



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 308 821**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)	C07D 239/47 (2006.01)
C07D 239/56 (2006.01)	C07D 239/42 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)	C07D 403/06 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)	C07D 409/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)	C07D 401/06 (2006.01)
C07D 239/46 (2006.01)	C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)	A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **98959197 .9**

96 Fecha de presentación : **14.12.1998**

97 Número de publicación de la solicitud: **1054004**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.11.2000**

54 Título: **Nuevos derivados de pirimidin-5-carboxamida.**

30 Prioridad: **15.12.1997 JP 9-344588**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.12.2008

73 Titular/es: **Astellas Pharma Inc.**
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo, JP

72 Inventor/es: **Hisamichi, Hiroyuki;**
Naito, Ryo;
Kawazoe, Souichirou;
Tanabe, Kazuhito;
Nakai, Eiichi;
Ichikawa, Atsushi;
Orita, Akiko;
Takeuchi, Makoto y
Toyoshima, Akira

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

Nuevos derivados de pirimidin-5-carboxamida.

5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere a medicamentos, en particular a derivados de pirimidin-5-carboxamida que tienen actividad de inhibición de tirosina quinasa Syk.

10 **Técnica anterior**

Se sabe que el tipo I (tipo inmediato) de reacción alérgica tal como asma bronquial, rinitis alérgica o dermatitis atópica está mediado principalmente por la interacción entre inmunoglobulina E (IgE) y mastocitos o basófilos. Los mastocitos y basófilos tienen un receptor Fc (FcεRI) que tiene alta afinidad por IgE. En primer lugar, IgE se une a FcεRI y después a antígenos tales como polen, polvo doméstico o similares reticulan el receptor uniéndose a su IgE específico, realizando de esta manera el progreso de una reacción alérgica. Como resultado de dicha respuesta, los gránulos secretorios citoplásmicos que contienen mediadores inflamatorios tales como histamina y leucotrieno se liberan, lo que provoca reacciones inflamatorias agudas y la producción de citoquina, que toma parte en diversas reacciones alérgicas e inflamatorias, se acelera.

Se sabe que al menos dos tipos de proteína tirosina quinasa, Lyn (Eiseman, E. y Bolen, J.B., *Nature*, 355: 78-80 (1992) y Syk (Taniguchi, T. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 266:15790 (1991)), están relacionadas en la transducción de señales intracelular que va acompañada por esta activación de FcεRI. Estas tirosina quinasas están activadas (tirosina fosforilada) después de la reticulación de FcεRI por antígenos (Hutchcroft, J.E. *et al.*, *Natl. Acad. Sci. USA*, 89:9107-9111 (1992)). Se ha demostrado también que el dominio SH2 y la actividad tirosina quinasa de la Syk son necesarias para la desgranulación y la aceleración de la producción de citoquina inducida por la activación de FcεRI (Rivera, V. M. y Brugge, J. S., *Mol. Cell. Biol.*, 15:1582-1590 (1995)).

En consecuencia, se espera que la liberación de mediadores y la producción de citoquinas afectada en las reacciones alérgicas e inflamatorias dependientes de la estimulación de IgE a partir de mastocitos y basófilos puedan controlarse inhibiendo la actividad tirosina quinasa Syk.

Se ha informado de que la fosforilación de tirosina de proteína intracelular (activación) inducida por la estimulación de un receptor para anticuerpo IgG, FcγR, y la fagocitosis mediada por FcγR se inhibe considerablemente en macrófagos derivados de ratón deficiente en Syk (Crowley, M. T. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 186:1027-1039 (1997)), lo que sugiere que Syk tiene un papel marcadamente importante en la fagocitosis mediada por FcγR de macrófagos. En consecuencia, hay una posibilidad de que los inhibidores de Syk puedan inhibir el daño celular o de los tejidos inducido por la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

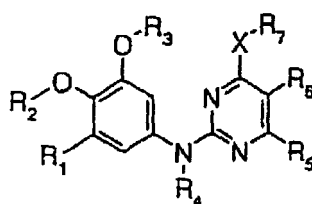
Se ha informado de que un oligonucleótido antisentido de Syk suprime la inhibición de la apoptosis de eosinófilos inducido por GM-CSF (Yousefi, S. *et al.*, *J. Exp. Med.*, 183:1407-1414 (1996)), lo que muestra que Syk es esencial para la señal de prolongación de la vida de eosinófilos provocada por GM-CSF. Como la extensión de la vida de eosinófilos está muy relacionada con la transición de enfermedades a un estado crónico en trastornos alérgicos tales como asma, los inhibidores de Syk pueden convertirse también en agentes terapéuticos para la inflamación eosinófila crónica.

Syk es importante para la activación de células B mediante un receptor de antígeno de célula B y está muy relacionado en el metabolismo de fosfatidil inositol y aumenta en la concentración de calcio intracelular provocada por la estimulación del receptor de antígeno (Hutchcroft, J. E. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 267:8613-8619 (1992) and Takata, M. *et al.*, *EMBO J.*, 13: 1341-1349 (1994)). En consecuencia, los inhibidores de Syk tienen una posibilidad de controlar la función de las células B y por lo tanto se espera que sean agentes terapéuticos para enfermedades relacionadas con anticuerpos.

Syk se une a un receptor de antígeno de célula T, experimenta rápidamente fosforilación de tirosina por reticulación del receptor y actúa sinérgicamente sobre las señales intracelulares en las que las tirosina quinasas esenciales para la activación de células T tales como Lck toman parte (Couture, C. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91:5301-5305 (1994) y Couture, C. *et al.*, *Mol. Cell. Bio.*, 14: 5249-5258 (1994)). En consecuencia, se sugiere que los inhibidores de Syk tienen un potencial para ser agentes para inhibir la inmunidad celular mediada por el receptor de antígeno de células T.

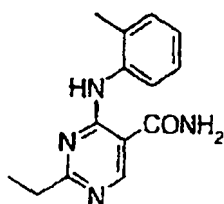
La liberación de ácido araquidónico y serotonina y la agregación de plaquetas inducidas por colágeno se inhibe notablemente en las plaquetas derivadas de ratón deficiente en Syk (Poole, A. *et al.*, *EMBOJ.*, 16:2333-2341 (1997)), de manera que se espera también una acción de anticoagulación en los inhibidores de Syk.

Por otro lado, el documento WO 97/19065 describe que un derivado de 2-anilino pirimidina representado por la siguiente fórmula que inhibe selectivamente p56^{lck}, p59^{lyn}, ZAP-70 y la proteína quinasa C. Sin embargo, no describe o sugiere acerca de su acción sobre Syk.

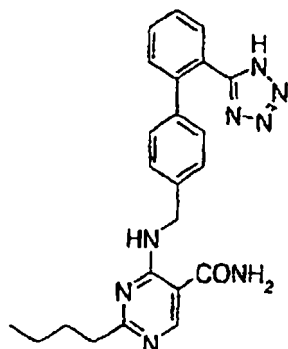


(En la fórmula, R_6 representa H, NH_2 , amino sustituido, nitro, $-COOH$, éster. Véase dicho documento para otros símbolos.)

Como compuestos de pirimidina que tienen un grupo amino sustituido en la posición 4 y un grupo carboxamido en la posición 5, el siguiente compuesto



se describe en Indian J. Chem., Sect. B, 16 (B) (10), 932-933 (1978), y el siguiente compuesto



se describe en los documentos EP 475206 y US 5104877.

Sin embargo, no se describe ni sugiere acerca de la acción de estos compuestos sobre Syk.

También, la actividad antilipídica de compuestos de pirimidina que tienen un grupo fenilamino en la posición 4 se describe en los documentos EP 73328, US 3901887, US 3910910 y US 3940394. Sin embargo, estos compuestos no tienen un grupo carboxamido en la posición 5 y no se describe acerca de la acción sobre Syk.

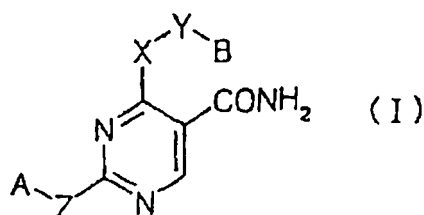
Un producto vegetal natural, Piceatanol, se ha presentado como inhibidor de la tirosina quinasa Syk (Oliver, J. M. *et al.*, J. Biol. Chem., 269: 29697-29703 (1994)).

Sin embargo, como su actividad de inhibición quinasa Syk *in vitro* es débil, se ha dirigido la atención a la creación de un inhibidor de tirosina quinasa Syk mejor.

Descripción de la invención

Los presentes inventores han realizado estudios extensivos sobre compuestos capaces de inhibir la actividad tirosina quinasa Syk y, como resultado, han encontrado que un derivado de pirimidina que tiene un grupo carboxamido en la posición 5 tiene una actividad inhibidora de la actividad tirosina quinasa Syk excelente y es útil como agente para prevenir, tratar y diagnosticar enfermedades en las que toma parte Syk y de esta manera se ha conseguido la invención.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre derivados de pirimidin-5-carboxamida de fórmula (I), tautómeros e isómeros geométricos y ópticos del mismo, sales de dichos derivados, tautómeros e isómeros e hidratos y solvatos de dichos derivados, tautómeros, isómeros y sales



en la que

X es O, S, NR¹, CO, NR¹CO, CONR¹, C=N-OR¹ o un enlace;

Y es alquilenos C₂-C₆ que puede estar sustituido con OR¹ o -NHR¹, o un enlace;

Z es O, NR² o un enlace;

A es H, o alquilo C₁-C₆ que puede tener un sustituyente, -CO-(alquilo C₁-C₆) que puede tener un sustituyente, arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heteroarilo monocíclico de cinco a ocho miembros que tiene de 1 a 4 átomos seleccionados entre O, S y N que puede tener un sustituyente, cicloalquilo que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico saturado de cinco a ocho miembros que tiene al menos un N como átomo del anillo y puede tener adicionalmente un O ó S que puede tener un sustituyente;

B es arilo que puede tener un sustituyente (con la condición de que se excluya el grupo 2'-(1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-ilo o un grupo heteroarilo monocíclico de cinco a ocho miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N que puede tener un sustituyente; y

R¹, R² son independientemente H, alquilo C₁-C₆ o -CO-(alquilo C₁-C₆); con la condición de que A sea distinto de etilo cuando X es NH, Y y Z son enlaces y B es 2-metilfenilo; donde los sustituyentes en el “cicloalquilo que puede tener un sustituyente” y “un grupo heterocíclico saturado de cinco a ocho miembros que tiene al menos un N como átomo del anillo y puede tener adicionalmente un O ó S que puede tener un sustituyente” se seleccionan dentro de siguiente Grupo a y puede tener de 1 a 4 de estos sustituyentes;

Grupo a: -NH₂, -NH₂ en una forma de profármaco, -alquilenos C₁-C₆-NH₂, -alquilenos C₂-C₆-NH₂ en una forma de profármaco, -NH-alquilo C₁-C₆, -N(-alquil C₁-C₆)₂, -NH-alquilenos-arilo C₂-C₆, -NH-arilo, -NH-cicloalquilo, -NH-heteroarilo, -NHCO-alquilo C₁-C₆, -NHCO₂-alquilo C₁-C₆, -NHC(NH)NH₂, -NHCONH₂, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, -CO₂H, -CONHOH, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CONH-alquilo C₁-C₆ y -CON(-alquil C₁-C₆)₂;

Los sustituyentes del “arilo que pueden ser un sustituyente” y “grupo heteroarilo monocíclico de cinco a ocho miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N que pueden tener un sustituyente” se seleccionan entre el Grupo a mencionado anteriormente y el siguiente Grupo b y pueden tener de 1 a 4 de estos sustituyentes;

Grupo b: -alquilo C₁-C₆, -átomo de halógeno (F, Cl, Br o I), -alquilo C₁-C₆ sustituido como un átomo de halógeno, -O-alquilenos-arilo C₂-C₆, -O-arilo, -O-alquilenos-arilo C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilenos-arilo C₂-C₆, -S-alquilenos-arilo C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -NO₂ y -CN;

Los sustituyentes del “grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un sustituyente” se seleccionan entre el Grupo a mencionado anteriormente y el siguiente Grupo c, y pueden tener de 1 a 4 de estos sustituyentes;

Grupo c: -átomo de halógeno, -O-alquilenos-arilo C₂-C₆, -O-arilo, -O-alquilenos-aril C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilenos C₂-C₆, -arilo-S-alquilenos-aril C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -NO₂,

-CN, -arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre el Grupo a, -cicloalquilo, -heteroarilo, -anillo hetero saturado, -vinil, -(1-propenilo) y -etinilo;

arilo se refiere a un grupo arilo monocíclico a tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono o un grupo fenilo condensado con un anillo cicloalquilo de cinco a ocho miembros; cicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono que incluye dicho grupo condensado con un anillo de benceno.

También, de acuerdo con la presente invención se proporciona una composición farmacéutica, particularmente un inhibidor de tirosina quinasa Syk que comprende el derivado de pirimidin-5-carboxamida mencionado anteriormente o una sal del mismo.

ES 2 308 821 T3

A continuación se describe el compuesto de fórmula general (I).

En esta memoria descriptiva, el término “inferior” se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El “grupo alquilo inferior” es preferiblemente un grupo alquilo inferior que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo isopropilo. El “grupo alquileo inferior” es preferiblemente un grupo metileno.

El “grupo arilo” es preferiblemente un grupo arilo monocíclico a tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo fenilo o un grupo naftilo. También, el grupo fenilo puede estar condensado con un anillo de cicloalquilo de cinco a ocho miembros para formar, por ejemplo, un grupo indanilo o un grupo 5, 6, 7, 8-tetrahidronaftilo que está conectado al anillo aromático. El “grupo cicloalquilo” es preferiblemente un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo. También, el grupo cicloalquilo puede estar condensado con un anillo de benceno para formar, por ejemplo, un grupo 1- o 2-indanilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

El “grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno” es un grupo heterocíclico saturado de cinco a ocho miembros que tiene al menos un N como átomo del anillo y puede tener adicionalmente un O ó S y es preferiblemente pirrolidinilo, piperidilo, morfonilino, piperacínilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo u homopiperacínilo. El “grupo heterocíclico saturado” es un grupo heterocíclico saturado de cinco a ocho miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N e incluye preferiblemente tetrahidrofuranilo y tetrahidropiranilo además de los grupos descritos en el “grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno” mencionado anteriormente.

El “grupo heteroarilo” es un grupo heteroarilo monocíclico de cinco a ocho miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N e incluye preferiblemente los grupos piridilo, pirimidilo, imazolilo, tienilo, furilo y tiazolilo.

Los sustituyentes de “alquilo inferior que puede tener un sustituyente”, “arilo que puede tener un sustituyente”, “heteroarilo que puede tener un sustituyente”, “cicloalquilo que puede tener un sustituyente” y “grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente” no están particularmente limitados siempre y cuando puedan usarse como sustituyentes de éstos anillos, aunque preferiblemente son los sustituyentes descritos a continuación.

Los sustituyentes en el “cicloalquilo que puede tener un sustituyente” y “grupo heterocíclico saturado que contiene nitrógeno que puede tener un sustituyente” son preferiblemente los grupos seleccionados entre el siguiente Grupo a y pueden tener de 1 a 4 de estos sustituyentes. Se prefiere particularmente -NH_2 , -NH_2 en una forma de profármaco y $\text{-alquileo inferior-NH}_2$.

Grupo a: -NH_2 , -NH_2 en una forma de profármaco, $\text{-alquileo inferior-NH}_2$, $\text{-alquileo inferior-NH}_2$ en una forma de profármaco, $\text{-NH-alquilo inferior}$, $\text{-N(alquilo inferior)}_2$, $\text{-NH-alquileo inferior-arilo}$, -NH-arilo , -NH-cicloalquilo , -NH-heteroarilo , $\text{-NHCO-alquilo inferior}$, $\text{-NHCO}_2\text{-alquilo inferior}$, -NHC(NH)NH_2 , -NHCONH_2 , -OH , $\text{-O-alquilo inferior}$, $\text{-CO}_2\text{H}$, -CONHOH , $\text{-CO}_2\text{-alquilo inferior}$, $\text{CONH-alquilo inferior}$ y $\text{-CON(alquilo inferior)}_2$.

Sustituyentes del “arilo que pueden un sustituyente”, “heteroarilo que puede tener un sustituyente” son preferiblemente los grupos seleccionados del Grupo a anteriormente mencionado y del siguiente Grupo b y puede tener de 1 a 4 de estos sustituyentes. Se prefiere particularmente -NH_2 , $\text{-alquileo inferior-NH}_2$, átomo de halógeno (F, Cl, Br o I), -CF_3 y grupo alquilo inferior -O .

Grupo b: $\text{-alquilo inferior-átomo de halógeno (F, Cl, Br o I)}$, $\text{-alquilo inferior sustituido como un átomo de halógeno (CH}_2\text{F, -CHF}_2\text{, -CF}_3\text{, -arilo-O-alquileo inferior, -O-arilo, -O-alquileo inferior-arilo-O-alquilo inferior, -S-alquileo inferior-arilo, -S-alquileo inferior-arilo-O-alquilo inferior, -NO}_2\text{ y -CN)}$;

Los sustituyentes del “grupo alquilo inferior que puede tener un sustituyente” es preferiblemente un grupo seleccionado entre el Grupo a mencionado anteriormente y el siguiente Grupo c, y pueden tener de 1 a 4 de estos sustituyentes. Se prefiere particularmente -NH_2 y -NH_2 en una forma de profármaco.

Grupo c: $\text{-átomo de halógeno (F, Cl, Br o I)}$, $\text{-O-alquileo inferior-arilo}$, -O-arilo , $\text{-O-alquileo inferior-O-alquilo inferior}$, $\text{-S-alquileo inferior-arilo}$, $\text{-S-alquileo inferior-O-alquilo inferior}$, -NO_2 , -CN , $\text{-arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre el Grupo a, -cicloalquilo, -heteroarilo, -anillo hetero saturado, -vinil, -(1-propenilo) y -etnilo}$;

También, el “ -NH_2 en una forma de profármaco” se refiere a los grupos bien conocidos por los especialistas en la técnica que se convierten en -NH_2 en condiciones fisiológicas. Se prefiere (Z)-3-[2-(acetoxi) fenil]-2-propenoilamino-, (acetoxi)metoxycarbonilamino-, 4-azidobenciloxycarbonilamino-, (S-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-en-4-ilo) metoxycarbonilamino- y [(2-hidroxifenil)(fenil)metiliden]amino-, y otros grupos de este tipo conocidos por los especialistas en la técnica se incluyen también.

Además, el término “enlace” significa que el grupo correspondiente no existe y los grupos de ambos lados están unidos directamente.

Entre los compuestos de la presente invención, los siguientes compuestos pueden citarse como compuestos más preferidos: 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-metilanolilino)pirimidin-5-carboxamida, 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-trifluorometilanolilino)pirimidin-5-carboxamida, 2-(4-aminobutilamino)-4-(3-trifluorometilanolilino)pirimidin-5-carboxamida, 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-bromoanilino)pirimidin-5-carboxamida, 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-nitroanilino)pirimidin-5-carboxamida, 2-(2-aminoetilamino)-4-(3,5-dimetilanolilino)pirimidin-5-carboxamida, 2-(2-aminoetilamino)-4-(2-naftilanolilino)pirimidin-5-carboxamida, 2-(cis-2-aminociclohexilanolilino)-4-(3-metilanolilino)pirimidin-5-carboxamida, 2-(cis-2-aminociclohexilanolilino)-4-(3-bromoanilino)pirimidin-5-carboxamida, 2-(cis-2-aminociclohexilanolilino)-4-(3,5-dicloroanilino)pirimidin-5-carboxamida y 2-(cis-2-aminociclohexilanolilino)-4-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-5-carboxamida.

Dependiendo de las clases de sustituyentes, el compuesto de la presente invención puede existir en forma de isómeros geométricos o tautómeros, y formas aisladas de mezclas de estos isómeros se incluyen en la presente invención. También, el compuesto de la presente invención puede contener un átomo de carbono asimétrico en algunos casos de manera que los isómeros basados en el átomo de carbono asimétrico pueden existir. Las mezclas o formas aisladas de éstos isómeros ópticos se incluyen en la presente invención.

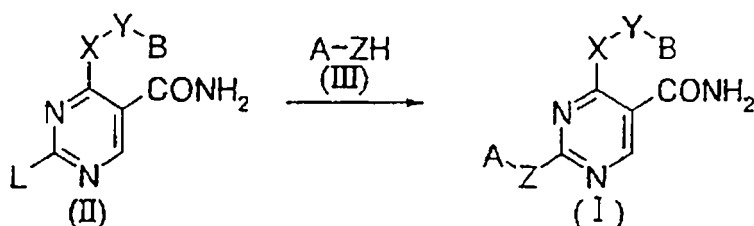
También, el compuesto de la presente invención en ocasiones forma una sal de adición de ácidos o, dependiendo de las clases de grupos sustituyentes, una sal con una base. Dichas sales son sales farmacéuticamente aceptables, y los ejemplos ilustrativos incluyen sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico) o con ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico), sales con bases inorgánicas (por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio) o con bases orgánicas (por ejemplo, metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina), sales de amonio. Además, diversos tipos de hidratos y solvatos y sustancias polimórficas del compuesto (I) de la presente invención y sales de los mismos se incluyen también en la presente invención.

Métodos de producción

El compuesto de la presente invención y la sal farmacológicamente aceptable del mismo pueden producirse aplicando diversos métodos de síntesis conocidos, haciendo uso de sus características basadas en las estructuras básicas o clases de sustituyentes. Respecto a esto, dependiendo de las clases de grupos funcionales, en ocasiones es eficaz en vista de las técnicas de producción, sustituir dicho grupo funcional por un grupo protector apropiado, en concreto por un grupo que pueda convertirse fácilmente en dicho grupo funcional, en la etapa del material de partida o intermedia. Posteriormente, el compuesto deseado puede obtenerse retirando el grupo protector según lo requiera la ocasión. Los ejemplos de dichos grupos funcionales incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y ejemplos de otros grupos protectores incluyen los grupos protectores descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis (2ª Ed.)" editado por Greene y Wuts, y estos grupos se usan opcionalmente dependiendo de las condiciones de reacción.

A continuación se describen métodos de producción típicos del compuesto de la presente invención.

Método de producción A



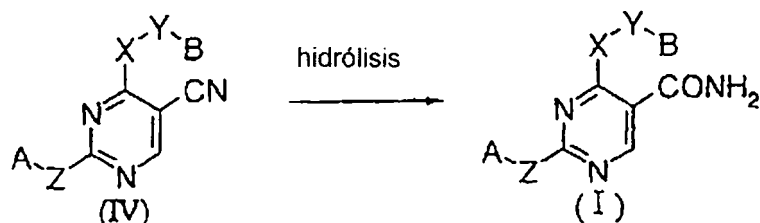
(En la fórmula, L representa un grupo saliente. Lo mismo se aplicará a continuación en este documento).

Este método de producción es un método en el que se obtiene el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) permitiendo que un compuesto (II) reaccione con un compuesto (III). En este aspecto, los ejemplos del grupo saliente L incluyen átomos de halógeno y metilsulfonilo, 1H-benzotriazol-1-iloxi, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo y similares.

La reacción puede realizarse a temperatura ambiente hasta por debajo del calor de reflujo usando los compuestos (II) y (III) en cantidades equimolares o uno de ellos en una cantidad en exceso sin disolvente o en un disolvente inerte para la reacción tal como hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), éteres (por ejemplo, éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, 1,2 dicloroetano, cloroformo) y N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida (DMA), N-metilpirrolidona, acetato de etilo, acetonitrilo.

La temperatura de reacción puede seleccionarse opcionalmente dependiendo de los compuestos. Dependiendo de los compuestos, es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en presencia de una base orgánica (preferiblemente diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina o 4-(N,N-dimetilamino)piridina) o un base de sal metálica (preferiblemente carbonato potásico o hidróxido sódico).

Método de producción B



(Los símbolos de las fórmulas son como se han definido anteriormente)

Este método de producción es un método en el que el compuesto (I) de la presente invención se obtiene convirtiendo el grupo nitrilo de un compuesto nitrilo (IV) dentro de un grupo carboxamido en diversas condiciones. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente hasta por debajo del calor de reflujo sin disolvente o en un disolvente inerte para la reacción tal como hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes (por ejemplo, metanol etanol), DMF, piridina, agua, dimetil sulfóxido (DMD), en presencia de un ácido mineral (por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico) o un ácido orgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético) o una base (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, amoníaco).

Es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en presencia de peróxido de hidrógeno, efectuando un progreso suave de la reacción. La temperatura de reacción puede seleccionarse opcionalmente, dependiendo del compuesto.

Método de producción C



(Los símbolos de las fórmulas son como se han definido anteriormente).

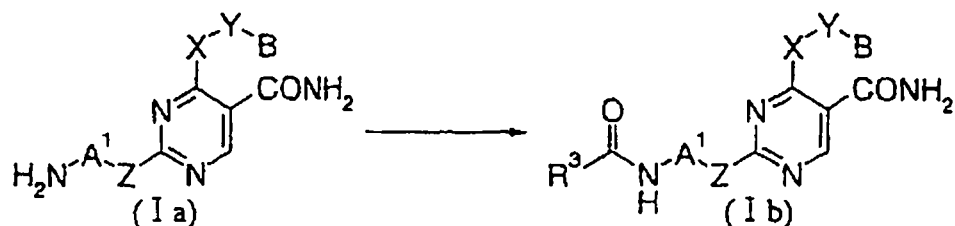
Este método de producción es un método en el que el compuesto (I) de la presente invención se obtiene convirtiendo el grupo carboxilo de un compuesto (V) en un grupo carboxamido en diversas condiciones.

La reacción de producción puede realizarse tratando el compuesto de ácido carboxílico (V) con amoníaco sin disolvente o en un disolvente inerte para la reacción tal como hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, DMF, DMA, N-metilpirrolidona, piridina, DMSO, acetato de etilo, acetonitrilo, en presencia de un agente de condensación (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIPC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (WSC), 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (CDI) y en algunos casos un agente aditivo tal como N-hidroxisuccinimida (HON-Su), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt).

La reacción puede realizarse desde refrigeración hasta por debajo del calor de reflujo y la temperatura de reacción puede seleccionarse opcionalmente dependiendo del compuesto.

Respecto a esto, cuando el compuesto (I) de la presente invención en este método de producción tiene un grupo hidroxilo, un grupo amino, estos grupos funcionales del compuesto de ácido carboxílico (V) se protegen por adelantado con un grupo protector y el grupo protector se retira una vez completada la reacción del método de producción C. Como grupo protector, puede seleccionarse uno opcionalmente entre los grupos de protectores descritos en el ya mencionado "Protective Groups in Organic Synthesis (2ª Ed.)".

Método de producción D

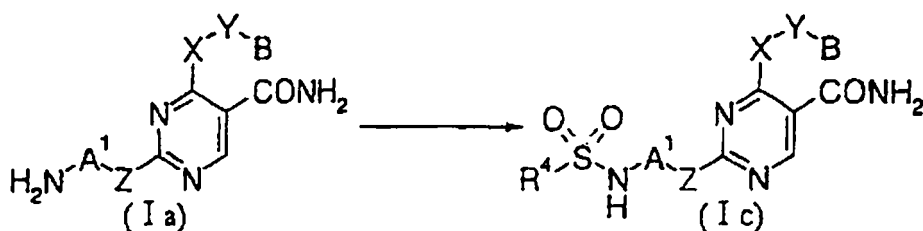


(En las fórmulas anteriores, R^3 significa un alquilo inferior o $\text{R}^3\text{-CONH-}$ como un grupo amino en una forma de profármaco, A^1 tomado junto con NH_2 o $\text{R}^3\text{-CONH-}$ o un grupo derivado de NH_2 que se describirá posteriormente representa A, y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

Este método de producción es un método en el que un compuesto (Ib) de la presente invención se obtiene permitiendo que el grupo amino de un compuesto (Ia) que tiene un grupo amino sobre A reaccione con un compuesto de ácido carboxílico.

En esta reacción, la condensación se realiza por ejemplo mediante un método de haluro de ácido, un método de anhídrido de ácido mixto o asimétrico, un método de éster activo o un método con un agente de condensación (por ejemplo DCC, WSC, CDI) en un disolvente inerte tal como hidrocarburos halogenados, éteres, DMF desde refrigeración hasta calentamiento, preferiblemente de -20°C a 60°C . Es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en presencia de una base orgánica, desde el punto de vista de realizar un progreso suave de la reacción.

Método de producción E

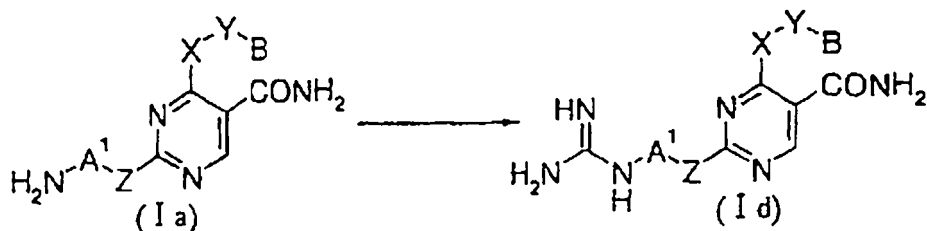


(En las fórmulas, R^4 representa un alquilo inferior, y otros símbolos son como se han definido anteriormente).

Este método de producción es un método en el que un compuesto (Ic) se obtiene realizando la sulfonilación del grupo amino del compuesto (Ia) que tiene un grupo amino en A.

En esta reacción, la condensación de un compuesto cloruro de sulfonilo con el compuesto (Ia) se realiza en un disolvente inerte tal como hidrocarburos halogenados, éteres, DMF desde refrigeración hasta calentamiento preferiblemente de -20°C a 60°C . Es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en presencia de una base orgánica, desde el punto de vista de realizar un progreso suave de la reacción.

Método de producción F

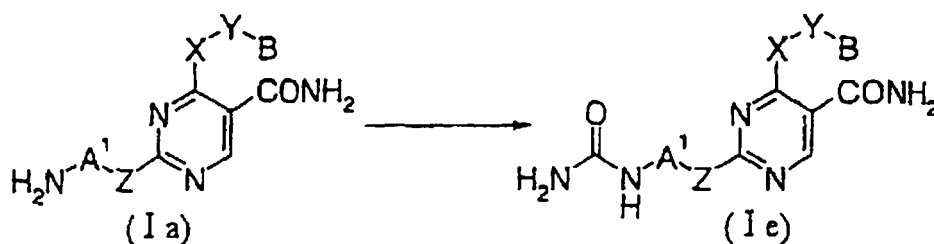


(Los símbolos en las fórmulas son como se han definido anteriormente).

Este método de producción es un método en el que un compuesto (Id) de la presente invención que tiene un grupo guanidino se produce a partir del compuesto (Ia) que tiene un grupo amino en A.

La reacción se realiza usando un compuesto amino y un agente de adición de guanidino tal como 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamidina nitrato, cianoamida, derivados de isotiourea, derivados de isotiourea sin disolvente o en un disolvente inerte para la reacción tal como hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes, agua, DMF, DMA, N-metilpirrolidona, piridina, DMSO, acetato de etilo, acetonitrilo. Es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en presencia de una base orgánica o una base de sal metálica desde el punto de vista de realizar un progreso suave de la reacción. Estos disolventes pueden usarse solos o como una mezcla de dos o más. La reacción puede realizarse desde refrigeración hasta calor de reflujo. La temperatura de la reacción puede seleccionarse opcionalmente dependiendo de los compuestos.

Método de producción G

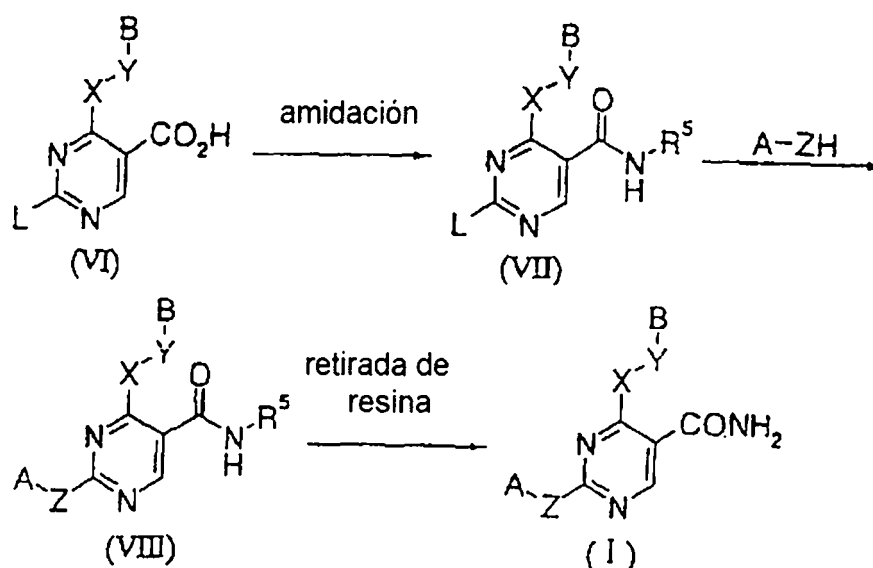


(Los símbolos en las fórmulas son como se han definido anteriormente).

Este método de producción es un método en el que un compuesto (Ie) que tiene un grupo urea se produce a partir del compuesto (Ia) que tiene un grupo amino en A.

La reacción se realiza usando el compuesto de amina y un agente de adición de urea tal como un derivado de ácido ciánico (por ejemplo, cianato sódico, cianato potásico, derivado de isocianato, urea, bromuro de cianógeno, sin disolvente o en un disolvente inerte para la reacción tal como hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes, agua, DMF, DMA, N-metilpirrolidona, piridina, DMSO, acetato de etilo, acetonitrilo. Es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico o una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, desde el punto de vista de realizar un progreso suave de la reacción. Estos disolventes pueden usarse solos o como una mezcla de dos o más. La reacción puede realizarse desde refrigeración hasta calor de reflujo. La temperatura de la reacción puede seleccionarse opcionalmente dependiendo de los compuestos.

Método de producción H



(En las fórmulas, R⁵ representa una resina para la síntesis de fase sólida, los otros símbolos son como se han definido anteriormente).

Este método de producción es un método de síntesis en fase sólida que comprende las siguientes tres etapas.

(1) *Fijar a una resina por amidación*

Un compuesto (VII) puede obtenerse realizando la condensación de un compuesto de ácido carboxílico (VI) con una resina que contiene un amino terminal para síntesis en fase sólida (por ejemplo, resina amino(metilo), resina amida de Rink) en la misma manera que en el caso del método de producción C.

(2) *Introducción de un grupo sustituyente*

Un compuesto (VIII) puede obtenerse de la misma manera descrita en el método de producción A.

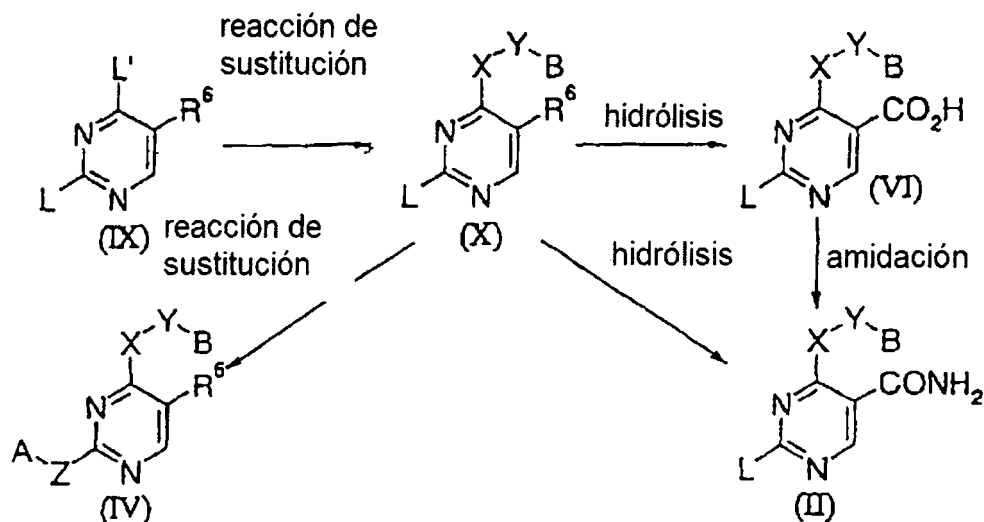
(3) *Retirada de resina*

El compuesto (I) de la presente invención se produce eliminando la resina del compuesto (VIII). La reacción se realiza tratándola con un ácido mineral o ácido orgánico sin disolvente o en un disolvente inerte a la reacción tal como hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes, DMF, DMA, N-metilpirrolidona, piridina, DMSO, acetato de etilo, acetonitrilo. Es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en presencia de un agente aditivo tal como difluoroetanol, trietilsilano, triisopropilsilano, (tio)anisol.

Método de Producción de los Compuestos de Partida

Los compuestos de partida para el compuesto de la presente invención pueden producirse de la manera habitual, por ejemplo, aplicando reacciones conocidas mostradas en los siguientes diagramas de rutas de síntesis.

Método de producción 1



(En las fórmulas R⁶ representa un éster o un grupo nitrilo y L' representa un grupo saliente. Esto mismo se aplicará a continuación en este documento).

La reacción de sustitución puede realizarse de la misma manera que en el caso del método de producción A mencionado anteriormente. Es deseable realizar la reacción en un disolvente tal como acetonitrilo en presencia de una base orgánica cuando X es NR², o en un disolvente tal como DMF en presencia de una base de sal metálica cuando X es O ó S. Respecto a la hidrólisis, cuando R⁶ es un grupo nitrilo, el compuesto de amida (II) puede obtenerse realizando el mismo procedimiento del método de producción B mencionado anteriormente y cuando R⁶ es un grupo éster, el compuesto de ácido carboxílico puede obtenerse tratando con un ácido o álcali de la manera habitual. La amidación puede realizarse de la misma manera que en el caso de del método de producción C mencionado anteriormente. Para realizar la amidación, el grupo saliente L puede sustituirse con otro grupo (por ejemplo, benzotriazol-1-iloxi, imidazol, amino) dependiendo de las condiciones.

Método de producción 2

(En las fórmulas, R⁷ representa un alquilo inferior o un grupo metilsulfanilo y los demás símbolos son como se han definido anteriormente).

Este método de producción es un método en el que el anillo de pirimidina se forma permitiendo que un compuesto alcoxi metileno (XI) reaccione con una amidina o un compuesto de isotiourea (XII) en condiciones neutras ó básicas.

Agua, metanol, etanol, 1,4 dioxano, piridina etc. pueden usarse como disolventes. Estos disolventes pueden usarse solos o como mezcla de dos o más. Los ejemplos de la base a usar incluyen carbonato potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, etóxido sódico. La reacción puede realizarse generalmente desde temperatura ambiente hasta el calor de reflujo. La temperatura de reacción puede seleccionarse opcionalmente dependiendo de los compuestos.

El producto de reacción obtenido por cada uno de los métodos de producción mencionados anteriormente se aísla y purifica como un compuesto libre, una sal del mismo o diversos disolventes tales como hidrato. Las sales pueden producirse mediante un tratamiento de formación de sal habitual.

El aislamiento y purificación se realizan empleando operaciones químicas habituales tales como extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización y diversas técnicas cromatográficas.

Los diversos isómeros pueden aislarse de la manera habitual usando una diferencia fisicoquímica entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden separarse por un método de resolución óptica general tal como cristalización fraccionada o cromatografía. Además, un isómero óptico puede producirse también a partir de un compuesto de material ópticamente activo apropiado.

Aplicabilidad industrial

El compuesto de la invención es útil como ingrediente activo para preparaciones farmacéuticas. Particularmente, como tiene la acción de inhibir la actividad de tirosina quinasa Syk, es útil como agente para prevenir y tratar enfermedades en las que toma parte Syk, incluyendo aquellas enfermedades en las que una reacción alérgica o inflamatoria se convierte en la causa principal tales como enfermedades alérgicas (por ejemplo asma, rinitis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, sarpullido por ortiga, alergia alimentaria, conjuntivitis, conjuntivitis primaveral), enfermedades auto inmunes (por ejemplo artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, soriasis, enfermedades ulcerosas (por ejemplo colitis ulcerosa), enfermedades fibrosantes, osteoartritis, cánceres; enfermedades en las que toma parte la reacción inmune tales como rechazo en el momento de transplante de órganos y enfermedades de injerto contra huésped; enfermedades en las que toma parte ADCC tales como anemia hemolítica auto inmune, miastenia grave y enfermedades en las que toma parte la aglutinación de plaquetas tal como trombosis.

Las acciones del compuesto de la invención se han confirmado mediante los siguientes ensayos farmacológicos.

1. Ensayo de inhibición de tirosina quinasa Syk

1) Preparación de la proteína Syk:

El gen de Syk humana, en el que un gen de marca FLAG compuesto por 8 residuos aminoácídicos se unió al extremo 3', se clonó usando el método RT-PCR a partir de ARN total preparado a partir de células Jurkat. El ADNc amplificado se incorporó en un vector, pFASTBAC HT, contenido en un Sistema de Expresión de Baculovirus (GIBCO BRL Inc.). El pFASTBAC HT está diseñado de manera que su marca His consistente en 6 restos de histidina puede condensarse al extremo 5' de Syk. Este ADN de plásmido se introdujo en las células competentes, DH10BAC contenidas en el Sistema de Expresión de Baculovirus para preparar el ADN del virus recombinante. Posteriormente, el virus recombinante (sobrenadante del cultivo) se obtuvo por transfección del ADN del virus recombinante en células Sf-9 (ATCC).

Las células Sf-9 infectadas con este virus recombinante se recuperaron y lisaron usando un tampón de lisis que contenía Triton X-100 al 1%. Después de la centrifugación de la fracción soluble, la resina TALON (CLONTECH) se añadió al sobrenadante para permitir que la marca His condensada a proteína Ski se adsorbiera a la resina. Después de lavar varias veces la resina, la marca His condensada a proteína Syk se eluyó con un tampón que contenía imidazol.

2) Preparación del péptido de Banda 3

Un péptido de 18 residuos de aminoácidos (MEELQDDYEDMMEENLEQ) que contiene Tyr-8 de eritrocito humano de Banda 3 (Harrison, M. L. *et al.*, J. Biol. Chem., 269: 955-959 (1994) se sintetizó usando un sintetizador de péptido. Usando un kit de biotilación fabricado por Pierce, el extremo N del péptido en estado unido a resina se biotiniló, y se realizó la purificación usando HPLC.

3) Medida de la actividad tirosina quinasa Syk usando un sistema SPA

SPA (Ensayo de Proximidad por Centelleo) es un sistema desarrollado por Amersham que usa un fenómeno en el que ocurre el centelleo cuando una molécula que tiene una radioactividad está cerca (unida a) la superficie de perlas de plástico que tienen un escintilante incluido en su interior. Esas perlas están cubiertas con antelación con estreptavidina a la que se une el resto de biotina del péptido sustrato.

Una parte de 2 μ l de solución DMSO de cada compuesto ensayado (concentración final de DMSO, 4%) se añadió a cada pocillo que contenía 50 μ l de una solución de reacción (composición: 0,2 μ g Syk, Tris-HCl 50 mM (pH 8), MgCl₂ 10 mM, NaCl 50 mM, DTT 1 mM, péptido de banda 3 0,4 μ M y [γ -³³P] ATP 0,1 μ Ci (10 mCi/ml, Amersham)). Esto

se preparó en una placa OptiplatTM (PACKARD) y se permitió reposar a temperatura ambiente (20 a 25°C) durante 1 hora para efectuar la fosforilación de la tirosina.

La reacción se terminó añadiendo PBS que contenía 0,25 mg de perlas de SPA, ATP 50 μ M, EDTA 5 mM y Tritón X-100 al 1% (solución de terminación de la reacción) en una cantidad de 150 μ l por pocillo.

La placa se selló, se agitó y se permitió que permaneciera a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se centrifugó a 1.500 rpm durante 3 minutos para efectuar la precipitación de las perlas de SPA. La radioactividad de cada pocillo se midió usando TOP COUNT (PACKARD), y se calculó la actividad de fosforilación de tirosina por Ski.

4) Resultados

Los siguientes compuestos de la presente invención mostraron una actividad de inhibición de 0,1 μ M o menor como valor de CI_{50} sobre tirosina quinasa Syk.

2-(2-aminoetilamino)-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(2-aminoetilamino)-4-(3-trifluorometilnilino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(4-aminobutilamino)-4-(3-trifluorometilnilino)pirimidin-5-carboxamida),

2-(2-aminoetilamino)-4-(3-bromoanilino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(2-aminoetilamino)-4-(3-nitroanilino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(2-aminoetilamino)-4-(3,5-dimetilnilino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(2-aminoetilamino)-4-(2-naftilamino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(cis-2-aminociclohexilamino)-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(cis-2-aminociclohexilamino)-4-(3-bromoanilino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(cis-2-aminociclohexilamino)-4-(3,5-dicloroanilino)pirimidin-5-carboxamida y

2-(cis-2-aminociclohexilamino)-4-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-5-carboxamida.

2. Ensayo de liberación de 5-HT

Este se realizó de acuerdo con el método presentado por Collado-escobar et al. (Collado-Escobar, D *et al.* J. Inmunol., 144:3449-3457 (1990).

El compuesto de la presente invención inhibió de forma excelente la liberación de 5-HT.

3. Ensayo de anafilaxis cutánea pasiva en ratón (PCA)

Ratones macho ICR (CD-1) de 5 semanas de edad se sensibilizaron por inyección subcutánea de 10 μ l de antidiinitrofenil IgE (DNP-IgE) (dilución de 1.000 veces de una preparación parcialmente purificada de ascites de ratón Balb/c para la que el hibridoma que produce DNP-IgE se había administrado por inyección intraperitoneal) bajo la pila de la oreja derecha anestesiando ligeramente con éter. Después de 24 horas de sensibilización, 200 μ l de solución azul de Evans al 0,5% que contenía 50 μ g de albúmina de suero bovino conjugada con DNP se administró por vía intravenosa y después cada ratón se sacrificó por exsanguinación 30 minutos después de aislar ambas orejas. Cada compuesto de ensayo o el vehículo solo como control se administró por vía subcutánea 30 minutos antes del estímulo con antígeno. El colorante en los tejidos se extrajo con formamida y se determinó colorimétricamente a 620 nm. Un valor obtenido restando el contenido de colorante de la oreja izquierda del contenido de colorante de la oreja derecha se usó como cantidad del colorante que goteaba en los tejidos por la reacción PCA.

La proporción de inhibición PCA mediante el compuesto de ensayo se calculó basándose en la siguiente ecuación. En la fórmula, CA: cantidad de colorante que goteaba en la oreja derecha sensibilizada en el momento de la administración del vehículo solo, CB: cantidad de colorante que goteaba en la oreja izquierda no sensibilizada en el momento de la administración del vehículo solo, XA: cantidad de colorante que goteaba en la oreja derecha sensibilizada en el momento de la administración del compuesto a ensayar y XB: cantidad de colorante que goteaba en la oreja izquierda no sensibilizada en el momento de la administración del compuesto a ensayar.

$$\text{Proporción de inhibición (\%)} = \{(CA - CB) - (XA - XB)\} \times 100 / (CA - CB)$$

Los compuestos de la presente invención suprimen de forma excelente la reacción de PCA.

La composición farmacéutica que contiene uno o dos o más de los compuestos representados por la fórmula general (I) o las sales del mismo como ingrediente activo puede prepararse por métodos usados de forma general usando vehículos farmacéuticos, y cargas que se usan generalmente en este campo. Su forma de administración puede ser administración oral mediante comprimidos, píldoras, capsulas, gránulos, polvos, líquidos etc., o administración parenteral por vía intravenosa, intramuscular, por ejemplo inyecciones, supositorios, gotas para los ojos, pomada para los ojos, líquidos percutáneos, pomadas, preparaciones adhesivas percutáneas, líquidos transmucosa, preparaciones adhesivas transmucosa, inhalaciones.

La composición sólida para usar en la administración oral de acuerdo con la invención se usa en forma de comprimidos, polvos, gránulos etc. En dicha composición sólida, una o más sustancias activas se mezclan con al menos un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinil pirrolidona, silicato de aluminio y magnesio. De forma habitual, la composición puede contener otros aditivos que el diluyente inerte tal como un lubricante (por ejemplo estearato de magnesio), un agente disgregante (por ejemplo, glicolato de celulosa cálcico), un agente estabilizador (por ejemplo lactosa) y un agente que ayuda a la solubilización (por ejemplo ácido glutámico, ácido aspártico). Si fuera necesario, los comprimidos o las píldoras pueden recubrirse con una película de un recubrimiento de azúcar, sustancia gástrica o entérica tal como sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

La composición líquida para administración oral usa emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables y contiene un diluyente inerte usado generalmente tal como agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, esta composición puede contener también agentes auxiliares tales como un agente de solubilización, un agente humectante, un agente de suspensión, así como edulcorantes, aromatizantes, aromáticos y antisépticos.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones asépticas acuosas o no acuosas, suspensiones y emulsiones. Los ejemplos de diluyente para usar en las soluciones acuosas y suspensiones incluyen agua destilada para uso en inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos de diluyentes para usar en las soluciones no acuosas y suspensiones incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal tal como el aceite de oliva, alcoholes como etanol, polisorbato 80 (nombre comercial). Dicha composición puede contener adicionalmente agentes auxiliares tales como un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizador (por ejemplo lactosa) y un agente que ayuda a la solubilización (por ejemplo ácido glutámico o ácido aspártico). Estas composiciones se esterilizan por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezcla de un germicida o irradiación. Como alternativa, puede usarse haciendo en primer lugar composiciones sólidas estériles y disolviéndolas en agua estéril o un disolvente estéril para uso en inyección antes de su uso.

Las preparaciones transmucosa tales como preparaciones transnasales están en estado sólido, líquido o una forma semisólida y pueden producirse por métodos conocidos. Por ejemplo, se forman en un estado sólido, líquido o semisólido añadiendo opcionalmente agentes ajustadores de pH conocidos, antisépticos, espesantes, excipientes. Las preparaciones transnasales se administran usando pulverizadores usados generalmente, recipientes de gotas nasales, tubos, herramientas de inserción en la cavidad nasal.

En caso de administración oral, la dosis diaria adecuada es generalmente de aproximadamente de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, que se administra en una porción o dividiéndola en dos a cuatro dosis. En el caso de inyección intravenosa, la dosis diaria adecuada es aproximadamente de 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, que se administra en una porción o dividiéndola en varias dosis. En el caso de preparaciones transmucosa, una dosis de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg de peso corporal se administra una vez al día o dividiéndola en varias dosis. La dosis se decide opcionalmente teniendo en cuenta los síntomas, la edad, el sexo de cada paciente.

Mejor modo para realizar la invención

A continuación se describe la presente invención con mayor detalle basándose en ejemplos. Los compuestos de la presente invención no se limitan a los compuestos descritos en los siguientes ejemplos. En relación a esto los métodos para la producción de los compuestos de partida para usar en los Ejemplos se describen como Ejemplos de Referencia.

Ejemplo de Referencia 1

Se permitió que 2,4-dicloropirimidina-5 carboxilato de etilo reaccionase con p-toluidina a temperatura ambiente en acetonitrilo en presencia de diisopropiletilamina, obteniendo de esta manera 2-cloro-4-(4-metilanilino) pirimidin-5 carboxilato de etilo (polvo amarillo claro).

Ejemplo de Referencia 2

Se permitió que 4-(3,5-dicloroanilino)-2-metilsulfanilpirimidina-5-carbonitrilo reaccionara con cis-1,2-ciclohexanodiamina a calor de reflujo en tolueno para obtener 2-(cis-2-aminohexilamino)-4-(3,5-dicloroanilino) pirimidin-5 carbonitrilo (sólido incoloro).

ES 2 308 821 T3

Ejemplo de Referencia 3

En etanol en el que se ha disuelto sodio, 3-etoxi-2-[(3-metoxifenil)acetil]acrilato de etilo y sulfato de metilisotiourea se hicieron reaccionar a calor de reflujo para obtener 2-metilsulfanil-4-(3-metoxibencil)pirimidin-5-carboxilato de etilo (aceite amarillo).

Ejemplo de Referencia 4

Se trató N-(2-hidroxietil)ftalimida con hidruro de litio en DMF y después se permitió reaccionar con 2-cloro-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxilato de etilo a 80°C obteniendo así 2-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihidroisoindol-2-il)etil]amino-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (cristales verdes).

Ejemplo de Referencia 5

Se trató 2-cloro-4-(4-metilnilino)pirimidin-5-carboxilato de etilo con solución acuosa de hidróxido sódico 1 M en THF a temperatura ambiente, obteniendo de esta manera ácido 2-cloro-4-(4-metilnilino)pirimidin-5-carboxílico (polvo amarillo claro).

Ejemplo de Referencia 6

Se trató ácido 2-cloro-4-(4-metilnilino)pirimidin-5-carboxilo con HOBT Y WSC·HCl en dicloroetano y después se refrigeró con hielo, se permitió que experimentara la reacción añadiendo una solución 0,5 M de amoniaco-1,4-dioxano para obtener 2-(benzotriazol-1-iloxi)-4-(4-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida (polvo amarillo claro).

Ejemplo de Referencia 7

2-(benzotriazol-1-iloxi)-4-(4-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida y éster terc-butílico del ácido 4-aminobencilcarbámico se permitió que experimentara la reacción en tolueno con calor de reflujo obteniendo de esta manera éster terc-butílico del ácido {4-[5-carbamoil-4-(3-metilnilino)pirimidin-2-ilamina]bencil}carbámico (sólido amarillo).

Ejemplo de Referencia 8

La resina AM de amida de Rink formada en un compuesto amino (retirando el grupo protector Fmoc mediante tratamiento con piperazina) se añadió a ácido 2-cloro-4-(3-metilnilino)pirimidina-5-carboxílico y después un disolvente mixto de diclorometano y DMF se añadió al mismo. Después, DIPC se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La resina se recogió por filtración y se lavó con diclorometano, DMF, THF y metanol en este orden. Se repitió de nuevo la misma serie de lavado y después finalmente se lavó con éter dietílico. La resina se secó a presión reducida obteniendo de ésta manera 2-cloro-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida (resina) adherida a la resina a través del átomo de nitrógeno del resto de amida.

A continuación, usando compuestos disponibles en el mercado o compuestos conocidos por la bibliografía, los compuestos de los Ejemplos de Referencia 9 a 29 mostrados en la Tabla 1 se produjeron de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de Referencia 1, y los compuestos de los Ejemplos de Referencia 30 a 51 mostrados en la Tabla 2 de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de Referencia 5, los compuestos de los Ejemplos de Referencia 52 a 70 mostrados en la Tabla 3 de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de Referencia 6 y el compuesto del Ejemplo de Referencia 71 mostrado en la tabla 3 de la misma manera que la descrita en el Ejemplo de Referencia 7. Las estructuras y datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos de Referencia 1 a 71 se muestran en las Tablas 1 a 3.

Ejemplo 1

Una porción de 3,0 ml de etilendiamina se añadió a la mezcla de 1,0 g de 2-(benzotriazol-1-iloxi)-4-(4-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida y 30 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y 40 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con una solución mixta de cloroformo-isopropanol. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida y después el residuo obtenido de esta manera se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (disolvente de elución; cloroformo: metanol: amoniaco acuoso). Recristalizando el sólido incoloro obtenido de esta manera en un disolvente mixto de acetato de etilo-etanol, se obtuvieron 471 mg de 2-(2-aminoetilamino)-4-(4-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida (cristales incoloros).

Ejemplo 2

Una porción de 128 mg de carbonato potásico y 350 μ l y una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 31% se añadieron a la mezcla de 350 mg de 2-(cis-2-aminohexilamino)-4-(3,5-dicloroanilino)pirimidin-5-carbonitrilo con 5 ml de dimetil sulfóxido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió agua destilada a la mezcla de reacción, y el precipitado formado de esta manera se recogió por filtración. El material filtrado se disolvió en acetato de etilo, se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M al mismo y el precipitado formado de esta manera se recogió por filtración. Por cristalización del material filtrado a partir del disolvente mixto de acetonitrilo-agua, se obtuvieron 85 mg de diclorhidrato de 2-(cis-2-aminohexilamino)-4-(3,5-dicloroanilino)pirimidin-5-carboxamida (cristales incoloros).

Ejemplo 3

Una porción de 210 mg de HOBt y 320 mg de WSC·HCl se añadieron a una mezcla de 450 mg de ácido 2-metil-4-(3-trifluorometilnilino)pirimidin-5-carboxílico, 20 ml de DMF y dicloroetano, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadieron 1,5 ml de amoníaco acuoso al 30% al mismo y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida y el residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de desarrollo: cloroformo: metanol) y se recrystalizó en etanol para obtener 280 mg de cristales incoloros. Una porción de 12 ml de etanol y 1,5 ml de ácido clorhídrico 4 M-acetato de etilo se añadió a los cristales obtenidos de esta manera, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido incoloro resultante se recrystalizó con un disolvente mixto de agua-metanol para obtener 170 mg de clorhidrato de 2-metil-4-(3-trifluorometilnilino)pirimidin-5-carboxamida (cristales incoloros).

Ejemplo 4

Usando CDI en lugar de WSC·HCl y HOBt como agente de condensación en el momento de la amidación, se obtuvo 2-(1H-imidazol-1-il)-4-(3-trifluorometilnilino)pirimidin-5-carboxamida.

Ejemplo 5

Una porción de 0,2 ml de hidracina monohidrato se añadió a la mezcla de 350 mg de 2-[2-(1,3-dioxo-2,3-dihidroisondiol-2-il)etilamino]-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida con 10 ml de etanol, seguido de calentamiento a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Una solución mixta de cloroformo-metanol se añadió al residuo obtenido de esta manera, seguido de lavado con agua, solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recrystalizó en etanol para obtener 140 mg de 2-(2-aminoetoxi)-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida (cristales incoloros).

Ejemplo 6

Una porción de 100 mg de polvo de paladio al 10% sobre carbono se añadió a la mezcla de 869 mg de 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-benciloxianilino)pirimidin-5-carboxamida con THF, metanol y DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 días en una atmósfera de hidrógeno a presión ordinaria. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. Recrystalizando el residuo resultante en un disolvente mixto de acetato de etilo-metanol, se obtuvieron 217 mg de 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-hidroxianilino)pirimidin-5-carboxamida (sólido marrón claro).

Ejemplo 7

Una porción de 12 ml de solución de ácido clorhídrico 4 M-dioxano se añadió a una mezcla de 580 mg de éster terc-butílico del ácido 3-[2-(2-aminoetilamino)-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino]benzoico con 6 ml de metanol y 6 ml de agua y se agitó a 80°C durante 1 hora. El disolvente orgánico se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida y el precipitado formado de esta manera se recogió por filtración. Después de añadir metanol y agua la mezcla se calentó. La materia insoluble se retiró por filtración y después las aguas madres se concentraron a presión reducida. Cristalizando el residuo resultante en un disolvente mixto de metanol y agua, se obtuvieron 59 mg de diclorhidrato del ácido 3-[2-(2-aminoetilamino)-5-carbamoilpirimidin-4-ilamino]benzoico (cristales incoloros).

ES 2 308 821 T3

Ejemplo 8

Una porción de 4 ml de una solución de ácido clorhídrico 4 M-dioxano se añadió a 183 mg de éster terc-butílico del ácido {4-[5-carbamoyl-4-(3-metilanilino)pirimidin-2-ilamino]bencil}carbámico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción, la materia insoluble formada de esta manera se retiró por filtración y el filtrado se alcalinizó añadiendo una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se concentró a presión reducida y se recrystalizó en un disolvente mixto de acetato de etilo y n-hexano, obteniendo de esta manera 44 mg de 2-(4-aminometilanilino)-4-(3-metilanilino)pirimidin-5-carboxamida (cristales amarillo claro).

Ejemplo 9

Una porción de 87 μ l de cloruro de acetilo y 170 μ l de trietilamina se añadieron a la mezcla de 318 mg de 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-metilanilino)pirimidin-5-carboxamida y 20 ml de acetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y THF a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó en un disolvente mixto de THF y acetato de etilo, obteniendo de esta manera 198 mg de 2-[(2-acetilaminoetil)amino]-4-(3-metilanilino)pirimidin-5-carboxamida (cristales incoloros).

Ejemplo 10

Una mezcla de 350 mg de N-terc-butoxicarbonilglicina, 270 mg de HOBt, 384 de WSC·HCl y 10 ml de 1,2-dicloroetano se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 2-(2-aminoacetil)amino-4-(3-trifluorometilanilino)pirimidin-5-carboxamida, seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con una solución mixta de cloroformo-isopropanol. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 2-[2-terc-(butoxicarbonilamino)acetilamino]-4-(3-trifluorometilanilino)pirimidin-5-carboxamida. Esta se disolvió en 5 ml de metanol y 10 ml de solución de ácido clorhídrico 4 M-acetato de etilo, se añadió, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Metanol y acetato de etilo se añadieron a la mezcla de reacción y la mezcla se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; cloroformo: metanol: amoníaco acuoso), obteniendo de esta manera 70 mg de 2-(2-aminoacetilamino)-4-(3-trifluorometilanilino)pirimidin-5-carboxamida (cristales incoloros).

Ejemplo 11

Una porción de 114 μ l de cloruro de metanosulfonilo y 205 μ l de trietilamina se añadieron a la mezcla de 382 mg de 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-metilanilino)pirimidin-5-carboxamida con 10 ml de acetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera saturada y después la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Esto se concentró a presión reducida y el residuo resultante se recrystalizó en un disolvente mixto de metanol y acetato de etilo para obtener 210 mg de 2-{[2-(metanosulfonilamino)etil]amino}-4-(3-metilanilino)pirimidin-5-carboxamida (cristales incoloros).

Ejemplo 12

Una porción de 508 mg de nitrato 3,5-dimetilpirazol-1-carboxamidina y 876 μ l de diisopropiletilamina se añadieron a una mezcla de 328 mg de 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-metilanilino)pirimidin-5-carboxamida y THF, seguido de agitación a 60°C durante una semana. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la fase acuosa se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con una solución mixta de metanol y acetato de etilo y después se recrystalizó en un disolvente mixto de metanol y agua para obtener 200 mg de nitrato de 2-[(2-guanidinoetil)amino]-4-(3-metilanilino)pirimidin-5-carboxamida en forma de cristales incoloros.

Ejemplo 13

Una porción de 135 mg de HOBt y 192 mg de WSC·HCl se añadieron a una mezcla de 195 mg de ácido (Z)-3-[2(acetoxi)fenil]acrílico y 10 ml de dicloroetano seguido de agitación durante 20 minutos a refrigeración con hielo. Después, 2 ml de una solución de DMF que contenía 340 mg de 2-(cis-2-aminociclohexilamino)-4-(3-metilanilino)pirimidin-5-carboxamida se añadió seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (disolvente de elución; cloroformo: metanol) y después el sólido incoloro obtenido se recrystalizó en acetato de etilo

obteniendo así 98 mg de acetato de 2-{{(Z)-2-[(cis-2{[5-carbamoyl-4-(3-metilnilino)pirimidin-2-il]amino}cicloexil)carbamoyl]vinil}fenilo (cristales incoloros).

5 Ejemplo 14

Una porción de 147 mg de cianato potásico y 450 μ l de una solución de ácido clorhídrico 4 M-dioxano se añadieron a una mezcla de 312 mg de 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida y 3 ml de agua y 3 ml de 1,4-dioxano seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 día. La mezcla de reacción se alcalinizó añadiendo una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y el precipitado formado de esta manera se recogió por filtración. El material filtrado se lavó agitándolo en metanol mientras se calentaba y después se recogió por filtración para obtener 212 mg de 4-(3-metilnilino)-2-[(2-ureidoetil)amino]pirimidin-5-carboxamida (sólido incoloro).

15 Método de Síntesis en Fase Sólida

100 mg (equivalente a 40 μ M) de porciones de 2-cloro-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida (resina) adheridas a la resina mediante el átomo de nitrógeno del resto amida, preparados en el Ejemplo de Referencia, se añadieron respectivamente a 96 pocillos de un recipiente de reacción de una maquina de síntesis (ACT496MOS fabricada por Advanced ChemTech). Posteriormente, una solución de 0,5 M de N-metilpirrolidona de un compuesto de amina correspondiente en porciones 1,0 ml y una solución 2,5 M de N-metilpirrolidona de diisopropiletilamina en porciones de 200 μ l se dispensaron en los pocillos respectivos y se realizaron 12 horas de agitación a 100°C. Después de la retirada de la solución de reacción por filtración, las resinas respectivas se lavaron con DMF dos veces y después con diclorometano, DMF, metanol y THF en este orden. A las resinas respectivas se les añadió 4 ml de solución de ácido trifluoroacético al 40% en diclorometano y las mezclas se agitaron a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las resinas respectivas se retiraron por filtración y se recogieron las mezclas de reacción. Los disolventes respectivos se evaporaron a presión reducida para obtener compuestos 2-(amino sustituido)-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida. La identificación de los compuestos se realizó basándose en espectrometría de masas y tiempo de retención de HPLC, y la proporción de área de HPCL se usó como pureza del compuesto.

30 Los compuestos de los ejemplos 15 a 47 mostrados en las Tablas 4 y 5 se sintetizaron de la misma manera descrita en el Ejemplo 1, los compuestos de los ejemplos 48 a 50 mostrados en la Tabla 5 se sintetizaron de la misma manera descrita en el Ejemplo 3 y los compuestos de los ejemplos 51 a 60 se sintetizaron por el método de síntesis en fase sólida. Las estructuras, métodos de producción y datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos 1 a 60 se muestran en las Tablas 4 y 5.

35 También, las estructuras de otros compuestos de la presente invención se muestran en las Tablas 6 a 9. Estos compuestos pueden sintetizarse fácilmente por los métodos de producción mencionados anteriormente y los métodos descritos en los ejemplos, así como los métodos que son obvios para los especialistas en la técnica o métodos modificados de los mismos.

40 Se usan las siguientes abreviaturas en las tablas. También, el número delante de cada grupo sustituyente indica la posición de sustitución y varios números indican varias sustituciones. Por ejemplo, 3,5-Me indica 3,5-dimetilo.

45 Rej: número de Ejemplo de Referencia; Ej: número de Ejemplo; Cmp: número de Compuesto; Sin: método de producción (A-H: producido de la misma manera que en los Ejemplos 1, 2, 3, 10, 11, 12, 14 y 51 respectivamente; C'-D': respectivamente producidos de la misma manera que en los Ejemplos 3 y 4, seguido de desprotección); Sal: sal (Fu: fumarato; Ox: Oxalato; espacio en blanco: forma libre; respecto al número delante de cada componente ácido, 2HCl, por ejemplo, indica diclorhidrato y la ausencia de un número significa 1); Dat: datos físico químicos (F: FAB-MS (M + H)⁺; FN: FAB-EM (M - H)⁻; E: EL-EM; M: punto de fusión (°C); dsc: descomposición);

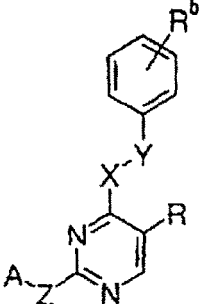
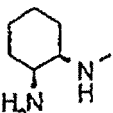
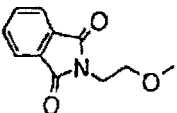
50 Fe: fenilo; Bn: bencilo; Me: metilo; Et: etilo; Pr: propilo; iPr: 2-propilo; Bu: butilo; tBu: terc-butilo; Bt: benzotriazol-1-ilo; Ac: acetilo; Boc: tBuO-CO-. También, un compuesto en el que R^b es 2,3-(CH)₄ forma un grupo 2-naftilo junto con el anillo de benceno adyacente.

55

60

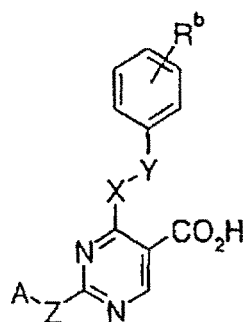
65

TABLA 1

					
Rej	A - Z	R	X-Y	R ^b	Dat
1	Cl	CO ₂ Et	NH	4-Me	F 292
2		CN	NH	3,5-Cl	F 377, 379
3	MeS	CO ₂ Et	CH ₂	3-OMe	F 319
4		CO ₂ Et	NH	3-Me	F 447
9	Cl	CO ₂ Et	NH	3-Me	F 292
10	Cl	CO ₂ Et	NH	2-Me	F 292
11	Cl	CO ₂ Et	NH	3-CF ₃	F 346
12	Cl	CO ₂ Et	NH	3-CN	F 303
13	Cl	CO ₂ Et	NH	3-OMe	F 308
14	Cl	CO ₂ Et	NH-CH ₂	3-CF ₃	F 360
15	Cl	CO ₂ Et	S	3-CF ₃	F 363
16	Cl	CO ₂ Et	NH	3-Br	F 358
17	Cl	CO ₂ Et	NH	2,3 -(CH ₂) ₄	F 332
18	Cl	CO ₂ Et	NH	3,4-(CH ₂) ₃	F 318
19	Cl	CO ₂ Et	NH	3,5-Me	FN 304
20	Cl	CO ₂ Et	NH	2,3 -(CH) ₄	F 328
21	MeS	CO ₂ Et	NH	3-OBn	F 396
22	MeS	CO ₂ Et	NH	3-Boc	F 390
23	MeS	CO ₂ Et	NH	3-NO ₂	F 335
24	MeS	CO ₂ Et	N(Me)	3-CF ₃	F 358
25	MeS	CO ₂ Et	NH	3-CF ₃	
26	Me	CO ₂ Et	NH	3-CF ₃	F 326
27	Ph	CO ₂ Et	NH	3-CF ₃	F 388

28	AcHN	CO ₂ Et	NH	3-CF ₃	F 369
29	MeS	CN	NH	3,5-Cl	F 311

TABLA 2



Rej	A - Z	X-Y	R ^b	Dat
5	Cl	NH	4-Me	FN 262
30	Cl	NH	3-Me	F 264
31	Cl	NH	2-Me	FN 262
32	Cl	NH	3-CF ₃	F 318
33	Cl	NH	3-CN	FN 273
34	Cl	NH	3- OMe	FN 278
35	Cl	NH-CH ₂	3-CF ₃	F 332
36	Cl	S	3-CF ₃	F 299
37	Cl	NH	3-Br	FN 328
38	Cl	NH	2,3 -(CH ₂) ₄	F 304
39	Cl	NH	3,4-(CH ₂) ₃	F 290
40	Cl	NH	3,5-Me	FN 276
41	Cl	NH	2,3 -(CH) ₄	F 300
42	MeS	NH	3-OBn	F 368
43	MeS	NH	3-Boc	F 362
44	MeS	NH	3-NO ₂	F 307
45	MeS	NH	3-CF ₃	F 330
46	MeS	N (Me)	3-CF ₃	F 344
47	Me	NH	3-CF ₃	F 298
48	pH	NH	3-CF ₃	F 360
49	H ₂ N	CH ₂	3-CF ₃	F 299
50	MeS	NH	3-OMe	F 291

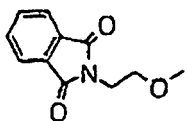
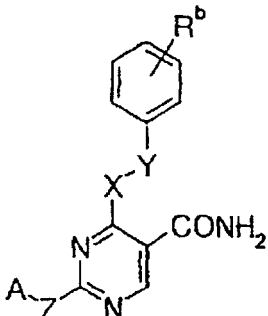
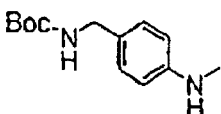
51		NH	3-Me	F 419
----	---	----	------	-------

TABLA 3

				
Rej	A - Z	X-Y	R ^b	Dat
6	BtO	NH	4-Me	F 362
7		NH	3-Me	F 449
52	BtO	NH	3-Me	F 362
53	BtO	NH	2-Me	F 362
54	BtO	NH	3-CF ₃	F 416
55	BtO	NH	3-CN	F 373
56	BtO	NH	3-OMe	F 378
57	BtO	NH-CH ₂	3-CF ₃	F 430
58	BtO	S	3-CF ₃	FN 431
59	BtO	NH	3-Br	FN 424
60	BtO	NH	2,3 -(CH ₂) ₄	F 402
61	BtO	NH	3,4-(CH ₂) ₃	F 388
62	BtO	NH	3,5-Me	FN 374
63	BtO	NH	2,3 -(CH) ₄	
64	MeS	NH	3-OBn	F 367
65	MeS	NH	3-Boc	F 361
66	MeS	NH	3-NO ₂	F 306
67	MeS	N-H	3-CF ₃	F 329
68	MeS	N(Me)	3-CF ₃	F 343
69	MeS	CH ₂	3-OMe	F 290

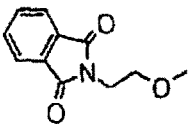
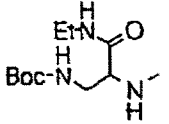
70		NH	3-Me	F 418
71		NH	3-Me	F 458

TABLA 4

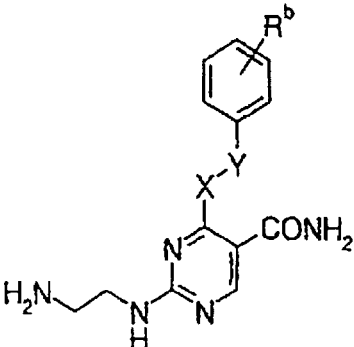
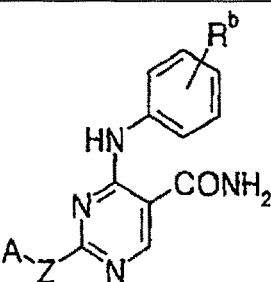
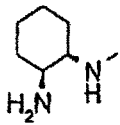
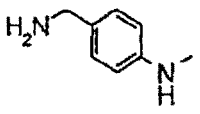
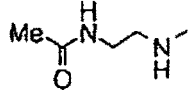
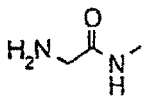
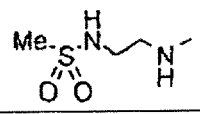
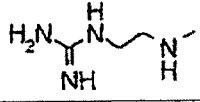
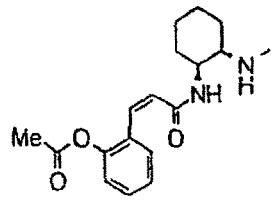
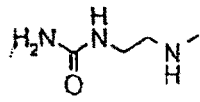
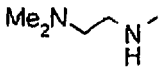
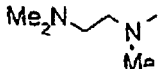
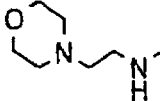
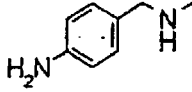
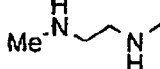
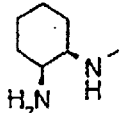
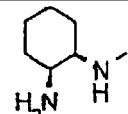
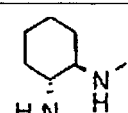
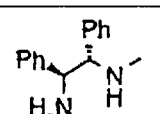
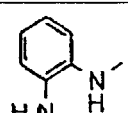
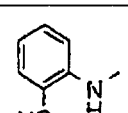
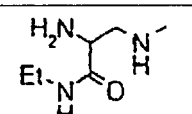
					
Ej	Sin	X-Y	R ^b	Sal	Dat
1	A	NH	4-Me		F 287, M 191-193
6	C'	NH	3-HO		F 289, M 203- 207 (dsc)
7	C'	NH	3-CO ₂ H	2HCl	F 317, M 285-290
15	A	NH	3-Me		F 287, M 185-188
16	A	NH	2-Me		F 287, M 185-187
17	A	NH	3-CF ₃	2HCl	F 341, M 270-272 (dsc)
18	A	NH	3-CN		F 298, M 192-194
19	A	NH	3-MeO		F 303, M 142-145
20	A	NH-CH ₂	3-CF ₃		F 355, M 193-196
21	A	S	3-CF ₃		F 358
22	A	NH	3-Br		F 351, M 194-196
23	A	NH	2,3-(CH ₂) ₄		F 327
24	A	NH	3,4-(CH ₂) ₃		F 313
25	A	NH	3,5-Me		F 301
26	A	NH	2,3-(CH) ₄		F 323
41	A	NH	3-BnO		F 379, M 192-194
42	A	NH	3-NO ₂		F 318, M 210-214 (dsc)
43	A	CH ₂	3-MeO		F 302, M 127-129
44	A	N (Me)	3-CF ₃	Ox	F 355, M 223-225

TABLA 5

					
Ej	Sin	X-Y	R ^b	Sal	Dat
2	B		3,5- Cl	2HCl	F 395, 285-300 (dsc)
3	C	Me-	3-CF ₃	HCl	F 297, M 254-255 (dsc)
4	C		3-Me		F 295, M 240-242
5	C'	H ₂ N-CH ₂ -O ⁻	3-Me		F 288, M 155-157
8	C'		3-Me		F 349, M 197-203
9	D		3-Me		F 329, M 250-253
10	D'		3-CF ₃		F 355
11	E		3-Me		F 365, M 202-204
12	F		3-Me	HNO ₃	F 329, M 254-257
13	D		3-Me		F 529, M 171-173
14	G		3-Me		F 330, M 249-250

ES 2 308 821 T3

27	A		3-CF ₃		F 369, M 185-187
28	A		3-CF ₃		F 383, M 153-157
29	A		3-CF ₃		F 367, M 207-209
30	A		3-CF ₃		F 411, M 222-224 (dsc)
31	A		3-CF ₃		F 369, M 198-200
32	A		3-CF ₃		FN 401, M 259 (dsc)
33	A		3-CF ₃		F 355, M 194-196
34	A		3-Br		F 405, M 204-206
35	A		3-Me		F 341, M 161-163
36	A		3-Br		F 348, M 217-220 (dsc)
37	A		3-Me		F 341, M 171-175
38	A		3,5-Me		F 453, M 256-259
39	A		3-Me		F 335, M 220-224
40	A		3-Me		F 336, M 220-223
45	A		3-Me		F 358, M 218-220

46	A		3-CF ₃		F 342, M 216-219
47	A		3-CF ₃		F 355, M 185-189
48	C	Ph-	3-CF ₃		F 359, M 233-235
49	C	H ₂ N-	3-CF ₃		F 298, M 234-235
50	C'		3-Me		F 358, M 206-209 (dsc)
51	H		3-Me		F 301
52	H		3-Me		F 364
53	H		3-Me		F 453
54	H		3-Me		F 363
55	H		3-Me		F 345
56	H		3-Me		F 360
57	H		3-Me		F 335
58	H		3-Me		F 328
59	H		3-Me		F 324
60	H		3-Me		F 340

TABLA 6

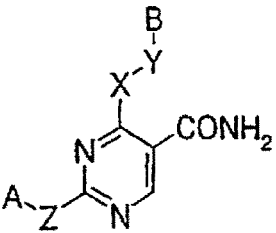
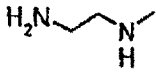
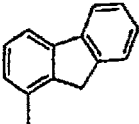
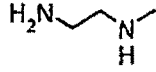
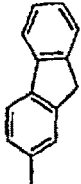
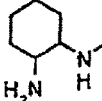
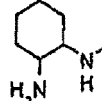
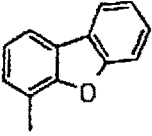
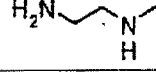
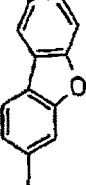
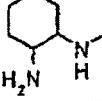
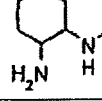
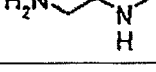
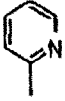
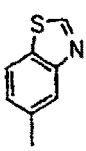
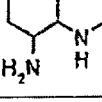
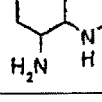
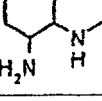
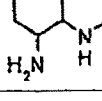
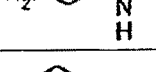
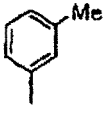
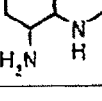
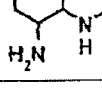
Cmp	R ^b	Cmp	R ^b	Cmp	R ^b	Cmp	R ^b
1	2-F	10	2-NH ₂	19	2-OPh	28	2-Bu
2	3-F	11	3-NH ₂	20	3-OPh	29	3-Bu
3	4-F	12	4-NH ₂	21	4-OPh	30	4-Bu
4	2-Cl	13	2-Ac	22	2-Et	31	2i-Pr
5	3-Cl	14	3-Ac	23	3-Et	32	3-iPr
6	4-Cl	15	4-Ac	24	4-Et	33	4-iPr
7	2-CH ₂ -OH	16	2-SMe	25	2-Pr	34	2,3-OCH ₂ O
8	3-CH ₂ -OH	17	3-SMe	26	3-Pr	35	3,4-OCH ₂ O
9	4-CH ₂ -OH	18	4-SMe	27	4-Pr	36	3,4-(CH) ₄

TABLA 7

Cmp	R ^b	Cmp	R ^b	Cmp	R ^b	Cmp	R ^b
37	2-F	46	2-NH ₂	55	2-OPh	64	2-Bu
38	3-F	47	3-NH ₂	56	3-OPh	65	3-Bu
39	4-F	48	4-NH ₂	57	4-OPh	66	4-Bu
40	2-Cl	49	2-Ac	58	2-Et	67	2i-Pr
31	2-Cl	50	3-Ac	59	3-Et	68	3-iPr
42	4-Cl	51	4-Ac	60	4-Et	69	4-iPr
43	2-CH ₂ -OH	52	2-SMe	61	2-Pr	70	2,3-OCH ₂ O

44	3-CH ₂ -OH	53	3-SMe	62	3-Pr	71	3,4-OCH ₂ O
45	4-CH ₂ -OH	54	4-SMe	63	4-Pr	72	3,4-(CH) ₄

TABLA 8

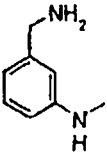
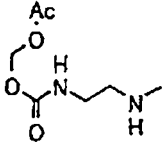
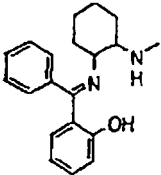
							
Cmp	X-Y	A-Z	B	Cmp	X-Y	A-Z	B
73	-NH-			87	-NH-		
74				88			
75	-NH-			89	-NH-		
76				90			
77	-NH-			91	-NH-		
78				92			
79	-NH-			93	-NH-		
80				94			
81	-NH-			95	-CH(OH)-		
82				96			

83	-			97	-		
84	NH-			98	-CO-		
85	-			99	-		
86	NH-			100	-C(=NOH)-		

TABLA 9

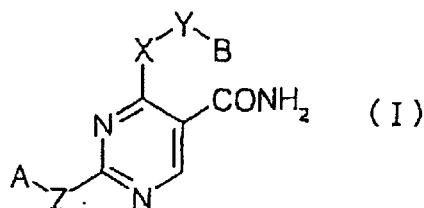
Cmp	Rb	A-Z	Cmp	Rb	A-Z	Cmp	Rb	A-Z
101	Me		121	Me		141	Me	
102	Br		122	Br		142	Br	
103	Cl		123	Cl		143	Cl	
104	CF ₃		124	CF ₃		144	CF ₃	
105	Me		125	Me		145	Me	
106	Br		126	Br		146	Br	
107	Cl		127	Cl		147	Cl	
108	CF ₃		128	CF ₃		148	CF ₃	
109	Me		129	Me		149	Me	
110	Br		130	Br		150	Br	
111	Cl		131	Cl		151	Cl	
112	CF ₃		132	CF ₃		152	CF ₃	
113	Me		133	Me		153	Me	
114	Br		134	Br		154	Br	
115	Cl		135	Cl		155	Cl	
116	CF ₃		136	CF ₃		156	CF ₃	

ES 2 308 821 T3

117	Me		137	Me		157	Me	
118	Br		138	Br		158	Br	
119	Cl		139	Cl		159	Cl	
120	CF ₃		140	CF ₃		160	CF ₃	

REIVINDICACIONES

1. Un nuevo compuesto seleccionado entre derivados de pirimidin-5-carboxamida de fórmula (I), tautómeros e isómeros geométricos y ópticos de los mismos, sales de dichos derivados, tautómeros e isómeros e hidratos y solvatos de dichos derivados, tautómeros, isómeros y sales



en la que

X es O, S, NR¹, CO, NR¹CO, CONR¹, C=N-OR¹ o un enlace;

Y es alquilenos C₂-C₆ que puede estar sustituido con OR¹ o NHR¹, o un enlace;

Z es O, NR² o un enlace;

A es H, o alquilo C₁-C₆ que puede tener un sustituyente, -CO-(alquilo C₁-C₆) que puede tener un sustituyente, arilo que puede tener un sustituyente, un grupo heteroarilo monocíclico de cinco a ocho miembros que tiene de 1 a 4 átomos seleccionados entre O, S y N que puede tener un sustituyente, cicloalquilo que puede tener un sustituyente o un grupo heterocíclico saturado de cinco a ocho miembros que tiene al menos un N como átomo del anillo y puede tener adicionalmente un O ó S que puede tener un sustituyente;

B es arilo que puede tener un sustituyente (con la condición de que se excluya el grupo 2'-(1H-tetrazol-5-ilo)bifenil-4-ilo) o un grupo heteroarilo monocíclico de cinco a ocho miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N que puede tener un sustituyente; y

R¹, R² son independientemente H, alquilo C₁-C₆ o -CO-(alquilo C₁-C₆); con la condición de que A sea distinto de etilo cuando X es NH, Y y Z son enlaces y B es 2-metilfenilo; en las que los sustituyentes en el "cicloalquilo que puede tener un sustituyente" y "un grupo heterocíclico saturado de cinco a ocho miembros que tiene al menos un N como átomo del anillo y puede tener adicionalmente un O ó S que puede tener un sustituyente" se seleccionan dentro de siguiente Grupo a y puede tener de 1 a 4 de estos sustituyentes;

Grupo a: -NH₂, -NH₂ en una forma de profármaco, -alquilenos C₁-C₆-NH₂, -alquilenos C₂-C₆-NH₂ en una forma de profármaco, -NH-alquilo C₁-C₆, -N(-alquil C₁-C₆)₂, -NH-alquilenos-arilo C₂-C₆, -NH-arilo, -NH-cicloalquilo, -NH-heteroarilo, -NHCO-alquilo C₁-C₆, -NHCO₂-alquilo C₁-C₆, -NHC(NH)NH₂, -NHCONH₂, -OH, -O-alquilo C₁-C₆, -CO₂H, -CONHOH, -CO₂-alquilo C₁-C₆, -CONH-alquilo C₁-C₆ y -CON(-alquil C₁-C₆)₂;

Los sustituyentes del "arilo que puede tener un sustituyente" y "grupo heteroarilo monocíclico de cinco a ocho miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N que pueden tener un sustituyente" se seleccionan entre el Grupo a mencionado anteriormente y el siguiente Grupo b y pueden tener de 1 a 4 de estos sustituyentes;

Grupo b: -alquilo C₁-C₆, -átomo de halógeno (F, Cl, Br o I), -alquilo C₁-C₆ sustituido con un átomo de halógeno, -O-alquilenos-arilo C₂-C₆, -O-arilo, -O-alquilenos-arilo C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilenos-arilo C₂-C₆, -S-alquilenos-arilo C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -NO₂ y -CN;

Los sustituyentes del "grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un sustituyente" se seleccionan entre el Grupo a mencionado anteriormente y el siguiente Grupo c, y pueden tener de 1 a 4 de estos sustituyentes;

Grupo c: -átomo de halógeno, -O-alquilenos-arilo C₂-C₆, -O-arilo, -O-alquilenos-arilo C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -S-alquilenos-arilo C₂-C₆, -S-alquilenos-arilo C₂-C₆-O-alquilo C₁-C₆, -NO₂, -CN, -arilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado entre el Grupo a, -cicloalquilo, -heteroarilo, -anillo hetero saturado, -vinil, -(1-propenilo) y -etnilo;

arilo se refiere a un grupo arilo monocíclico a tricíclico que tiene de 6 a 14 átomos de carbono o un grupo fenilo condensado con un anillo cicloalquilo de cinco a ocho miembros; cicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono que incluye dicho grupo condensado con un anillo de benceno.

ES 2 308 821 T3

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X es NR^1 , R^1 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, Y es un enlace, Z es NH y B es arilo que puede tener de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre $-\text{NH}_2$, $-(\text{alquilenos } \text{C}_2\text{-C}_6)\text{-NH}_2$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, átomos de halógeno, $-\text{CF}_3$ y grupos $-\text{O}-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$.

5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que A es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con un grupo seleccionado entre $-\text{NH}_2$ y $-\text{NH}_2$ en una forma de profármaco.

10 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que A es cicloalquilo sustituido con un grupo seleccionado entre $-\text{NH}_2$ y $-\text{NH}_2$ en una forma de profármaco y $-(\text{alquilenos } \text{C}_2\text{-C}_6)\text{-NH}_2$.

10 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

2-(2-aminoetilamino)-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida,

15 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-trifluorometilnilino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(4-aminobutilamino)-4-(3-trifluorometilnilino)pirimidin-5-carboxamida),

20 2-(2-aminoetilamino)-4-(3-bromoanilino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(2-aminoetilamino)-4-(3-nitroanilino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(2-aminoetilamino)-4-(3,5-dimetilnilino)pirimidin-5-carboxamida,

25 2-(2-aminoetilamino)-4-(2-naftilamino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(cis-2-aminociclohexilamino)-4-(3-metilnilino)pirimidin-5-carboxamida,

30 2-(cis-2-aminociclohexilamino)-4-(3-bromoanilino)pirimidin-5-carboxamida,

2-(cis-2-aminociclohexilamino)-4-(3,5-dicloroanilino)pirimidin-5-carboxamida y

2-(cis-2-aminociclohexilamino)-4-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-5-carboxamida

35 y sales de los mismos.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto farmacéuticamente estable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 que es un inhibidor de tirosina quinasa Syk.

8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad en la que toma parte Syk.

45

50

55

60

65