 1,05 mmol) y 3-nitrobenzaldehído (182 mg, 1,20 mmol):

(E)-2-Metil-4-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-piperidin-1-il-pirimidina (30 mg, 9%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 325,4 (M+1 calculado para  $C_{23}H_{20}F_3N_3$ : 325).

(E)-4-metil-2-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-piperidin-1-il-pirimidina (22 mg, 6%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 325,4 (M+1 calculado para  $C_{23}H_{20}F_3N_3$ : 325).

### Ejemplo 12

a) Una mezcla de 66 mg (0,25 mmol) de (E) 4-cloro-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina y 0,89 g (12,5 mmol) de pirrolidina se calentó a 60°C durante 1,5 h trascurrido dicho tiempo la reacción se completó de acuerdo con el análisis TLC ( $CH_2Cl_2/EtOAc$ : 4/1).

El exceso de pirrolidina se eliminó al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice mediante cromatografía en columna (elución con  $CH_2Cl_2/EtOAc$ : 4/1). Las fracciones purificadas se combinaron, se evacuaron al vacío, el residuo sólido se trituró con éter y se filtró por succión para dar (E)-2-[2-(3-Cloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (61 mg, 80%) en forma de sólido cristalino de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 300,3 (M+1 calculado para  $C_{17}H_{18}ClN_3$ : 300).

### Preparación del material de partida

b) 1,24 g (10 mmol) de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina en anhídrido acético (2,8 ml) se trajeron a temperatura ambiente con 1,41 g (10 mmol) de 3-clorobenzaldehído y la mezcla se calentó durante 5 horas a 145°C hasta que se completó la reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sólido cristalino que se ha formado se filtró por succión y se lavó con éter dietílico para dar 1,92 g (78%) de (E)-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol deseado en forma de cristales de color blanco apagado. Espectro de masas EI m/e: 246,1 (M calculado para  $C_{13}H_{11}ClN_2O$ : 246).

c) 0,246 g (1 mmol) de (E)-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol se trajeron con 1,83 ml (20 mmol) de  $POCl_3$  y a continuación se calentó a 130°C durante 4,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y el residuo se partió entre  $EtOAc$ , agua y  $KHCO_3$  saturado. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice con  $CH_2Cl_2/hexano$  (3:2) en forma de eluyente. La combinación de las fracciones purificadas y la concentración al vacío dio 188 mg (71%) de (E)-4-cloro-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina deseada en forma de sólido de color blanco. Espectro de masas EI, m/e: 264 (M calculado para  $C_{13}H_{10}Cl_2N_2$ : 264)

# ES 2 271 100 T3

## Ejemplo 13

5 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-6-metil-2-(2-tiofen-2-il-vinil)-pirimidina (71 mg, 0,3 mmol) y pirrolidina (1,24 ml, 15 mmol) se obtuvo (E)-4-metil-6-pirrolidin-1-il-2-(2-tiofen-2-il-vinil)-pirimidina (55 mg, 66,7%) en forma de sólido cristalino de color blanco apagado. Espectro de masas EI, m/e: 271 (M calculado para C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S: 271).

### Preparación del material de partida

10 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,24 g, 10 mmol) y 2-tifenocarbono-xal-dehído (1,12 g, 10 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-6-metil-2-(2-tiofen-2-il-vinil)-pirimidin-4-ol (0,51 g, 23%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 218,1 (M calculado para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS: 218).

15 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-6-metil-2-(2-tiofen-2-il-vinil)-pirimidin-4-ol (0,38 g, 1,74 mmol) en POCl<sub>3</sub> (3,19 ml, 34,8 mmol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-6-metil-2-(2-tiofen-2-il-vinil)-pirimidina (0,236 g, 57%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas EI, m/e: 236 (M calculado para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>S: 236).

## Ejemplo 14

20 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (78 mg, 0,3 mmol) y pirrolidina (1,24 ml, 15 mmol) se obtuvo (E)-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (58 mg, 66,7%) en forma de sólido cristalino de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 296,4 (M+1 calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O: 296).

### Preparación del material de partida

25 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,24 g, 10 mmol) y 4-metoxibenzaldehído (1,36 g, 10 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (0,304 g, 12,5%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 242,1 (M calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 242).

30 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (0,3 g, 1,24 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2,27 ml, 24,76 mmol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-2-[2-(4-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (0,306 g, 94%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas EI, m/e: 260,1 (M calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O: 260).

## Ejemplo 15

40 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (87,2 mg, 0,3 mmol) y pirrolidina (1,24 ml, 15 mmol) se obtuvo (E)-2-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (58 mg, 60%) en forma de sólido cristalino de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 326,4 (M+1 calculado para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 326).

### Preparación del material de partida

45 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,86 g, 15 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (2,7 g, 15 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-2-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (0,864 g, 21%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 272,1 (M calculado para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 272).

50 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-2-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (0,33 g, 1,22 mmol) en POCl<sub>3</sub> (2,24 ml, 24,5 mmol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo 4-cloro-2-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (0,21 g, 60%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas EI, m/e: 290 (M calculado para C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 290).

## Ejemplo 16

60 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (102 mg, 0,4 mmol) y pirrolidina (1,65 ml, 20 mmol) se obtuvo (E)-4-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (98 mg, 85%) en forma de sólido cristalino de color amarillo pálido. Espectro de masas ISP, m/e: 291,3 (M+1 calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>: 291).

### Preparación del material de partida

65 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,24 g, 10 mmol) y 4-cianobenzaldehído (1,31 g, 10 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-4-[2-(4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo

## ES 2 271 100 T3

(2,13 g, 90%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas EI, m/e: 237,1 (M calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 237).

- c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-4-[2-(4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (0,71 g, 5 mmol) en POCl<sub>3</sub> (5,49 ml, 60 mmol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (0,59 g, 76%) en forma de sólido de color rosa. Espectro de masas EI, m/e: 255 (M calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>: 255).

### Ejemplo 17

- a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (74,9 mg, 0,25 mmol) y pirrolidina (1,03 ml, 12,5 mmol) se obtuvo (E)-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (55 mg, 60%) en forma de sólido cristalino de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 334,2 (M+1 calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 334).

### Preparación del material de partida

- b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,24 g, 10 mmol) y 3,4-diclorobenzaldehído (1,75 g, 10 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (1,96 g, 70%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masa EI, m/e: 280 (M calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 280).

- c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (0,56 g, 2 mmol) en POCl<sub>3</sub> (3,66 ml, 40 mmol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-2-[2-(3,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (0,345 g, 58%) en forma de sólido de color rosa. Espectro de masas EI, m/e: 298 (M calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: 298).

### Ejemplo 18

- a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de 4-cloro-2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (60 mg, 0,2 mmol) y pirrolidina (0,83 ml, 10 mmol) se obtuvo 2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (48 mg, 70%) en forma de sólido cristalino de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 334,2 (M+1 calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 334).

### Preparación del material de partida

- b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,24 g, 10 mmol) y 2,4-diclorobenzaldehído (1,75 g, 10 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (2,08 g, 74%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas EI, m/e: 280 (M calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O: 280).

- c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (0,5 g, 1,78 mmol) en POCl<sub>3</sub> (3,26 ml, 35,6 mmol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (0,491 g, 92%) en forma de sólido de color rosa. Espectro de masas EI, m/e: 298 (M calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>2</sub>: 298).

### Ejemplo 19

- En analogía al ejemplo 12 a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (60 mg, 0,2 mmol), producto del ejemplo 18c), y ciclopropilamina (0,7 ml, 10 mmol) se obtuvo (E)-ciclopropil-{2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-il}-amina (40 mg, 60%) en forma de sólido cristalino de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 320,3 (M+1 calculado para C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 320).

### Ejemplo 20

- a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (100 mg, 0,39 mmol) y pirrolidina (2 ml, 24 mmol) se obtuvo (E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (81 mg, 72%) en forma de sólido cristalino. Espectro de masas ISP, m/e: 291,3 (M+1 calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>: 291).

### Preparación del material de partida

- b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,1 g, 8,86 mmol) y 3-cianobenzaldehído (1,16 g, 8,86 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-3-[2-(4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (1,56 g, 74%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 237 (M calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O: 237).

## ES 2 271 100 T3

c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-3-[2-(4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (1 g, 4,21 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (7,7 ml, 84,3 mmol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (1,07 g, 99%) en forma de sólido de color naranja. Espectro de masas EI, m/e: 255 (M calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ : 255).

5

### Ejemplo 21

En analogía al ejemplo 12 a partir de (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (100 mg, 0,39 mmol), producto del ejemplo 20c), y ciclopripilamina (2 ml, 28,6 mmol) se obtuvo (E)-3-[2-(4-ciclopripilamino-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (86 mg, 80%) en forma de sólido amorfo de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 277,3 (M+1 calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4$ : 277).

### Ejemplo 22

15 En analogía al ejemplo 12 a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (50 mg, 0,19 mmol), producto del ejemplo 12c), y ciclopripilamina (2 ml, 28,6 mmol) se obtuvo (E)-{2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-il}-ciclopripilamina (35 mg, 63%) en forma de sólido amorfo de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 286,2 (M+1 calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$ : 286).

### Ejemplo 23

20 En analogía al ejemplo 12 a partir de (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (100 mg, 0,39 mmol), producto del ejemplo 20c), y aminometil-ciclopropano (2 ml, 23,3 mmol) se obtuvo bajo reconfiguración con aminometilciclopripilo (E)-3-{2-[4-(3-metil-azetidin-1-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-vinil}-benzonitrilo (80 mg, 72%) en forma de sólido amorfo de color blanco pálido. Espectro de masas ISP, m/e: 291,3 (M+1 calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4$ : 291).

### Ejemplo 24

30 En analogía al ejemplo 12 a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (50 mg, 0,19 mmol), producto del ejemplo 12c), y aminometil-ciclopropano (2 ml, 23,3 mmol) se obtuvo bajo reconfiguración con amino-metilciclopripilo (E)-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-(3-metil-azetidin-1-il)-pirimidina (37 mg, 63%) en forma de sólido amorfo de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 300,2 (M+1 calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3$ : 300).

### Ejemplo 25

35 En analogía al ejemplo 12 a partir de (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (100 mg, 0,39 mmol), producto del ejemplo 20c), y 3-hidroxi-pirrolidina (2 ml, 21,3 mmol) se obtuvo (E)-3-{2-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-vinil}-benzonitrilo (86 mg, 96%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas ISP, m/e: 307,3 (M+1 calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ : 307).

### Ejemplo 26

40 En analogía al ejemplo 12 a partir de (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (100 mg, 0,39 mmol), producto del ejemplo 20 c), y butilamina (2 ml, 21,3 mmol) se obtuvo (E)-3-[2-(4-butilamino-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (82 mg, 72%) en forma de sólido amorfo de color blanco pálido. Espectro de masas ISP, m/e: 293,3 (M+1 calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4$ : 293).

### Ejemplo 27

45 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(4-dimetilamino-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (100 mg, 0,37 mmol) y pirrolidina (2 ml, 24 mmol) se obtuvo (E)-dimetil-{4-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-fenil}-amina (19 mg, 16,8%) en forma de sólido amorfo de color amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 309,2 (M+1 calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_4$ : 309).

### 50 Preparación del material de partida

b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,5 g, 12 mmol) y 4-dimetilamino-benzaldehído (1,8 g, 12 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-2-[2-(4-dimetilamino-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (3,1 g) en forma de aceite de color negro que se usó en la próxima reacción sin necesidad de purificación.

55 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando 2-[2-(4-dimetilamino-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (2 g, 7,8 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (14,3 ml, 157 mmol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-2-[2-(4-dimetilamino-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (0,38 g, 18,5%) en forma de aceite oscuro. Espectro de masas EI, m/e: 273 (M calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}_3$ : 273).

## ES 2 271 100 T3

### Ejemplo 28

- 5 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-4-cloro-6-metil-pirimidina (60 mg, 0,22 mmol) y pirrolidina (2 ml, 24 mmol) se obtuvo (E)-2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (55 mg, 81%) en forma de sólido amorfó de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 310,2 (M+1 calculado para  $C_{18}H_{19}N_3O_2$ : 310).

#### *Preparación del material de partida*

- 10 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,5 g, 12 mmol) y piperonal (1,8 g, 12 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-6-metil-pirimidin-4-ol (0,76 g, 24,5%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 256 (M calculado para  $C_{14}H_{14}N_2O_3$ : 256).
- 15 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-6-metil-pirimidin-4-ol (0,5 g, 1,95 mmol) en  $POCl_3$  (3,5 ml, 39 mmol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-2-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-vinil)-4-cloro-6-metil-pirimidina (0,48 g, 90%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 275,2 (M+1 calculado para  $C_{14}H_{11}Cl_2N_2$ : 275).

### Ejemplo 29

- 20 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (60 mg, 0,22 mmol) y pirrolidina (2 ml, 24 mmol) se obtuvo (E)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (60 mg, 97%) en forma de sólido amorfó de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 296,3 (M+1 calculado para  $C_{18}H_{21}N_3O$ : 296).

#### *Preparación del material de partida*

- 25 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,5 g, 12 mmol) y 3-metoxibenzaldehído (1,6 g, 12 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (0,84 g, 29%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 242 (M calculado para  $C_{14}H_{14}N_2O_2$ : 242).
- c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (0,6 g, 2,48 mmol) en  $POCl_3$  (4,6 ml, 29,5 mmol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (0,53 g, 82%) en forma de sólido de color naranja. Espectro de masas ISP, m/e: 261,2 (M+1 calculado para  $C_{14}H_{13}ClN_2O$ : 261).

### Ejemplo 30

- 40 En analogía al ejemplo 12 a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (60 mg, 0,23 mmol), producto del ejemplo 29c), y (S)-3-etoxi-pirrolidina (132 mg, 1,1 mmol) - preparación de acuerdo con Tetrahedron Lett. 1995, 2745 - se obtuvo (E),(S)-4-(3-etoxi-pirrolidin-1-il)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (71 mg, 91%) en forma de sólido amorfó de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 340,3 (M+1 calculado para  $C_{20}H_{25}N_3O_2$ : 340).

### Ejemplo 31

- 45 A una solución de (E)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (100 mg, 0,34 mmol), producto del ejemplo 29, en  $CH_2Cl_2$  se añadió gota a gota y bajo agitación a 0°C una solución 1M de  $BBr_3$  en  $CH_2Cl_2$  (0,51 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C transcurrido este tiempo la reacción se completó de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla se puso en hielo y el producto se extrajo en  $CH_2Cl_2$ . La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  y se concentró al vacío. El sólido cristalino que se formó se filtró mediante succión y se secó al vacío para dar (E)-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (45 mg, 47,2 %) en forma de sólido de color gris pálido. Espectro de masas ISP, m/e: 282,2 (M+1 calculado para  $C_{17}H_{19}N_3O$ : 282).

### Ejemplo 32

- 55 En analogía al ejemplo 12 a partir de (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (60 mg, 0,23 mmol) producto del ejemplo 20c), y etilendiamina se obtuvo (E)-3-[2-[4-(2-amino-ethylamino)-6-metil-pirimidin-2-il]-vinil]-benzonitrilo (36 mg, 55 %) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 280,2 (M+1 calculado para  $C_{16}H_{17}N_5$ : 280).

### Ejemplo 33

- 60 En analogía al ejemplo 12 a partir de (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo (60 mg, 0,24 mmol), producto del ejemplo 20c), y (S)-3-etoxi-pirrolidina (135 mg, 1,2 mmol) se obtuvo (E),(S)-3-[2-[4-(3-etoxi-pirrolidin-1-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-vinil]-benzonitrilo (79 mg, 100%) en forma de espuma de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 335,3 (M+1 calculado para  $C_{20}H_{22}N_4O$ : 335).

## ES 2 271 100 T3

### Ejemplo 34

Una mezcla de 100 mg (0,34 mmol) de (E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo, 448 mg (6,9 mmol) de NaN<sub>3</sub> y 368 mg (6,9 mmol) de NH<sub>4</sub>Cl en 10 ml de DMF se calentó a 70°C durante 20 h hasta que

- 5 la reacción se completó de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y entonces se particionó entre HCl 1N y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo varias veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El combinado de fases orgánicas se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El sólido cristalino que se formó y se filtró por succión y se secó al vacío para dar ((E)-4-metil-6-pirrolidin-1-il-2-[2-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-vinil]-pirimidina (20 mg, 17,4 %) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 334,3 (M+1 calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>: 334).

### Ejemplo 35

- 15 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-6-metil-2-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-vinil]-pirimidina (300 mg, 0,22 mmol) y pirrolidina (2 ml, 24 mmol) se obtuvo (E)-4-metil-2-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (330 mg, 98%) en forma de sólido amorfo de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 312,2 (M+1 calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>S: 312).

#### Preparación del material de partida

- 20 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroipirimidina (2 g, 16,1 mmol) y 4-metilmercaptopbenzaldehído (2,45 g, 16,1 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-6-metil-2-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-vinil]-pirimidin-4-ol (3,27 g, 78%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 258,1 (M calculado para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>OS: 258).

- 25 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-6-metil-2-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-vinil]-pirimidin-4-ol (2 g, 7,74 mmol) en POCl<sub>3</sub> (14 ml, 0,15 mol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-6-metil-2-[2-(4-metilsulfanil-fenil)-vinil]-pirimidina (1,99 g, 93%) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas EI, m/e: 276,1 (M calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>S: 276).

### Ejemplo 36

- 30 A una solución de 150 mg (0,48 mmol) de (E)-4-cloro-6-metil-2-[2-(4-metil-sulfanil-fenil)-vinil]-pirimidina, producto del ejemplo 35, en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadieron a 0°C 356 mg (1,44 mmol) de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h hasta que se completó la reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla de reacción se particionó entre KHCO<sub>3</sub> acuoso frío y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El combinado de fases orgánicas se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (gríngente: 2%-30%) como eluyente. La combinación de las fracciones purificadas y la concentración al vacío dio 2-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina deseada en forma de mezcla (E/Z)-(1/1) en forma amorfa de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 344,3 (M+1 calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>OS: 344).

### Ejemplo 37

- 45 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-6-metil-2-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-pirimidina (100 mg, 0,4 mmol) y pirrolidina (1,65 ml, 20 mmol) se obtuvo (E)-2-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (110 mg, 98%) en forma de sólido amorfo de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 284,2 (M+1 calculado para C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>: 284).

#### Preparación del material de partida

- 50 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,24 g, 10 mmol) y 3-fluorobenzaldehído (1,24 g, 10 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-6-metil-2-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-pirimidin-4-ol (1,22 g, 53%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas EI, m/e: 230,1 (M calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O: 230).

- 55 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-6-metil-2-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-pirimidin-4-ol 1 (1,12 g, 4,86 mmol) en POCl<sub>3</sub> (9 ml, 0,1 mol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-6-metil-2-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-pirimidina (1 g, 86%) en forma de sólido de color blanco. Espectro de masas EI, m/e: 248 (M calculado para C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>2</sub>: 248).

### Ejemplo 38

- 60 En analogía al ejemplo 12 a partir de (E)-4-cloro-6-metil-2-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-pirimidina (100 mg, 0,4 mmol), producto del ejemplo 37c), y (S)-3-etoxy-pirrolidina (230 mg, 2 mmol) en dioxano (2 ml) se obtuvo (E),(S)-4-(3-etoxy-pirrolidin-1-il)-2-[2-(3-fluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (90 mg, 70%) en forma de líquido incoloro. Espectro de masas ISP, m/e: 328,3 (M+1 calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O: 328).

## ES 2 271 100 T3

### Ejemplo 39

- 5 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-2-[2-(3-benciloxi-fenil)-vinil]-4-cloro-6-metil-pirimidina (500 mg, 1,5 mmol) y pirrolidina (2 ml, 25 mmol) se obtuvo ((E)-2-[2-(3-benciloxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (250 mg, 46%) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 372,3 (M+1 calculado para  $C_{24}H_{25}N_3O$ : 372).

#### Preparación del material de partida

- 10 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (2 g, 16,1 mmol) y 3-benciloxibenzaldehído (3,42 g, 16,1 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-2-[2-(3-benciloxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (2,8 g, 54%) en forma de sólido de color blanco. Espectro de masas EI, m/e: 318 (M calculado para  $C_{20}H_{18}N_2O_2$ : 318).
- 15 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-2-[2-(3-benciloxi-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (1,5 g, 4,7 mmol) en  $POCl_3$  (8,65 ml, 0,094 mol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-2-[2-(3-benciloxi-fenil)-vinil]-4-cloro-6-metil-pirimidina (1 g, 86%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas EI, m/e: 336 (M calculado para  $C_{20}H_{17}ClN_2O$ : 336).

### Ejemplo 40

- 20 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de éster metílico del ácido (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzoico (120 mg, 0,42 mmol) y pirrolidina (60 mg, 0,83 mmol) se obtuvo el éster metílico del ácido (E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzoico (120 mg, 92%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas ISP, m/e: 324,4 (M+1 calculado para  $C_{19}H_{21}N_3O_2$ : 324).

#### Preparación del material de partida

- 25 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,86 g, 15 mmol) y 3-metoxicarbonilbenzaldehído (2,46 g, 15 mmol) en anhídrido acético se obtuvo el éster metílico del ácido (E)-3-[2-(4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzoico (3,16 g, 78%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas ISN, m/e: 269,3 (M-H calculado para  $C_{15}H_{14}N_2O_3$ : 269).
- 30 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando el éster metílico del ácido (E)-3-[2-(4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzoico (2 g, 7,4 mmol) en  $POCl_3$  (13,6 ml, 0,15 mol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo el éster metílico del ácido (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-benzoico (0,97 g, 45%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas EI, m/e: 288,1 (M calculado para  $C_{15}H_{13}ClN_2O_2$ : 288).

### Ejemplo 41

- 40 Una solución de 60 mg de éster metílico del ácido (E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzoico, producto del ejemplo 40, en MeOH/THF (cada 2 ml) se trató a temperatura ambiente con 41 mg (0,37 mmol) de  $CaCl_2$  seguido de 28 mg (0,74 mmol) de  $NaBH_4$  y entonces se agitó durante 18 h a temperatura ambiente hasta que se completó al reacción de acuerdo con el análisis TLC. La mezcla de reacción se partió entre HCl acuoso diluido y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó con  $Na_2SO_4$  y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna corta de gel de sílice con  $CH_2Cl_2/MeOH$  (95/%) como eluyente. La combinación de las fracciones purificadas y la concentración al vacío dio 10 mg (18%) de (E){3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-fenil}-metanol deseado en forma de sólido de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 296,4 (M+1 calculado para  $C_{18}H_{21}ClN_3O$ : 296).

### Ejemplo 42

- 50 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (106 mg, 0,4 mmol) y pirrolidina (1,65 ml, 20 mmol) se obtuvo (E)-2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (60 mg, 37%) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 302,3 (M+1 calculado para  $C_{17}H_{17}F_2N_3$ : 302)

#### Preparación del material de partida

- 55 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,24 g, 10 mmol) y 3,4-difluorobenzaldehído (1,03 ml, 10 mmol) en anhídrido acético se obtuvo 2-[2-(3,4-difluorofluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (1,54 g, 62%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 248 (M calculado para  $C_{13}H_{10}F_2N_2O_2$ : 248).
- 60 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando el 2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol obtenido (1,54 g, 6,2 mmol) en  $POCl_3$  (11,83 ml, 0,12 mol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (1,1 g, 66,5%) en forma de sólido de color amarillo pálido. Espectro de masas EI, m/e: 266 (M calculado para  $C_{15}H_9F_2N_2Cl$ : 266).

## ES 2 271 100 T3

### Ejemplo 43

5 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (106 mg, 0,4 mmol) y pirrolidina (1,65 ml, 20 mmol) se obtuvo (E)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (60 mg, 37%) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 302,2 (M+1 calculado para  $C_{17}H_{17}F_2N_3$ : 302).

#### *Preparación del material de partida*

10 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,24 g, 10 mmol) y 2,4-difluorobenzaldehído (1,03 ml, 10 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-2-[2-(2,4-difluorofluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (1,48 g, 60%) en forma de sólido de color blanco. Espectro de masas EI, m/e: 248 (M calculado para  $C_{13}H_{10}F_2N_2O_2$ : 248).

15 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-2-[2-(2,4-difluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (1,48 g, 6 mmol) en  $POCl_3$  (10,96 ml, 0,12 mol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (1 g, 63%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 266,1 (M calculado para  $C_{13}H_9ClFN_2$ : 266).

### Ejemplo 44

20 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (80 mg, 0,3 mmol) y pirrolidina (1,24 ml, 15 mmol) se obtuvo (E)-2-[2-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (21 mg, 22%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 318,2 (M+1 calculado para  $C_{17}H_{17}ClFN_3$ : 318).

#### *Preparación del material de partida*

30 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,24 g, 10 mmol) y 3-cloro-4-fluorobenzaldehído (1,58 g, 10 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-2-[2-(3-cloro-4-fluorofluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (2 g, 75%) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas EI, m/e: 264 (M calculado para  $C_{13}H_{10}ClFN_2O$ : 25 264).

35 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-2-[2-(3-cloro-4-fluorofluoro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (1,85 g, 7 mmol) en  $POCl_3$  (12,83 ml, 0,14 mol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-2-[2-(3-cloro-4-fluorofenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (1,65 g, 83%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 282 (M+1 calculado para  $C_{13}H_9Cl_2FN_2$ : 282).

### Ejemplo 45

40 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-4-metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (147 mg, 0,4 mmol) y pirrolidina (1,65 ml, 20 mmol) se obtuvo (E)-4-metoxi-N,N-dimetil-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-bencenosulfonamida (142 mg, 88%) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas ISP, m/e: 403,5 (M+1 calculado para  $C_{20}H_{26}N_4O_3S$ : 403).

#### *Preparación del material de partida*

50 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,02 g, 8,2 mmol) y 3-formil-4-metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (2 g, 8,2 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-3-[2-(4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-4-metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (2 g, 69%) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas EI, m/e: 349 (M calculado para  $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ : 349).

55 c) En analogía al ejemplo 12c), mediante (E)-3-(2-(4-hidroxi-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-4-metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (2g, 5,7 mmol) en  $POCl_3$  (10,48 ml, 0,11 mol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo a partir de (E)-3-[2-(4-cloro-6-metil-pirimidin-2-il)-vinil]-4-metoxi-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (1,43 g, 68%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas EI, m/e: 367,1 (M calculado para  $C_{16}H_{18}N_3O_3SCl$ : 367).

### Ejemplo 46

60 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de (E)-4-cloro-2-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (270 mg, 1 mmol) y pirrolidina (4,34 ml, 52 mmol) se obtuvo (E)-4-metil-2-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (240 mg, 73,65%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 311,2 (M+1 calculado para  $C_{17}H_{18}N_4O_2$ : 311).

# ES 2 271 100 T3

## Preparación del material de partida

5 b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (1,24 g, 10 mmol) y 3-nitro-benzaldehído (1,5 g, 10 mmol) en anhídrido acético se obtuvo (E)-2-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (2,1 g, 84%) en forma de sólido de color blanco apagado.

10 c) En analogía al ejemplo 12c), calentando (E)-2-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (1,28 g, 5 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (9,16 ml, 0,1 mol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo (E)-4-cloro-2-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (0,97 g, 71%) en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas EI, m/e: 275 (M calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 275).

## Ejemplo 47

15 A una suspensión de 480 mg (1,57 mmol) de (E)-4-metil-2-[2-(3-nitro-fenil)-vinil]-6-pirrolidin-1-il-pirimidina en 12 ml de etanol se añadieron a temperatura ambiente 1,41 g (6,28 mmol) de cloruro de estaño dihidrato seguido de adición gota a gota de 1 ml de HCl 36%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, el pH se ajustó a pH 7 y se añadió gota a gota NaOH 3N y entonces se extrajo varias veces con AcOEt. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (10/1) como eluyente. La combinación de las fracciones purificadas y la evacuación al vacío dio 289 mg (65,7%) del (E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-fenilamina deseada en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 281,2 (M+1 calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4$ : 281).

## Ejemplo 48

25 a) En analogía al ejemplo 12a) a partir de 4-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (200 mg, 0,67 mmol) y pirrolidina (237 mg, 3,3 mmol) en isopropanol (2 ml) se obtuvo (E)-2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (193 mg, 86,5%) en forma de sólido de color marrón pálido. Espectro de masas ISP, m/e: 334,2 (M+1 calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3$ : 334).

30 b) Preparación del material de partida

b) En analogía al ejemplo 12b), a partir de 2,4-dimetil-6-hidroxipirimidina (2 g, 16,1 mmol) y 3,5-dicloro-benzaldehído (2,8 g, 16 mmol) en anhídrido acético se obtuvo 2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (4,24 g, 93%) en forma de sólido de color rojo pálido. Espectro de masas ISP, m/e: 281,1 (M+1 calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ : 281).

c) En analogía al ejemplo 12c), calentando 2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidin-4-ol (3 g, 10,6 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (19,6 ml, 0,21 mol) a 130°C durante 4,5 h se obtuvo 4-cloro-2-[2-(3,5-dicloro-fenil)-vinil]-6-metil-pirimidina (2,74 g, 86%) en forma de sólido de color rojo pálido. Espectro de masas EI, m/e: 298,1 (M calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_3\text{N}_2$ : 298).

## Ejemplo 49

a) A una solución en agitación de 100 mg (0,5 mmol) de 2-cloro-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina en 0,5 ml de DMF bajo una atmósfera de argón se añadieron a temperatura ambiente 67 mg (0,25 mmol) de tris-(o-tolil)fosfina, 5,5 mg (0,025 mmol) de acetato de paladio (II), 17 mg (0,2 mmol) de  $\text{NaHCO}_3$  seguido de 263 mg (2,5 mmol) de 2-vinilpiridina. La mezcla se calentó a 130°C durante 48 h, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 1,5 ml de una solución saturada acuosa de NaCl. La mezcla se extrajo 4 veces con 2 ml de EtOAc/Et<sub>2</sub>O (2/1), el combinado de fases orgánicas se lavó con NaCl saturada acuosa, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con hexano/EtOAc como eluyente (gradiente: 1/1 a 1/9). La combinación de las fracciones purificadas y la concentración al vacío dió 26 mg (20%) de (E)-4-metil-2-(2-piridin-2-il-vinil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidina deseada en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 267,3 (M+1 calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4$ : 267).

55 b) Preparación del material de partida

b) 0,815 g (5 mmol) de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina disueltos en 5 ml de isopropanol se trajeron en baño de hielo gota a gota con 0,71 g (10 mmol) de pirrolidina. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y entonces se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$  (4/1) como eluyente para dar 0,72 g (73%) de 2-cloro-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina deseada en forma de sólido de color blanco apagado. Espectro de masas EI, m/e: 197 (M calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{Cl}$ : 197).

## Ejemplo 50

65 En analogía al ejemplo 49, a partir de 2-cloro-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (183 mg, 0,924 mmol), producto del ejemplo 49b), y 4-vinilpiridina (192 mg, 1,83 mmol), con  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  como catalizador,  $\text{P}(\text{tBu})_3$  como ligando de fosfina y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base, se obtuvo (E)-4-metil-2-(2-piridin-4-il-vinil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidina (118 mg, 47%) en forma de sólido de color marrón pálido. Espectro de masas ISP, m/e: 267,3 (M+1 calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4$ : 267).

## ES 2 271 100 T3

### Ejemplo 51

5 a) En analogía al ejemplo 49, a partir de (2-bromo-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-metil-amina (100 mg, 0,39 mmol) y 2-vinilpiridina (204 mg, 1,9 mmol) se obtuvo metil-[2-(2-piridin-2-il-vinil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-amina (63 mg, 57,6%) en forma de sólido amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 282,2 (M+1 calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>: 282).

#### *Preparación del material de partida*

10 b) En analogía al ejemplo 49b), a partir de (2,6-dibromo-pirimidin-4-il)-metil-amina (500 mg, 1,9 mmol) y pirrolidina (266 mg, 3,8 mmol) se obtuvo (2-bromo-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-metil-amina (412 mg, 85,6%) en forma de sólido de color blanco. Espectro de masas ISP, m/e: 257,1 (M+1 calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>BrN<sub>4</sub>: 257).

15 c) El anterior material de partida (2,6-dibromo-pirimidina-4-il)-metil-amina se preparó a partir de 2,4,6-tribromo-pirimidina (JACS, 78, 2136) mediante tratamiento con metilamina en EtOH en forma de sólido de color blanco con un punto de fusión de: 201-202°C.

### Ejemplo 52

20 a) En analogía al ejemplo 49, a partir de (2-bromo-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il)-metil-amina (150 mg, 5,8 mmol), producto del ejemplo 51b), y 4-vinilpiridina (306 mg, 2,9 mmol) se obtuvo metil-[2-(4-piridin-2-il-vinil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-amina (83 mg, 50,5%) en forma de sólido de color amarillo. Espectro de masas ISP, m/e: 282,2 (M+1 calculado para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>: 282).

### Ejemplo A

Un compuesto de fórmula I se puede usar por un método conocido de por sí como ingrediente activo para la elaboración de comprimidos con la siguiente composición:

30	<u>Por comprimido</u>
Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetylcelulosa	<u>20 mg</u> <u>425 mg</u>

### Ejemplo B

Un compuesto de fórmula I se puede usar por un método conocido de por sí como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

45	<u>Por cápsula</u>
Ingrediente activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Esteareato magnésico	<u>0,5 mg</u> <u>220,0 mg</u>

60

65

ES 2 271 100 T3

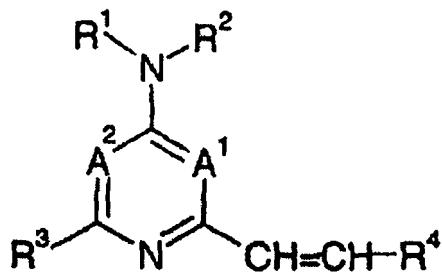
**REIVINDICACIONES**

1. Compuestos de formula I

5

10

15



I

20

en donde

25

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente alquilo, cicloalquilo o aralquilo o uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno y el otro es alquilo, aminoalquilo o ciclopropilo o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4- a 10- miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxilo, alcoxilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo o CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

30

R<sup>3</sup> es alquilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alcoxilo, alcoxialcoxilo, hidroxi-alcoxialquilo, hidroxialcoxilo, aralquilo o amino;

35

R<sup>4</sup> es arilo o heteroarilo, en donde R<sup>4</sup> no es nitro-furilo o nitro-tienilo;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

40

A<sup>1</sup> es CH o N; A<sup>2</sup> es CH o N; en donde uno de A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> es N y el otro es CH; y ésteres y sales utilizables farmacéuticamente de los mismos.

2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>3</sup> es alquilo o amino.

45

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde R<sup>3</sup> es metilo o metilamino.

4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en donde A<sup>1</sup> es CH y A<sup>2</sup> es N.

50

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en donde A<sup>1</sup> es N y A<sup>2</sup> es CH.

55

6. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en donde uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno y el otro es alquilo, aminoalquilo o ciclopropilo o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4- a 10- miembros opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, hidroxilo, o alcoxilo.

60

7. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de N al que están unidos forman un anillo pirrolidina o azetidina opcionalmente sustituido con alquilo.

65

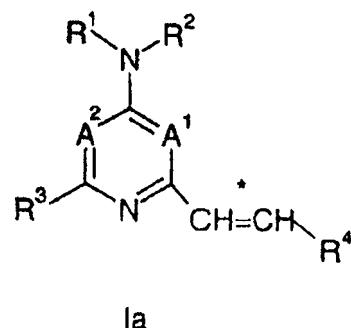
8. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en donde R<sup>4</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente a partir de halógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino, ciano, haloalquilo, nitro, 2H-tetrazol-5-ilo, tioalquilo, alquilsulfonilo, benciloxilo, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, aminosulfonilo, -O-CH<sub>2</sub>-O- o R<sup>4</sup> es tienilo, furanilo o piridinilo.

70

9. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8 con la fórmula Ia

75

65



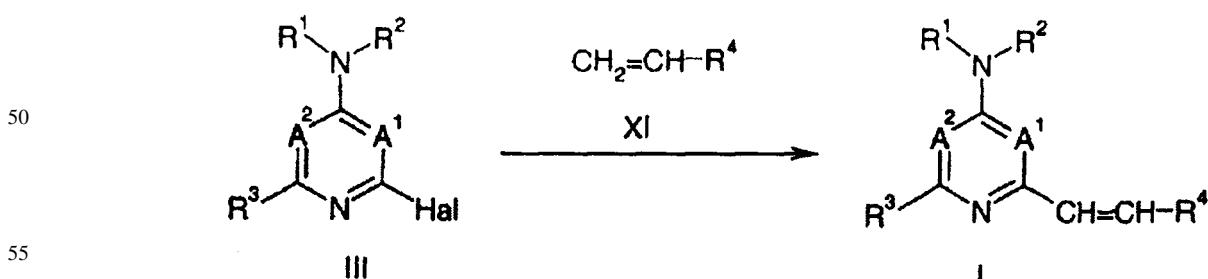
15 en donde el doble enlace \* es un doble enlace E y A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y de R<sup>1</sup> a R<sup>4</sup> son tal como se han definido en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8.

10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, seleccionado de

- 20 (E)-4-metil-6-pirrolidin-1-il-2-[2-(3-trifluorometil-fenil)-vinil]-pirimidina;
- (E)-2-[2-(3-cloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;
- 25 (E)-2-[2-(2,4-dicloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;
- (E)-3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-benzonitrilo;
- (E)-3-{2-[4-(3-metil-azetidin-1-il)-6-metil-pirimidin-2-il]-vinil}-benzonitrilo;
- 30 (E)-2-[2-(3-metoxi-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;
- (E)-{3-[2-(4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-2-il)-vinil]-fenil}-metanol;
- 35 (E)-2-[2-(3,4-difluoro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;
- (E)-2-[2-(4-fluoro-3-cloro-fenil)-vinil]-4-metil-6-pirrolidin-1-il-pirimidina;
- (E)-metil-[2-(2-piridin-4-il-vinil)-6-pirrolidin-1-il-pirimidin-4-il]-amina.

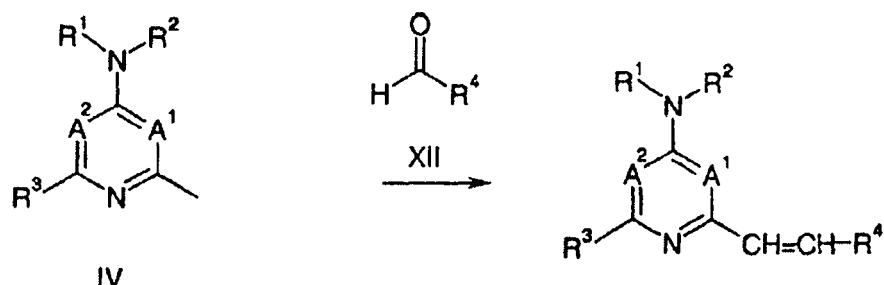
40 11. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, comprendiendo una de las siguientes reacciones:

45 a)

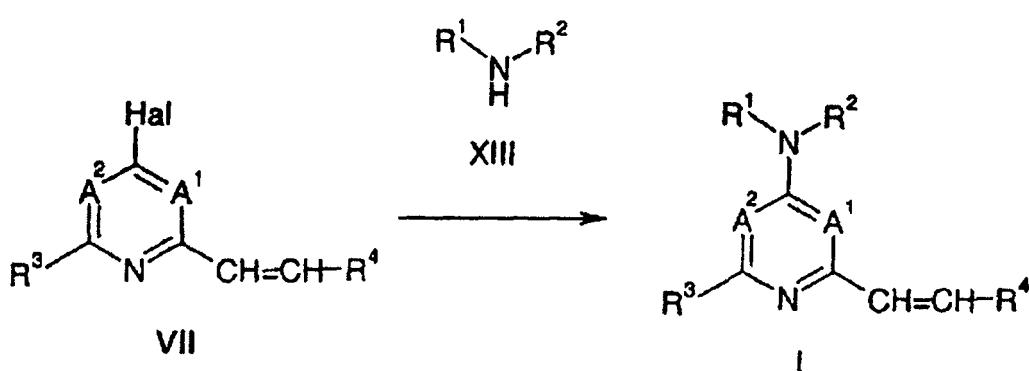


60 la reacción de un compuesto de acuerdo con la formula III en presencia de un compuesto de fórmula XI, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y Hal indica cloro o bromo;

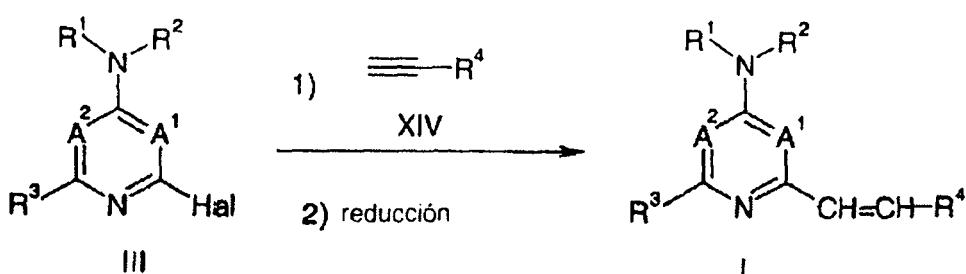
b)



c)



d)



55

La reacción de un compuesto de acuerdo con la fórmula III en presencia de un compuesto de fórmula XIV y la consiguiente reducción, en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $A^1$  y  $A^2$  son tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 y Hal indica cloro o bromo.

12. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

60

13. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para la producción de medicamentos para la prevención y terapia de enfermedades que están causadas por trastornos del receptor NPY.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.

65

15. El uso de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para la producción de medicamentos para el tratamiento y prevención de artritis, diabetes, trastornos alimentarios y obesidad.

## ES 2 271 100 T3

16. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y prevención de obesidad en un paciente que también está recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasas.
- 5        17. El uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el inhibidor de lipasas es orlistat.
18. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14 que comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de lipasas.
- 10      19. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el inhibidor de lipasa es orlistat.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65