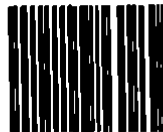


PETITORIO

Industria y Comercio
Oficina de Patentes



01 28471

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 01028471 00000000

Folios: 127

Fecha (VNO): 2001-04-10 16:00:17

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTE

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE 2000-3

①

SOLICITUD DE :

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Domicilio: Filadelfia, Pennsylvania, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección: Carrera 13 No.37-43, P.12

Teléfono: 2859828

Fax: 2859267

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 17'017.671 TP 2978

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Jerry L. ADAMS-Jeffrey C. ROEM- John J. TAGGART- Ralph F. HALL

Dirección:

Teléfono:

Fax:

E-mail:

Wayne, Pennsylvania, E.U.A. King of Prussia, Pennsylvania, E.U.A. Elkins Park, Pennsylvania, E.U.A. Villanova, Pennsylvania, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número _____

⑤ Título (54)

NUEVOS COMPUESTOS

⑥

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/519

⑦

Prioridad

SI ☐

NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

⑧

Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐

12 meses ☐

18 meses ☐

Otro ☐

⑨

Comprobante de pago No. 22295

Fecha _____

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ANEXOS

10

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. PODER No. 15479
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Descripción de la invención.
- ☐ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C.17'017.671 T.P. 2978

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 8001760

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 01026471 00000000

Folios: 127

Fecha (RUB): 2001-04-10 16:00:17

Trámite : ONE PATENTES 0 1 REGISTRO/ 411 PRESENTE

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1 - 23,295
FECHA : ABRIL 10 DE 2001

C O P I A

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	2544144	10/04/2001	2,896,480.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	356,640.00
		TOTAL :	\$ 356,640.00

SON: TRESCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL SEISCIENTOS CUARENTA PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

N

NUEV S COMPUESTOS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a un nuevo grupo de compuestos de 1,5-disustituido-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona, a procedimientos para su preparación, a su utilización en el tratamiento de enfermedades mediadas por CSBP/p38 cinasa y a composiciones farmacéuticas para la utilización en tal terapia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La transducción de señales intracelulares es el medio por el cual las células responden a estímulos extracelulares. Independientemente de la naturaleza del receptor en la superficie celular (v.g. acoplado a proteína tirosina cinasa o proteínas G de la membrana), las proteínas cinasas y fosfatasas junto con las fosfolipasas son la maquinaria esencial por la cual la señal es transmitida, además, dentro de la célula [Marshall, J. C., Cell, 80, 179-278 (1995)]. Las proteínas cinasas se pueden clasificar en cinco clases, siendo las dos clases principales las tirosina cinasas y las serina/treonina cinasas, dependiendo de si la enzima fosforila uno o más de sus sustratos en uno o más restos específicos de tirosina o de serina/treonina [Hunter, T., Methods in Enzymology (Protein Kinase Classification) pág. 3, compilado por Hunter, T.; Sefton, B.M. eds; vol. 200, Academic Press; San Diego, 1991].

Para la mayoría de las respuestas biológicas, están implicadas múltiples cinasas intracelulares, y una cinasa individual puede estar implicada en más de un evento señalizador. Con frecuencia, estas cinasas son citosólicas y pueden translocarse al núcleo o los ribosomas, donde pueden afectar a eventos transcripcionales y traduccionales, respectivamente. La implicación de cinasas en el control transcripcional se entiende actualmente mucho mejor que su efecto sobre la traducción, como se ilustra por los estudios sobre la transducción de señales inducida por el factor del crecimiento y que implica a la cinasa MAP/ERK [Marshall, C.J. Cell, 80, 179 (1995); Herskowitz, I. Cell, 80, 187 (1995); Hunter, T. Cell, 80, 225 (1995); Seger, R. y Krebs, E.G. FASEB J., 726-735 (1995)].

Si bien muchas rutas señalizadoras son parte de la homeostasis celular, numerosas citocinas (v.g., IL-1 y TNF) y algunos otros mediadores de la inflamación (v.g., COX-2 e iNOS) se producen sólo como respuesta a señales de estrés tales como lipopolisacárido (LPS) bacteriano. Los primeros indicios que sugieren que la ruta de la transducción de señales que conducen a la biosíntesis de citocinas inducida por LPS implicaba a las proteínas cinasas surgieron a partir de los estudios de Weinstein [Weinstein y col., J. Immunol. 151, 3829 (1993)] pero las proteínas cinasas específicas implicadas no fueron identificadas. Trabajando desde una perspectiva similar, Han [Han y

col., Science 265, 808 (1994)] identificaron p38 de m μ rdo como una cinasa que es tirosina fosforilada en respuesta a LPS. La prueba definitiva de la implicaci3n de la cinasa p38 en la ruta de la transducci3n de se $\tilde$ ales estimulada por LPS que conduce al inicio de la bios $\tilde$ ntesis de citocinas proinflamatorias fue proporcionada por el descubrimiento independiente de la cinasa p38 por Lee [Lee y col., Nature, 372, 739(1994)] como la diana molecular para una nueva clase de agentes anti-inflamatorios. El descubrimiento de p38 (llamada por Lee CSBP 1 y 2) proporcion3 un mecanismo de acci3n para una clase de compuestos anti-inflamatorios para los que SKyF 86002 era el ejemplo protot $\tilde$ pico. Estos compuestos inhib $\tilde$ an la s $\tilde$ ntesis de IL-1 y TNF en monocitos humanos a concentraciones en el intervalo bajo de μ M [Lee y col., Int. J. Immunopharmac. 10(7), 835(1988)] y exhib $\tilde$ an actividad en modelos animales que son refractarios a inhibidores de ciclooxigenasa [Lee y col., Annals N.Y. Acad. Sci., 696, 149 (1993)].

Ahora se ha establecido firmemente que CSBP/p38 es una de varias cinasas implicadas en la ruta de transducci3n de se $\tilde$ ales en respuesta a estr3s, que es paralela y en gran parte independiente de la cascada de cinasa de la prote $\tilde$ ina cinasa activada por mit3genos (MAP) an3loga (Figura 1). La se $\tilde$ ales de estr3s, que incluyen LPS, citocinas pro-inflamatorias, oxidantes, luz UV y estr3s osm3tico, activan las cinasas hacia el extremo 5' de CSBP/p38, las cuales, a su vez, fosforilan CSBP/p38 en treonina 180 y tirosina 182 dando como resultado la activaci3n de CSBP/p38. MAPKAP cinasa-2 y MAPKAP cinasa-3 han sido identificados como sustratos hacia el extremo 3' de CSBP/p38 que, a su vez, fosforilan la prote $\tilde$ ina de choque t3rmico Hsp 27 (Figura 1). Los sustratos hacia el extremo 3' adicionales, que se saben que son fosforilados mediante p38, incluyen cinasas (Mnk1/2, MSK1/2 y PRAK) y factores de transcripci3n (CHOP, MEF2, ATF2 y CREB). Mientras que todav $\tilde$ ia no se saben muchas de las rutas se $\tilde$ nalizadoras requeridas para la bios $\tilde$ ntesis de citosina, parece claro que est3n implicados muchos de los sustratos para p38 enumerados anteriormente [Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361 (1997) y Lee, J. C. y col, Pharmacol. Ther. Vol. 82, nos. 2-3, pp. 389-397, 1999].

Lo que se sabe, sin embargo, es que, adem3s de inhibir IL-1 y TNF, los inhibidores de cinasa CSBP/p38 (documentos SKyF 86002 y SB 203580) tambi3n disminuyen la s $\tilde$ ntesis de una amplia gama de prote $\tilde$ inas pro-inflamatorias incluyendo IL-6, IL-8, GM-CSF y COX-2. Tambi3n se ha observado que los inhibidores de cinasa CSBP/p38 suprimen la expresi3n inducida por TNF de VCAM-1 sobre c3lulas endoteliales, la fosforilaci3n inducida por TNF y la activaci3n de PLA2 citos3lica y la s $\tilde$ ntesis de colagenasa y estromelisina estimulada por IL-1. Estos y otros datos adicionales

demuestran que CSBP/p38 está implicada no sólo en la síntesis de citocinas, sino también en la señalización de citocinas [cinasa CSBP/p38 revisada en Cohen, P. Trends Cell Biol., 353-361 (1997)].

La interleuquina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) son sustancias biológicas producidas por diversas células, tales como monocitos o macrófagos. Se ha demostrado que IL-1 es mediadora de diversas actividades biológicas supuestamente importantes en la inmunoregulación y otras condiciones fisiológicas tales como la inflamación [Véase, v.g., Dinarello y col., *Rev. Infect. Disease*, 6, 51 (1984)]. La pluralidad de actividades biológicas conocidas para IL-1 incluyen la activación de las células T auxiliares, inducción de fiebre, estimulación de la producción de prostaglandinas o colagenasa, quimiotaxis de neutrófilos, inducción de proteínas en fase aguda y la supresión de los niveles de hierro en plasma.

Existen muchos estados de enfermedad en los cuales la producción excesiva o no regulada de IL-1 está implicada en la exacerbación y/o la causa de la enfermedad. Éstas incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, otros estados de enfermedad inflamatorios agudos o crónicos tales como la reacción inflamatoria inducida por endotoxina o la enfermedad intestinal inflamatoria; tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriática, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis rubeolar y sinovitis aguda. Evidencias recientes también ligan la actividad de IL-1 a la diabetes y las células pancreáticas β [revisión de las actividades biológicas que se han atribuido a IL-1, Dinarello, J. Clinical Immunology, 5 (5), 287-297 (1985)].

La producción excesiva o no regulada de TNF ha estado implicada en la mediación o exacerbación de cierto número de enfermedades, entre las que se incluyen artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas; sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, síndrome de disnea en el adulto, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, lesión por reperfusión, reacción injerto contra receptor, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, tal como gripe, caquexia secundaria a infección o enfermedad maligna, caquexia secundaria a síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), SIDA, CRS (complejo relacionado con SIDA), formación de queloides, formación de tejido cicatrizal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o pirosis.

La interleuquina 8 (IL-8) es un factor quimiotáctico producido por varios tipos de células, entre las que se incluyen células mononucleares, fibroblastos, células endoteliales y queratinocitos. Su producción a partir de células endoteliales es inducida por

IL-1, TNF, o lipopolisacárido (LPS). IL-8 estimula cierto número de funciones in vitro. Se ha observado que tiene propiedades quimioattractoras para neutrófilos, linfocitos T y basófilos. Además, induce la liberación de histamina a partir de basófilos, tanto de individuos normales como atópicos, así como la liberación de enzimas lisosomales y estado
5 lido respiratorio a partir de neutrófilos. También se ha observado que IL-8 incrementa la expresión superficial de Mac-1 (CD11b/CD18) sobre los neutrófilos sin síntesis de proteínas de novo, esto puede contribuir a una adhesión incrementada de los neutrófilos a células endoteliales vasculares. Muchas enfermedades están caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos. Las condiciones asociadas a un incremento en la
10 producción de IL-8 (que es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos en el sitio inflamatorio) se beneficiarían de compuestos que sean supresores de la producción de IL-8.

IL-1 y TNF afectan a una amplia variedad de células y tejidos, y estas citocinas, así como otras citocinas derivadas de leucocitos, son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una amplia gama de estados de enfermedad y condiciones. La inhibición de estas citocinas es beneficiosa para controlar, reducir y aliviar muchos de estos estados de enfermedad.

Cabe esperar que la inhibición de la transducción de señales vía CSBP/p38, que además de IL-1, TNF e IL-8 descritos anteriormente también se requiere para la
20 síntesis y/o la acción de varias proteínas pro-inflamatorias adicionales (es decir, IL-6, GM-CSF, COX-2, colagenasa y estromelisina), sea un mecanismo altamente eficaz para regular la activación excesiva y destructora del sistema inmune. Esta expectación está avalada por las potentes y diversas actividades anti-inflamatorias descritas para los inhibidores de cinasa CSBP/p38 [Badger y col., J. Pharm. Exp. Thera. 279 (3):
25 1453-1481 (1996); Griswold, y col., Pharmacol. Comm. 7, 323-229 (1996)].

El campo de patentes y solicitudes de patentes que describen compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por p38 se ha expandido rápidamente a lo largo de los últimos años. En la mayoría de los casos, el núcleo central de la molécula ha sido un derivado de imidazol, oxazol o pirazol, tales como los descritos
30 en los documentos WO 93/14081; WO 93/14082; WO 95/02591; WO 95/13067; WO 95/31451; WO 99/58523; WO 98/56377; WO 97/16442; WO 99/57101; WO 00/39116; y WO 00/31063. Sistemas de anillos más recientes incluyen núcleos de cicloalqueno, pirimidina, pirazina y triazol, tales como en los documentos WO 00/25791; WO 98/24782; WO 99/17776; WO 00/10563; WO 00/25791; y WO 00/35911; y sistemas de
35 anillos múltiples, tales como en los documentos WO 99/64400; WO 98/22457; WO 00/20402; WO 00/12497; WO 99/61426 y WO 99/58502.

Sin embargo, a pesar de este esfuerzo investigador, persiste la necesidad para tratamientos en este campo, de compuestos que inhiban la CSBP/p38/RKcinasa, y sean útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por ella.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 La figura 1 demuestra la cascada de p38 cinasa.

La figura 2 demuestra un modelo de tos inducida por ácido cítrico.

La figura 3 demuestra un modelo hipertensivo inducido por antígeno o LTD4 en cobayas.

10 La figura 4 demuestra los efectos de dextrometorfano o codeína en la tos inducida por ácido cítrico en cobayas.

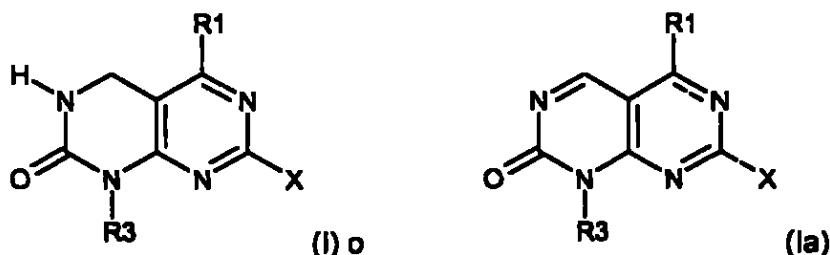
SUMARIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a los nuevos compuestos de Fórmulas (I) a (V) y (Ia) a (Va), y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) a (V) y (Ia) a (Va), y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Este invención se refiere a un método para tratar, incluyendo la profilaxis, de una enfermedad mediada por CSBP/RK/p38 cinasa en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de las Fórmulas (I) a (V) y (Ia) a (Va).

En consecuencia, la presente invención proporciona a compuesto de Fórmula

20 (I):



en las que

R₁ es un anillo arilo o heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

25 R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterocíclico, o un resto heterocíclicil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;

30 R₃ es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, o heterocíclicil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos están opcionalmente sustituidos;

X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$ o $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nNR_2R_4$;

n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

R_4 y R_{14} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o un aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_9 , y cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido;

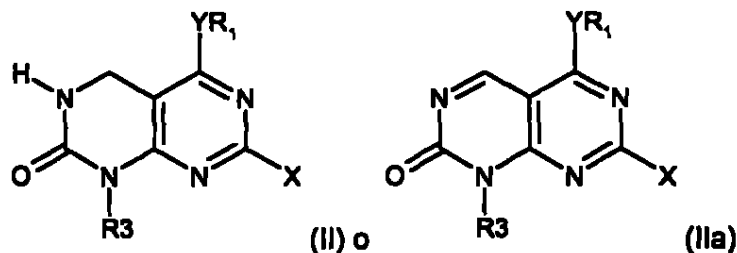
R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo o un resto heteroaril-alquilo C_{1-10} ; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;

R_9 es hidrógeno, $C(Z)R_8$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

Z es oxígeno o azufre;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de Fórmula (II) representados por la estructura:



en la que

R_1 es un arilo o heteroarilo anillo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , resto heterocíclico, o un resto heterociclil-alquilo C_{1-10} ; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;

R_3 es un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , resto heterocíclico, o un re-

sto heterociclil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos están opcionalmente sustituidos;

Y es CR_b, C(O), N(R_d), oxígeno, o S(O)_m;

R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, NR_c, hidroxi, tio, alcoxi C₁₋₂, o S(O)_m-alquilo C₁₋₂;

5 R_c es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;

R_d es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;

X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_n NR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

10 R₄ y R₁₄ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o un aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_g, y cuyo anillo
15 puede estar opcionalmente sustituido;

R_g es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o un heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;

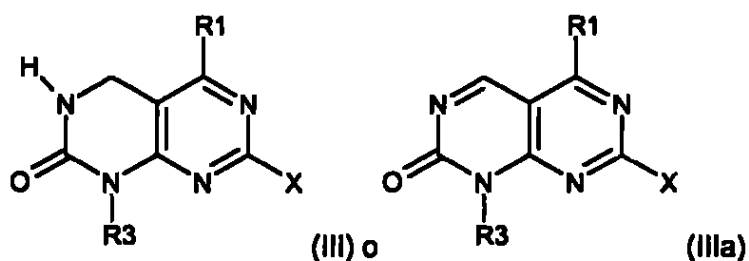
20 R_g es hidrógeno, C(Z)R₆ o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

Z es oxígeno o azufre;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de Fórmula

25 (III) representados por la estructura:

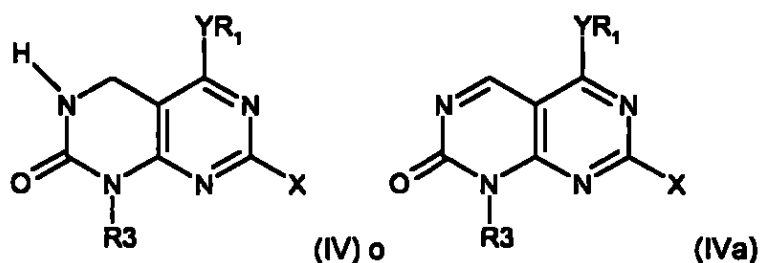


en la que

R₁ es un arilo, o un anillo heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

- R_2 es un anillo heterocíclico o heterocíclico-alquilo C 1-10, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;
- R_2' es un anillo heterocíclico, heterocíclico-alquilo C 1-10, arilo, o heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;
- 5 R_3 es un anillo arilo o heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;
- X es R_2' , OR_2 , $S(O)_mR_2$ o $(CH_2)_n NR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nNR_2R_4$; con la condición de que, cuando X es $(CH_2)_n NR_4R_{14}$, entonces R_4R_{14} debe formar el anillo ciclado opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente un resto oxígeno, azufre o nitrógeno;
- 10 n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- R_4 y R_{14} se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C1-4 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo C1-4 opcionalmente sustituido; o R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico
- 15 de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NRg, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido;
- R_6 es hidrógeno, alquilo C1-10, cicloalquilo C3-7, heterociclilo, heterociclil-alquilo C1-10, arilo, aril-alquilo C1-10, heteroarilo o un resto heteroaril-alquilo C1-10; y en
- 20 el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;
- R_9 es hidrógeno, C(Z) R_6 , alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo C1-4 opcionalmente sustituido;
- Z es oxígeno o azufre;
- 25 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de Fórmula (IV) representados por la estructuras:



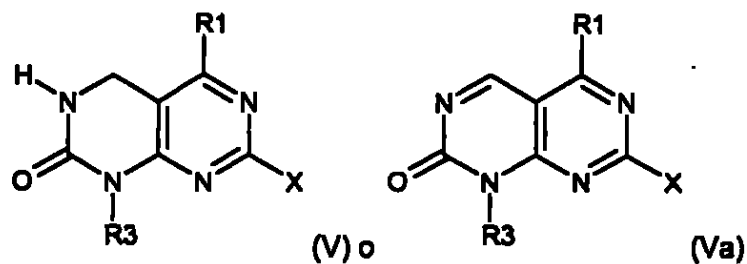
en las que

- 30 R_1 es un arilo o un anillo heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

N

- R₂** es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, resto heterocíclico, o un resto heterocíclicil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;
- 5 **R₃** es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, resto heterocíclico, o un resto heterocíclicil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos están opcionalmente sustituidos;
- Y** es un enlace, CR_b, C(O), N(R_d), oxígeno, o S(O)_m;
- 10 **R_b** es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, NR_c, hidroxí, tio, alcoxi C₁₋₂, S(O)_m-alquilo C₁₋₂;
- R_c** es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;
- R_d** es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;
- X** es R₂, OR₂, S(O)_mR₂ o (CH₂)_nNR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄;
- n** es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- 15 **m** es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- R₄** y **R₁₄** se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o **R₄** y **R₁₄** junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un
- 20 heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_g, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido;
- R₆** es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocíclico, heterocíclicil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o un resto heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;
- 25 **R_g** es hidrógeno, C(Z)R₆, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;
- Z** es oxígeno o azufre;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 En consecuencia, la presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula (V):

22



en la que

X es R_2 , OR_2 , $S(O)_m R_2$ o $(CH_2)_n NR_4 R_{14}$, o $(CH_2)_n NR_2 R_4$;

5 n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

R_1 es un anillo arilo opcionalmente sustituido;

10 R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , resto heterocíclico, o un resto heterocíclicil-alquilo C_{1-10} ; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno está opcionalmente sustituido;

R_3 es un anillo arilo opcionalmente sustituido;

15 R_4 y R_{14} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional eleccionado de oxígeno, azufre o NR_9 , y cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

20 R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterocíclico, heterocíclicil-alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo o un resto heteroaril-alquilo C_{1-10} ; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;

R_9 es hidrógeno, $C(Z)R_6$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

25 Z es oxígeno o azufre;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a los nuevos compuestos de Fórmulas (I) a (V), y Fórmula (Ia) a (Va), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) a (V), y (Ia) a (Va), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno de sus vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables; y también al uso de estos compuestos en el tratamiento o profilaxis de enfermedades mediadas por CSBP en un mamífero que lo necesite.

Como se reconocerá fácilmente, la diferencia entre los compuestos de Fórmula (I) a (V) y (Ia) a (Va) reside en la instauración del anillo de pirimidin-2-ona. Los terminus respectivos R_1 , R_2 , X y R_3 son los mismos para ambos grupos dentro de un conjunto de fórmulas, es decir I y Ia. Para los fines de esta memoria, cualquier cosa aplicable a la Fórmula (I) es también aplicable a Fórmula (Ia), Fórmula (II) y (IIa), Fórmula (III) y (IIIa), y Fórmula (V) y (Va) excepto que se indique lo contrario. Se debería observar que los compuestos de Fórmula (I), (II), (III) y (V) son todos subconjuntos de los compuestos de Fórmula (IV).

Más específicamente, la presente invención está dirigida a los nuevos compuestos de Fórmulas (I) y (Ia), o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Adecuadamente, para estos compuestos de Fórmula (I) y (Ia), R_1 es un anillo, o un anillo heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido. El anillo puede estar sustituido una o más veces, en cualquier anillo, adecuadamente 1 a 4 veces, preferiblemente 1 a 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halosustituido, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)OR_8$, $(CR_{10}R_{20})_vCOR_a$, $(CR_{10}R_{20})_vC(O)H$, $S(O)_mR_5$, $(CR_{10}R_{20})_vOR_8$, $ZC(Z)R_{11}$, $NR_{10}C(Z)R_{11}$, o $NR_{10}S(O)_2R_7$. Preferiblemente el anillo es un anillo arilo, más preferiblemente fenilo, cuyo anillo está no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, preferiblemente cloro o fluoro, o alquilo, preferiblemente metilo. Adecuadamente, el anillo está sustituido en la posición 4, y si está disustituido, lo está en la posición 2-4- anillo del anillo fenilo.

Adecuadamente m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

Adecuadamente, v es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

Adecuadamente, Z es oxígeno o azufre.

Adecuadamente, R_a es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halosustituido, alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{5-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_vOR_7$,

(CR₁₀R₂₀)_vS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_vNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄; y en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, R₄ y R₁₄ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o un aril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos en el sustituyente NR₄R₁₄ pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR₉, y cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ o NR₄R₁₄, excluyendo los restos SR₅ (en el que m es 0) siendo SNR₄R₁₄, S(O)₂R₅ siendo SO₂H (en el que m es 2) y S(O)R₅ siendo SOH, (en el que m es 1).

Adecuadamente, R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterocicil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o un resto heteroarilalquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido. Se reconoce en esta memoria que el hidrógeno no puede estar sustituido y, por lo tanto, se excluye.

Adecuadamente, R₇ es alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, resto heterocíclico, heterocicil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o un resto heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicil-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀)_tOR₇, (CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_tNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_tNR₄R₁₄; y en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroariloalquilo, pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, t es un número entero que tiene un valor de 1 a 3.

Adecuadamente, R₉ es hidrógeno, C(Z)R₆, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R₁₀ y R₂₀ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Adecuadamente, R_{11} es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halo-sustituido, alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{5-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_tOR_7$, $(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_tNHS(O)_2R_7$, o $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$; y en los que
 5 los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclil-alquilo, heteroarilo, y heteroaril-alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, R_3 es un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , C_{3-7} cicloalquil-alquilo C_{1-10} , aril-alquilo C_{1-10} , heteroaril-alquilo C_{1-10} , o un resto heterociclil-alquilo C_{1-10} , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido,
 10 independientemente, una o más veces, adecuadamente 1 a 4 veces, preferiblemente 1 a 2 veces, (en cualquier anillo aplicable) con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halo-sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenilo C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$,
 15 $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, o $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$.

Preferiblemente, R_3 es un cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, o aril-alquilo C_{1-10} , más preferiblemente ciclohexilo opcionalmente sustituido, bencilo o fenilo. Preferiblemente, el anillo está no sustituido o sustituido una o más veces, independientemente con halógeno, más preferiblemente flúor o cloro, o alquilo, tal como metilo. El anillo está preferiblemente sustituido en la posición 2 o disustituido en la posición 2,6, más preferiblemente con flúor, metilo, difluoro, o dimetilo.
 25

Adecuadamente, n es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

Adecuadamente, R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterocíclico, o un resto heterociclil-alquilo C_{1-10} ; y en el que estos restos, excluyendo
 30 hidrógeno, pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, adecuadamente 1 a 4 veces, independientemente (en cualquier anillo aplicable) con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halo-sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloal-

quil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆,
 5 (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(=NR₁₀)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)OR₇, o un grupo dioxialquilénico de la fórmula -O-(CH₂)_s-O-, en la que s es 1 a 3, preferiblemente s es 2 dando un resto 1,3-dioxietilénico.

Adecuadamente, X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂ o (CH₂)_nNR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄.

10 Adecuadamente, cuando X es el grupo OR₂, entonces R₂ es preferiblemente un resto alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterocíclicoalquilo. Preferiblemente, cuando el resto R₂ es un alquilo es un alquilo C₁₋₆sustituido o no sustituido, Adecuadamente, los sustituyentes alquilo son como se definen aquí, pero son preferi-
 15 blemente, halógeno, hidroxil, o NR₄R₁₄. Cuando R₂ es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, o heterocíclico-alquilo, es preferiblemente un anillo pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina o un pirrolidinil-alquilo, piperidinil-alquilo, piperazinil-alquilo, o un morfolinil-alquilo. Más preferiblemente, es una piperidina o una piperidina alquilsustituida, tal como N-metil-piperidina.

20 Preferiblemente, cuando X es el grupo S(O)_mR₂, R₂ es un alquilo sustituido o no sustituido, arilo o aril-alquilo.

Preferiblemente, cuando X es el grupo (CH₂)_nNR₄R₁₄, n es preferiblemente 0 ó 1, más preferiblemente 0. Preferiblemente, si el resto R₄ y R₁₄ se cicla, el anillo es un anillo de 5 ó 6 miembros, tal como un anillo que contiene pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido. Preferiblemente
 25 cuando R₄ o R₁₄ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cuya cadena puede ser una cadena lineal o ramificada, está sustituido una o más veces, adecuadamente 1 a 4 veces, preferiblemente 1 ó 2 veces, con halógeno; hidroxil; alquilo C₁₋₁₀ hidroxil-sustituido; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; S(O)_m-alquilo C₁₋₄, en el que m
 30 es 0, 1 ó 2; NR₄R₁₄, tal como amino o alquilo C₁₋₆ mono- o disustituido, o en el que el R₄R₁₄ se puede ciclar junto con el nitrógeno a al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O/N/S; cicloalquilo C₃₋₇; grupo cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀; alquilo

C₁₋₁₀ halosustituido, tal como CF₂CF₂H, o CF₃; arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo; y en el que estos restos arilo o arilalquilo pueden estar también ellos mismos sustituidos una o dos veces con halógeno; hidroxil; alquilo hidroxil-sustituido; alcoxi C₁₋₁₀; S(O)_m-alquilo C₁₋₄; amino, alquil C₁₋₆-amino mono y disustituido, tal como en el grupo NR₄R₁₄; alquilo C₁₋₄, o CF₃.

Preferiblemente, la cadena alquílica está ramificada, tal como en t-butilo o isopropilo. Más preferiblemente, la cadena alquílica está sustituida una o más veces, independientemente con halógeno, hidroxil, amino, o alquilo C₁₋₄-amino mono- o disustituido.

Preferiblemente, cuando X es el grupo (CH₂)_nNR₂R₄, n es preferiblemente 0 ó 1, más preferiblemente 0. El resto R₂ es preferiblemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, resto heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico-alquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. Tales grupos preferiblemente incluyen imidazol, tetrazol, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, pirrolidinil-alquilo, piperidinil-alquilo, piperazinil-alquilo, o morfolinil-alquilo.

Preferiblemente, cuando X es el grupo R₂, entonces R₂ es preferiblemente un heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como un imidazol, o tetrazol, o es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, tal como un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina, o una morfolina.

Otro aspecto de la presente invención está dirigida a los compuestos de Fórmula (II) y (IIa).

Adecuadamente, para compuestos de Fórmula (II) y (IIa), R₁ es un anillo arilo o heteroarilo, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido. El anillo puede estar sustituido una o más veces, en cualquier anillo, adecuadamente 1 a 4 veces, preferiblemente 1 a 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halosustituido, cloro, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈, (CR₁₀R₂₀)_vCOR_a, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)H, S(O)_mR₅, (CR₁₀R₂₀)_vOR₈, ZC(Z)R₁₁, NR₁₀C(Z)R₁₁, o NR₁₀S(O)₂R₇. Preferiblemente el anillo es un anillo arilo, más preferiblemente fenilo, cuyo anillo está no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, preferiblemente cloro o fluoro, o alquilo, preferiblemente metilo. Adecuadamente, el anillo es sustituido en la posición 4, y si está disustituido, lo está en la posición 2,4- del anillo de fenilo.

Adecuadamente, v es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

Adecuadamente, Z es oxígeno o azufre.

Adecuadamente, R_a es alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀) _{v} OR₇, (CR₁₀R₂₀) _{v} S(O) _{m} R₇, (CR₁₀R₂₀) _{v} NHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀) _{v} NR₄R₁₄; y en el que el resto cicloalquilo, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R_4 y R_{14} se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, o R_4 y R_{14} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_g, y cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R_5 es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ o NR₄R₁₄, excluyendo los restos SR₅ (en el que m es 0) siendo SNR₄R₁₄, S(O)₂R₅ siendo SO₂H (en el que m es 2) y S(O)R₅ siendo SOH, (en el que m es 1).

Adecuadamente, R_6 es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o un resto heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido (excluyendo hidrógeno).

Adecuadamente, R_7 es alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, heterocíclico, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o un heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R_8 es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀) _{t} OR₇, (CR₁₀R₂₀) _{t} S(O) _{m} R₇, (CR₁₀R₂₀) _{t} NHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀) _{t} NR₄R₁₄; y en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo y heteroaril-alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, t es un número entero que tiene un valor de 1 a 3.



Adecuadamente, R_9 es hidrógeno, $C(Z)R_6$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R_{10} y R_{20} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

- 5 Adecuadamente, R_{11} es alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halo-sustituido, alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquenilo C_{5-7} , arilo, aril-alquilo C_{1-4} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-4} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-4} , $(CR_{10}R_{20})_tOR_7$, $(CR_{10}R_{20})_tS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_tNHS(O)_2R_7$, o $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$; y en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroaril-alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

Adecuadamente, X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$ o $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nNR_2R_4$.

Adecuadamente, Y es CR_b , $C(O)$, $N(R_d)$, oxígeno, o $S(O)_m$.

- 15 Adecuadamente, R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-2} , NR_c , hidroxil, tio, alcoxi C_{1-2} , $S(O)_m$ -alquilo C_{1-2} .

Adecuadamente, R_c es hidrógeno o alquilo C_{1-2} .

Adecuadamente, R_d es hidrógeno o alquilo C_{1-2} .

- Adecuadamente, R_3 es un resto alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterocíclico, o un heterociclil-alquilo C_{1-10} , y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido, independientemente, una o más veces, adecuadamente 1 a 4 veces, preferiblemente 1 a 2 veces, (en cualquier anillo aplicable) con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halo-sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenilo C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, o $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$.

Preferiblemente, R_3 es un cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido, arilo, o aril-alquilo C_{1-10} , más preferiblemente ciclohexilo opcionalmente sustituido, fenilo,

21

bencilo o fenetilo. Preferiblemente, el anillo está no sustituido o está sustituido una o más veces, independientemente con halógeno, más preferiblemente flúor, o cloro, o alquilo, tal como metilo. El anillo está sustituido preferiblemente en la posición 2 o disustituido en la posición 2,6-, más preferiblemente con flúor, metilo, difluoro, o dimetilo.

Adecuadamente, n es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

Adecuadamente, R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , heterocíclico, o un resto heterocíclicil-alquilo C_{1-10} ; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, adecuadamente 1 a 4 veces, independientemente (en cualquier anillo aplicable), con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halo-sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalquenilo C_{5-7} , cicloalquenilo C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$, o un grupo dioxialquilénico de la fórmula $-O-(CH_2)_s-O-$, en la que s es 1 a 3, preferiblemente s es 2 dando un resto 1,3-dioxietilénico.

Adecuadamente, cuando X es el grupo OR_2 , entonces R_2 es preferiblemente un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, un resto arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterocíclicoalquilo. Preferiblemente, cuando el resto R_2 es un alquilo, es un resto alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido como se define anteriormente. Preferiblemente, los sustituyentes alquilicos se seleccionan independientemente de halógeno, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, o $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$.

Cuando R_2 es un anillo heterocíclico o heterocíclico-alquilo opcionalmente sustituido, es preferiblemente a anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina, o un anillo pirrolidinil-alquilo, piperidinil-alquilo, piperazinil-alquilo, o un morfolinil-alquilo. Más preferiblemente, es una piperidina o una piperidina alquilsustituida, tal como N-metil-piperidina.

Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halosustituido, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, y (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆.

Preferiblemente, cuando X es el grupo S(O)_mR₂, R₂ es un alquilo C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido, arilo o arilalquilo.

5 Preferiblemente, cuando X es el grupo (CH₂)_n NR₄R₁₄, n es preferiblemente 0 ó 1, más preferiblemente 0. Preferiblemente si el resto R₄ y R₁₄ se cicla, el anillo es un anillo de 5 ó 6 miembros, tal como un anillo que contiene pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido. Preferiblemente, cuando R₄ o R₁₄ es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cuya cadena puede ser
10 una cadena lineal o ramificada, está sustituido una o más veces, adecuadamente 1 a 4 veces, preferiblemente 1 ó 2 veces, con halógeno; hidroxi; alquilo C₁₋₁₀ hidroxisustituido; alcoxi C₁₋₁₀; alcoxi C₁₋₁₀ halosustituido; S(O)_m-alquilo C₁₋₄, en el que m es 0, 1 ó 2; NR₄R₁₄, tal como amino, o alquilo C₁₋₆ mono- o disustituido, o en el que R₄R₁₄ se puede ciclar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo
15 de 5 a 7 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado de O/N/S; cicloalquilo C₃₋₇; group cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀; alquilo C₁₋₁₀ halosustituido, tal como CF₂CF₂H, o CF₃; arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo; y en el que estos restos arilo o arilalquilo pueden también estar sustituidos ellos mismos una a dos veces
20 con halógeno; hidroxi; alquilo hidroxisustituido; alcoxi C₁₋₁₀; S(O)_m-alquilo C₁₋₄; amino, alquil C₁₋₆-amino mono y disustituido, tal como en el grupo NR₄R₁₄; alquilo C₁₋₄, o CF₃.

Preferiblemente, la cadena alquílica está ramificada, tal como en t-butilo o isopropilo. Más preferiblemente, la cadena alquílica está sustituida una o más veces, independientemente, con halógeno, hidroxi, amino, o alquil C₁₋₄-amino mono o disustituido.
25

Preferiblemente, cuando X es el grupo (CH₂)_nNR₂R₄, n es preferiblemente 0 ó 1, más preferiblemente 0. El resto R₂ es, preferiblemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico-alquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. Tales grupos incluyen preferiblemente imidazol, tetrazol, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, y 2-,3- o 4-piridilo, pirrolidinil-alquilo, piperidinil-alquilo, piperazinil-alquilo, o morfolinil-alquilo.
30

Preferiblemente, cuando X es el grupo R₂, entonces R₂ es preferiblemente un heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como un imidazol, o tetrazol, o es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, tal como un anillo pirrolidina, piperidina, piperazina, o una morfolina.

5 Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de Fórmula (III) y (IIIa).

Adecuadamente, para compuestos de Fórmula (III) y (IIIa), R₁ es un anillo arilo o heteroarilo, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido. El anillo puede estar sustituido una o más veces, en cualquier anillo, adecuadamente 1 a 4 veces, preferi-
 10 blemente 1 a veces, independientemente, con halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈, (CR₁₀R₂₀)_vCOR_a, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)H, S(O)_mR₅, (CR₁₀R₂₀)_vOR₈, ZC(Z)R₁₁, NR₁₀C(Z)R₁₁, o NR₁₀S(O)₂R₇. Preferiblemente, el anillo es un anillo arilo, más preferiblemente fenilo, cuyo anillo está no sustituido o susti-
 15 tuido una o más veces con halógeno, preferiblemente cloro o fluoro, o alquilo, preferiblemente metilo. Adecuadamente, el anillo está sustituido en la posición 4, y si está disustituido, lo está en la posición 2,4- del anillo fenilo.

Adecuadamente m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

Adecuadamente, v es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

20 Adecuadamente, Z es oxígeno o azufre.

Adecuadamente, R_a es C₁₋₄ alquilo, halo-sustituido alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicli-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀)_vOR₇, (CR₁₀R₂₀)_vS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_vNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄; y en el que
 25 los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicli-alquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, R₄ y R₁₄ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o un aril-alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido; o R₄ y R₁₄, junto con el nitrógeno al que
 30 están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR₉, y cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ o NR₄R₁₄, excluyendo los restos SR₅ (en el que m es 0) siendo SNR₄R₁₄, S(O)₂R₅ siendo SO₂H (en el que m es 2) y S(O)R₅ siendo SOH, (en el que m es 1).

Adecuadamente, R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o un resto heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R₇ es alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, heterocíclico, heterociclil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o resto heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀)_tOR₇, (CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_tNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_tNR₄R₁₄; y en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilo-alquilo, pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, t es un número entero que tiene un valor de 1 a 3.

Adecuadamente, R₉ es hidrógeno, C(Z)R₈, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R₁₀ y R₂₀ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Adecuadamente, R₁₁ es alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalqueno C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀)_tOR₇, (CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_tNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄; y en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroarilo-alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂ o (CH₂)_n NR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄; con la condición de que, cuando es X es (CH₂)_nNR₄R₁₄, entonces R₄R₁₄ forma el anillo ciclado opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente un resto oxígeno, azufre o nitrógeno como se define aquí.

5
A

Adecuadamente, R_3 es un resto arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido. Los restos R_3 pueden estar opcionalmente sustituidos una o más veces, independientemente con alquilo C_{1-10} , ha alquilo C_{1-10} lo-sustituido, alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, o $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$.

Preferiblemente, R_3 es un arilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, el anillo está no sustituido o sustituido una o más veces, independientemente con halógeno, más preferiblemente flúor, o cloro, o alquilo, tal como metilo. El anillo está sustituido preferiblemente en la posición 2 o disustituido en la posición 2,6-, más preferiblemente con flúor, metilo, difluoro, o dimetilo.

Adecuadamente, n es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

Adecuadamente, R_2 es un anillo heterocíclico, o heterociclii-alquilo C_{1-10} , cuyo anillo o anillos(s) están opcionalmente sustituidos una o más veces, adecuadamente 1 a 4, independientemente con alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halo-sustituido, alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , cicloalqueno C_{5-7} , cicloalqueno C_{5-7} -alquilo C_{1-10} , halógeno, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$, o un grupo dioxialquilénico de la fórmula $-O-(CH_2)_s-O-$, en la que s es 1 a 3, preferiblemente s es 2 dando un resto 1,3-dioxietileno.

Adecuadamente, R_2 es un anillo heterocíclico, heterociclii-alquilo C_{1-10} , arilo, o heteroarilo, cuyo anillo o anillos(s) están opcionalmente sustituidos una o más veces,

adecuadamente 1 a 4, en cualquier ranillo, independientemente con alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halo-sustituido, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇,
 5 (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(=NR₁₀)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)OR₇, o un grupo dioxialquileno de la fórmula -O-(CH₂)_s-O-, en
 10 la que s es 1 a 3, preferiblemente s es 2 dando un resto 1,3-dioxietileno.

Adecuadamente, el anillo heterocíclico R₂ o R_{2'} opcionalmente sustituido es un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina o un anillo de pirrolidinil-alquilo, piperidinil-alquilo, piperazinil-alquilo, o a morfollnil-alquilo. Más preferiblemente, es una piperidina o una piperidina alquilsustituida, tal como N-metil-piperidina.

15 Adecuadamente, cuando R_{2'} es un anillo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, el anillo es un anillo fenilo opcionalmente sustituido, imidazol o tetrazol.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de Fórmula (IV) y (IVa).

Adecuadamente, para compuestos de Fórmula (IV) y (IVa), R₁ es un anillo arilo o heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido. El anillo puede estar sustituido
 20 una o más veces, en cualquier anillo, adecuadamente 1 a 4 veces, preferiblemente 1 a 2 veces, independientemente, con halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, ciano, nitro, (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_vC(Z)OR₈, (CR₁₀R₂₀)_vCOR_a, (CR₁₀R₂₀)_vC(O)H, S(O)_mR₅, (CR₁₀R₂₀)_vOR₈, ZC(Z)R₁₁,
 25 NR₁₀C(Z)R₁₁, o NR₁₀S(O)₂R₇. Preferiblemente el anillo es un arilo anillo, más preferiblemente fenilo, cuyo anillo está no sustituido o sustituido una o más veces by halógeno, preferiblemente cloro o fluoro, o alquilo, preferiblemente metilo. Adecuadamente, el anillo es sustituido en la posición 4, y si está disustituido, lo está en la posición 2,4- del anillo fenilo. Lo más preferiblemente R₁ es un 2-metil-4-fluoro-fenilo.

30 Adecuadamente m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

Adecuadamente, v es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

Adecuadamente, Z es oxígeno o azufre.

Adecuadamente, R_a es alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halosustituido, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicil-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀)_vOR₇, (CR₁₀R₂₀)_vS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_vNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄; y en el que
 5 los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, R_4 y R_{14} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un aril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al que
 10 están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_g, y cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R_5 es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ o NR₄R₁₄, excluyendo los restos SR₅ (en el que m es 0) siendo SNR₄R₁₄, S(O)₂R₅
 15 siendo SO₂H (en el que m es 2) y S(O)R₅ siendo SOH, (en el que m es 1).

Adecuadamente, R_6 es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterocicil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R_7 es alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, heterocíclico, heterocicil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R_8 es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo
 25 C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicil-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀)_tOR₇, (CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_tNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_tNR₄R₁₄; y en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

30 Adecuadamente, t es un número entero que tiene un valor de 1 a 3.

Adecuadamente, R_9 es hidrógeno, C(Z)R₆, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

82

Adecuadamente, R₁₀ y R₂₀ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Adecuadamente, R₁₁ es alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alquienilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquienilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀)_tOR₇, (CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_tNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄; y en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquienilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, y heteroariloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, R₃ es hidrógeno, un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterocíclico, o un resto heterociclil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido, independientemente, una o más veces, adecuadamente 1 a 4 veces, preferiblemente 1 a 2 veces, en cualquier anillo si es aplicable, con alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halo-sustituido, alquienilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquienilo C₅₋₇, cicloalquienilo C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(=NR₁₀)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)NR₄R₁₄, o (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)OR₇.

Preferiblemente, R₃ es un alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, o un resto cicloalquilo, más preferiblemente alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido, ciclohexilo, fenilo, bencilo o fenetilo. Preferiblemente, el anillo está no sustituido o sustituido una o más veces, independientemente, con halógeno, más preferiblemente flúor, o cloro, o alquilo, tal como metilo. El anillo está preferiblemente sustituido en la posición 2 o disustituido en la posición 2,6-, más preferiblemente con flúor, metilo, difluoro, o dimetilo.

Adecuadamente, X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_nNR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄.

Adecuadamente, R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterocíclico, o un resto heterociclil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos,

excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, adecuadamente 1 a 4 veces, independientemente, y en cualquier anillo, con alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halo-sustituido, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalqueno C₅₋₇, cicloalqueno C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀,
 5 halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(=NR₁₀)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)NR₄R₁₄,
 10 (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)OR₇, o un grupo dioxialquilénico de la fórmula -O-(CH₂)_s-O-, en la que s es 1 a 3, preferiblemente s es 2 dando un resto 1,3-dioxietileno.

Adecuadamente, n es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

Adecuadamente, cuando X es el grupo OR₂, entonces R₂ es preferiblemente un resto alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, un anillo opcionalmente sustituido, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterocíclicoalquilo. Preferiblemente, cuando el resto R₂ es un alquilo es un alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido.
 15 Adecuadamente, los sustituyentes alquílicos son halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₄R₁₄,
 20 (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(=NR₁₀)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)NR₄R₁₄, o (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)OR₇.

Preferiblemente, los sustituyentes alquílicos son halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, o
 25 (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄.

Cuando R₂ es un anillo heterocíclico o heterocíclico-alquilo opcionalmente sustituido, es preferiblemente un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina, o es un anillo de pirrolidinil-alquilo, piperidinil-alquilo, piperazinil-alquilo, o morfolinil-alquilo. Más preferiblemente, es una piperidina o una piperidina alquilsustituida, tal como N-metil-piperidina.
 30

Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halosustituido, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, y (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆.

Preferiblemente, cuando X es el grupo $S(O)_mR_2$, R_2 es un alquilo C_{1-10} sustituido o no sustituido, arilo o arilalquilo. Mientras que el resto $S(O)_mR_2$ del grupo X es un compuesto de Fórmula (IV) también es un intermedio clave en el procedimiento para obtener otros compuestos de Fórmula (IV) como se puede ver por el Esquema I aquí. Preferiblemente para este uso, m es 0 y R_2 es un alquilo de cadena corta, tal como metilo.

Preferiblemente, cuando X es el grupo $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, n es preferiblemente 0 ó 1, más preferiblemente 0. Preferiblemente, si el resto R_4 y R_{14} se cicla, el anillo es un anillo 5 ó 6 miembros, tal como un anillo que contiene pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido. Preferiblemente, cuando R_4 o R_{14} es un alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, cuya cadena puede ser una cadena lineal o ramificada, está sustituido una o más veces, independientemente, adecuadamente 1 a 4 veces, preferiblemente 1 ó 2 veces, con halógeno; hidroxilo; alquilo C_{1-10} hidroxilo-sustituido; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-4} , en el que m es 0, 1 ó 2; NR_4R_{14} , tal como amino, o alquilo C_{1-4} mono- o disustituido, o en el que R_4R_{14} se puede ciclar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O/N/S; cicloalquilo C_{3-7} ; grupo cicloalquilo C_{3-7} -alquilo C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como CF_2CF_2H , o CF_3 ; arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo; y en el que estos restos arilo o arilalquilo pueden estar también sustituidos ellos mismos una a dos veces con halógeno; hidroxilo; alquilo hidroxilo sustituido; alcoxi C_{1-10} ; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-4} ; amino, alquilo C_{1-4} -amino mono y disustituido, tal como en el grupo NR_4R_{14} ; alquilo C_{1-4} , o CF_3 .

Preferiblemente, la cadena alquilica está ramificada, tal como en t-butilo o isopropilo. Más preferiblemente la cadena alquilica está sustituida una o más veces, independientemente, con halógeno, hidroxilo, amino, o alquilo C_{1-4} -amino mono- o disustituido.

Preferiblemente, cuando X es el grupo $(CH_2)_nNR_2R_4$, n es preferiblemente 0 ó 1, más preferiblemente 0. Preferiblemente, uno de R_2 o R_4 es hidrógeno y el otro es un resto opcionalmente sustituido. El resto R_2 es, preferiblemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico-alquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo susti-

tuido o no sustituido. Cuando R_2 es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, heterocíclico-alquilo, o heteroarilo, tales grupos son preferiblemente un imidazol, tetrazol, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina y 2-, 3- o 4-piridilo; pirrolidinil-alquilo, piperidinil-alquilo, piperazinil-alquilo, o morfolinil-alquilo.

5 Cuando el resto R_2 es un alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, la cadena puede ser lineal o ramificada, y estar sustituida una o más veces, adecuadamente 1 a 4 veces, independientemente con halógeno, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nSH$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_mR_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNHS(O)_2R_7$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nCN$, $(CR_{10}R_{20})_nS(O)_2NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)R_6$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(=NR_{10})NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nNR_{10}C(Z)OR_7$, o un grupo dioxialquilénico de la fórmula $-O-(CH_2)_s-O-$, en la que s es 1 a 3, preferiblemente s es 2 dando un resto 1,3-dioxietileno.

15 Preferiblemente, cuando X es el grupo R_2 , entonces R_2 es preferiblemente un heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como un imidazol, o tetrazol, o es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, tal como un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina.

Adecuadamente, Y es un enlace, CR_b , $C(O)$, $N(R_d)$, oxígeno, o $S(O)_m$. Preferi-
20 blemente, Y es un enlace.

Adecuadamente, R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-2} , NR_c , hidroxi, tio, alcoxi C_{1-2} , $S(O)_m$ -alquilo C_{1-2} .

Adecuadamente, R_c es hidrógeno o alquilo C_{1-2} .

Adecuadamente, R_d es hidrógeno o alquilo C_{1-2} .

25 Adecuadamente, m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

Otro aspecto de la presente invención son los nuevos compuestos de Fórmula (V) y (Va).

30 Adecuadamente, para compuestos de Fórmula (V) y (Va), R_1 es un arilo opcionalmente sustituido anillo, preferiblemente un anillo fenilo. El anillo, o anillo(s), fenilo o naftilo puede estar sustituido una o más veces, en cualquier anillo, preferiblemente 1 a 4 veces, independientemente, con sustituyentes seleccionados de halógeno, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} halo-sustituido, ciano, nitro, $(CR_{10}R_{20})_vNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)NR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_vC(Z)OR_6$, $(CR_{10}R_{20})_vCOR_a$.

(CR₁₀R₂₀)_vC(O)H, S(O)_mR₅, (CR₁₀R₂₀)_vOR₈, ZC(Z)R₁₁, NR₁₀C(Z)R₁₁, o NR₁₀S(O)₂R₇. Preferiblemente el anillo está no sustituido o sustituido una o más veces con halógeno, preferiblemente cloro o fluro, o alquilo, preferiblemente metilo. Adecuadamente, el anillo está sustituido en la posición 4, y si está disustituido, lo está en la posición 2-,4- del anillo fenilo.

Adecuadamente, v es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

Adecuadamente, Z es oxígeno o azufre.

Adecuadamente, R₈ es alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicil-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀)_vOR₇, (CR₁₀R₂₀)_vS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_vNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄; y en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, R₄ y R₁₄ se selecciona cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, o junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR₉, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R₅ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄ o NR₄R₁₄, excluyendo los restos SR₅ (en el que m es 0) siendo SNR₄R₁₄, S(O)₂R₅ siendo SO₂H (en el que m es 2) y S(O)R₅ siendo SOH, (en el que m es 1).

Adecuadamente, R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterocicil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R₇ es alquilo C₁₋₆, arilo, aril-alquilo C₁₋₆, heterocíclico, heterocicil-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, o heteroaril-alquilo C₁₋₆; y en el que cada uno de estos restos puede estar opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R₈ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicil-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀)_tOR₇, (CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_tNHS(O)₂R₇, o

M
43

(CR₁₀R₂₀)_tNR₄R₁₄; y en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicllalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

Adecuadamente, *t* es un número entero que tiene un valor de 1 a 3.

5 Adecuadamente, R₉ es hidrógeno, C(Z)R₆, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, R₁₀ y R₂₀ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo C₁₋₄.

Adecuadamente, R₁₁ es alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halo-sustituido, alquenilo
10 C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇, arilo, aril-alquilo C₁₋₄, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, heterocicll-alquilo C₁₋₄, (CR₁₀R₂₀)_tOR₇, (CR₁₀R₂₀)_tS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_tNHS(O)₂R₇, o (CR₁₀R₂₀)_vNR₄R₁₄; y en el que los restos alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heterocicllalquilo, heteroarilo, y heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

15 Adecuadamente *m* es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2.

Adecuadamente, R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil
C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterocíclico, o un resto heterocicll-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido una o más veces inde-
20 pendientemente, preferiblemente 1 a 2 veces, con alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halo-sustituido, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalquenilo C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_nS(O)₂NR₄R₁₄,
25 (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(=NR₁₀)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)OR₇, o un grupo dioxialquilénico de la fórmula -O-(CH₂)_s-O-, en la que *s* es 1 a 3, preferiblemente *s* es 2 dando un resto 1,3-dioxietileno.

30 Adecuadamente, R₃ es un arilo opcionalmente sustituido anillo, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente, en cualquier anillo, con alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halo-sustituido, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, cicloalquenilo C₅₋₇, cicloalque-

24

nilo C₅₋₇-alquilo C₁₋₁₀, halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, (CR₁₀R₂₀)_nSH,
 (CR₁₀R₂₀)_nS(O)_mR₇, (CR₁₀R₂₀)_nNHS(O)₂R₇, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄,
 (CR₁₀R₂₀)_nCN, (CR₁₀R₂₀)_n S(O)₂NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)R₆,
 (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆, (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)NR₄R₁₄,
 5 (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)R₆, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(=NR₁₀) NR₄R₁₄,
 (CR₁₀R₂₀)_nOC(Z)NR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z) NR₄R₁₄, o
 (CR₁₀R₂₀)_nNR₁₀C(Z)OR₇.

Preferiblemente, R₃ es un fenilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, el
 anillo está no sustituido o sustituido una o más veces, independientemente con haló-
 10 geno, más preferiblemente flúor, o cloro, o alquilo, tal como metilo. El anillo está prefe-
 riblemente sustituido en la posición 2 o disustituido en la posición 2-,6-, más preferi-
 blemente con flúor, metilo, difluoro, o dimetilo.

Adecuadamente, n es 0, o un número entero que tiene un valor de 1 a 10.

Adecuadamente, X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_n NR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄.

15 Adecuadamente, cuando X es el grupo OR₂, entonces R₂ es preferiblemente
 un resto alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, ari-
 lalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocíclico o heterocíclicoalquilo. Preferible-
 mente, cuando el resto R₂ es un alquilo es un resto alquilo C₁₋₆sustituido o no susti-
 tuido. Preferiblemente, los sustituyentes alquilicos se seleccionan independientemente
 20 de halógeno, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, o (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄.

Cuando R₂ es un anillo heterocíclico o heterocíclico-alquilo opcionalmente sus-
 tituido, es preferiblemente un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina, o
 un pirrolidinil-alquilo, piperidinil-alquilo, piperazinil-alquilo, o un anillo morfolinil-alquilo.
 Más preferiblemente, es una piperidina o una piperidina alquilsustituida, tal como N-
 25 metil-piperidina.

Los sustituyentes preferidos incluyen halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀
 halosustituido, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, y (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆.

Preferiblemente cuando X es el grupo S(O)_mR₂, y R₂ es un alquilo C₁₋₁₀ susti-
 tuido o no sustituido, arilo o arilalquilo.

30 Preferiblemente, cuando X es el grupo (CH₂)_nNR₄R₁₄, n es preferiblemente 0
 ó 1, más preferiblemente 0. Preferiblemente, si el resto R₄ y R₁₄ se cicla, el anillo es
 un anillo de 5 ó 6 miembros, tal como un anillo que contiene pirrolidina, piperidina, pi-
 perazina, o morfolina, cuyo anillo puede estar opcionalmente sustituido. Preferiblemen-

te, cuando R_4 o R_{14} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cuya cadena puede ser una cadena lineal o ramificada, está sustituido una o más veces, adecuadamente 1 a 4 veces, preferiblemente 1 ó 2 veces, con halógeno; hidroxil; alquilo C_{1-10} hidroxil-sustituido; alcoxi C_{1-10} ; alcoxi C_{1-10} halosustituido; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-4} , en el que m es 0, 1 ó 2; NR_4R_{14} , tal como amino, o alquilo C_{1-6} mono- o disustituido, o en el que R_4R_{14} se puede ciclar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O/N/S; cicloalquilo C_{3-7} ; grupo cicloalquil C_{3-7} -alquil C_{1-10} ; alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como CF_2CF_2H , o CF_3 ; arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo; y en el que estos restos arilo o arilalquilo pueden estar también sustituidos ellos mismos una a dos veces con halógeno; hidroxil; alquilo hidroxil sustituido; alcoxi C_{1-10} ; $S(O)_m$ -alquilo C_{1-4} ; amino, alquil C_{1-6} -amino mono y di-sustituido, tal como en el grupo NR_4R_{14} ; alquilo C_{1-4} , o CF_3 .

15 Preferiblemente, la cadena alquílica está ramificada, tal como en t-butilo o isopropilo. Más preferiblemente la cadena alquílica está sustituida una o más veces, independientemente con halógeno, hidroxil, amino, o alquil C_{1-4} -amino mono- o disustituido.

Preferiblemente, cuando X es el grupo $(CH_2)_nNR_2R_4$, n es preferiblemente 0 ó 1, más preferiblemente 0. El resto R_2 es, preferiblemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heterocíclico sustituido o no sustituido, heterocíclico-alquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido. Tales grupos incluyen preferiblemente morfolinoetilo, pirroletilo, piperidinetilo, piridiletilo, o piperidina.

25 Preferiblemente, cuando X es el grupo R_2 , entonces R_2 es preferiblemente un heteroarilo opcionalmente sustituido, tal como un imidazol, o tetrazol, o un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, tal como un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina.

Como se usa aquí, "opcionalmente sustituido" excepto que se defina específicamente, significará grupos sustituyentes que pueden estar sustituidos en el resto aplicable una o más veces, independientemente, con halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; hidroxil; alquilo C_{1-10} hidroxil-sustituido; alcoxi C_{1-10} , tal como metoxi o etoxi; alcoxi C_{1-10} halosustituido; $S(O)_m$ -alquilo, en el que m es 0, 1 ó 2, tal como metiltio, metilsulfinilo o metilsulfonilo; NR_4R_{14} , tal como amino, o alquilo C_{1-4} mono o

MS

disustituido, o en el que R_4R_{14} se puede ciclar junto con el nitrógeno al que están unidos para formar un anillo de 5 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O/N/S; alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , o group cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, t-butilo, etc. o
5 ciclopropilmetilo; alquilo C_{1-10} halosustituido, tal como CF_2CF_2H , o CF_3 ; arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo, o un arilalquilo opcionalmente sustituido, tal como bencilo o fenetilo; y en el que los restos arilo o arilalquilo pueden también estar propiamente sustituidos una a dos veces con halógeno; hidroxilo; alquilo hidroxilo-sustituido; alcoxi C_{1-10} ; $S(O)_m$ alquilo; amino, alquil C_{1-4} -amino mono y di-sustituido, tal como
10 en el grupo NR_4R_{14} ; alquilo C_{1-4} , o CF_3 .

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son bien conocidas por los expertos en la técnica e incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido acético, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico,
15 ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico.

Además, también se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmulas (I) a (IV) con un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, si un grupo sustituyente comprende un resto carboxi. Los cationes adecuados
20 y farmacéuticamente aceptables son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen cationes alcalinos, alcalinotérreos, amonio y amonio cuaternario.

El término "halo" o "halógenos", se usa aquí para indicar los halógenos: cloro, fluoro, bromo y yodo.

El término "alquilo C_{1-10} " o "alquilo" o "alquilo $_{1-10}$ " se usa aquí para indicar
25 radicales tanto de cadena lineal como ramificada de 1 a 10 átomos de carbono, salvo que la longitud de la cadena esté limitada de otro modo, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo y similares.

El término "cicloalquilo" se utiliza aquí para referirse a radicales cíclicos, preferiblemente de 3 a 8 carbonos, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclo-
30 pentilo, ciclohexilo y similares.

El término "cicloalquenilo" se utiliza aquí para referirse a radicales cíclicos, preferiblemente de 5 a 8 carbonos, que tienen al menos un enlace doble, incluyendo pero sin limitarse a ellos, ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

El término "alquenilo" se utiliza aquí siempre que aparezca para referirse a radicales de cadena lineal o ramificada de 2 a 10 átomos de carbono, salvo que la longitud de la cadena esté limitada, incluyendo pero sin limitarse a ellos, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

5 El término "arilo" se usa aquí para referirse a fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" (por sí solo o en cualquier combinación, tal como "heteroariloxi", o "heteroarilalquilo") se usa aquí para referirse a un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros, en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O o S, tal como, pero sin limitarse a ellos, pirrol, pirazol, furano, tiofeno, quinolina, isoquinolina, quinazolinilo, piridina, pirimidina, oxazol, tiazol, tiadiazol, triazol, imidazol, o bencimidazol.

El término "heterocíclico" (por sí solo o en cualquier combinación, tal como "heterocíclicilalquilo") se usa aquí para referirse a un sistema de anillos de 4 a 10 miembros, saturado o parcialmente insaturado, en el que uno o más anillos contienen uno o más heteroátomos seleccionados del grupo formado por N, O o S; tal como, pero sin limitarse a ellos, pirrolidina, piperidina, piperazina, morfolina, tetrahidropirano o imidazolidina.

El término "aralquilo", o "heteroarilalquilo", o "heterocíclicilalquilo", o "cicloalquilalquilo", o "cicloalquenilalquilo", se utiliza aquí para referirse a alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente, cuya cadena está unida al resto arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquilo o cicloalquenilo, como también se define aquí, salvo indicación en contrario.

El término "sulfinilo" se utiliza aquí para referirse al óxido S(O) del sulfuro correspondiente; el término "tio" se refiere al sulfuro; y el término "sulfonilo" se refiere al resto S(O)₂ completamente oxidado.

El término "aróilo" se utiliza aquí para referirse a un C(O)Ar, en el que Ar es un derivado fenílico, naftílico o arilalquilico tal como se ha definido antes; tal grupo incluye, pero sin limitarse a ellos, bencilo y fenetilo.

El término "alcanollo" se utiliza aquí para referirse a un C(O)-alquilo C₁₋₁₀, en el que la cadena alquílica es como se ha definido anteriormente.

Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros, regioisómeros, o diastereoisómeros. Estos compuestos pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Todos estos compuestos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

46

Los compuestos ejemplificados de los compuestos de Fórmulas (I) a (IV) y (Ia) a (IVa) incluyen aquellos descritos en los ejemplos sintéticos, y aquellos indicados más abajo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos ejemplificados de Fórmula (I) incluyen:

5 7-Metilsulfanil-5-fenil-1-(1-feniletíl)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Los compuestos ejemplificados de Fórmula (Ia) incluyen:

7-Metilsulfanil-5-fenil-1-(1-feniletíl)-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Los compuestos ejemplificados de Fórmula (II) incluyen:

10 5-Bencil-7-(3-morfolin-4-il-propilamino)-1-fenil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Los compuestos ejemplificados de Fórmula (IIa) incluyen:

5-Bencil-7-(3-morfolin-4-il-propilamino)-1-fenil-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Los compuestos ejemplificados de Fórmula (III) incluyen:

7-(4-Metil-piperazin-1-il)-1,5-difenil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

15 Los compuestos ejemplificados de Fórmula (IIIa) incluyen:

7-(4-Metil-piperazin-1-il)-1,5-difenil-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Los compuestos ejemplificados de Fórmula (IV) incluyen, pero no se limitan a:

1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

20 Los compuestos ejemplificados de Fórmula (IVa) incluyen:

7-Metilsulfanil-1,5-difenil-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona.

Los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IV) y (V) se pueden obtener aplicando procedimientos sintéticos, descritos aquí. La síntesis proporcionada es aplicable para producir compuestos de Fórmulas (I) a (V) que tienen una variedad de grupos R₁, R₂, Y, X y R₃ que se hacen reaccionar, que emplean sustituyentes opcionales que se protegen adecuadamente, para lograr compatibilidad con las reacciones perfiladas aquí. La desprotección subsiguiente, en aquellos casos, da entonces compuestos de la naturaleza descrita generalmente.

Una vez que se ha establecido el núcleo, se pueden preparar otros compuestos de Fórmula (I) aplicando técnicas estándares para la interconversión de grupos funcionales, bien conocidos en la técnica. Por ejemplo: C(O)NR₄R₁₄ a partir de CO₂CH₃ calentando con o sin cloruro metálico catalítico, v. g. NaCN, y HNR₄R₁₄ en CH₃OH; OC(O)R₃ a partir de OH con v. g., ClC(O)R₃ en piridina; NR₁₀-C(S)NR₄R₁₄ a partir de NHR₁₀ con un isotiocianato de alquilo o ácido tiocianico; NR₁₀C(O)OR₇ a partir de NHR₁₀ con el clorotioformiato de alquilo; NR₁₀C(O)NR₄R₁₄ a partir de NHR₁₀ por

tratamiento con un isocianato, v. g. $\text{HN}=\text{C}=\text{O}$ o $\text{R}_{10}\text{N}=\text{C}=\text{O}$; $\text{NR}_{10}-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ a partir de NHR_{10} por tratamiento con $\text{Cl}-\text{C}(\text{O})\text{R}_7$ en piridina; $\text{C}(=\text{NR}_{10})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ a partir de $\text{C}(\text{NR}_4\text{R}_{14})\text{SR}_3$ con $\text{H}_3\text{NR}_3^+\text{OAc}^-$ calentando en alcohol; $\text{C}(\text{NR}_4\text{R}_{14})\text{SR}_3$ a partir de $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ con R_6-I en un disolvente inerte, v. g. acetona; $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4\text{R}_{14}$ (en la que R_4 o R_{14} no es hidrógeno) a partir de $\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$ con $\text{HNR}_4\text{R}_{14}-\text{C}(=\text{NCN})-\text{NR}_4\text{R}_{14}$ a partir de $\text{C}(=\text{NR}_4\text{R}_{14})-\text{SR}_3$ con NH_2CN calentando en alcohol anhidro, como alternativa a partir de $\text{C}(=\text{NH})-\text{NR}_4\text{R}_{14}$ por tratamiento con BrCN y NaOEt en EtOH ; $\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}_3$ a partir de NHR_{10} por tratamiento con ClSO_2R_3 calentando en piridina; $\text{NR}_{10}\text{C}(\text{S})\text{R}_6$ a partir de $\text{NR}_{10}\text{C}(\text{O})\text{R}_6$ por tratamiento con reactivo de Lawesson [2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfuro]; $\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{CF}_3$ a partir de NHR_6 con anhídrido trifílico y una base en el que R_3 , R_6 , R_7 , R_{10} , R_4 y R_{14} son como se definen en Fórmula (IV) aquí.

Adicionalmente, otros precursores de los diversos grupos sustituyentes pueden ser otros grupos de compuestos de Fórmula (I) a (V) que se pueden interconvertir aplicando técnicas estándares para esta interconversión de grupos funcionales. Tal como el uso del intermedio S-alquilico para X en compuestos de Fórmula (IV) que se oxidan y sustituyen por un nucleófilo adecuado para dar otros productos finales de Fórmula (IV). También, por ejemplo, cuando un resto es un alquilo C_{1-10} halo-sustituido, se puede convertir en el derivado alquil $\text{C}_{1-10}-\text{N}_3$ haciéndolo reaccionar con una sal de azida adecuada y, después si se desea, se puede reducir al compuesto alquil $\text{C}_{1-10}-\text{NH}_2$ correspondiente que, a su vez, se puede hacer reaccionar con $\text{R}_7\text{S}(\text{O})_2\text{X}$ en el que X es halo (v. g., cloro) para dar el compuesto alquil $\text{C}_{1-10}-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_7$ correspondiente.

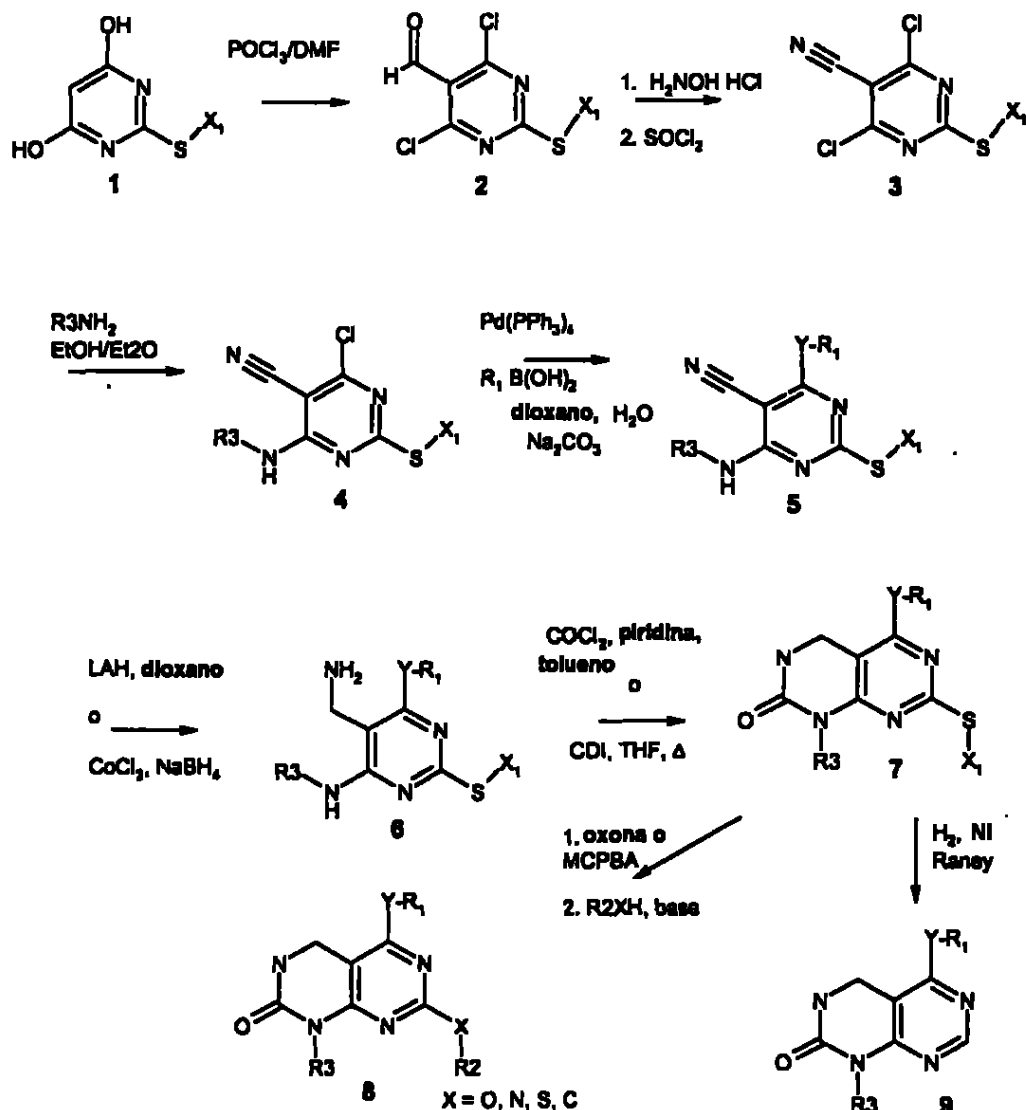
Como alternativa, cuando el resto de un alquilo C_{1-10} halo-sustituido, se puede hacer reaccionar con una amina $\text{R}_4\text{R}_{14}\text{NH}$ para dar el compuesto alquil $\text{C}_{1-10}-\text{NR}_4\text{R}_{14}$ correspondiente, o se puede hacer reaccionar con una sal de metal alcalino de R_7SH para dar el compuesto alquil $\text{C}_{1-10}-\text{SR}_7$ correspondiente.

Los grupos protectores adecuados para usar con grupos hidroxilo y grupos nitrógeno son bien conocidos en la técnica, y se describen en muchas referencias, por ejemplo, *Protecting Groups in Organic Síntesis*, Greene T W, Wiley-Interscience, Nueva York, 1981. Los ejemplos adecuados de grupos protectores de hidroxilos incluyen éteres de sililo, tales como t-butildimetilo o t-butildifenilo, y éteres alquílicos, tal como metilo conectado por una cadena de enlace variable, $(\text{CR}_{10}\text{R}_{20})_n$.

Se pueden obtener sales de adición de ácidos farmacéuticamente de compuestos de Fórmula (I) a (V), y (Ia) a (Va), de manera conocida, por ejemplo por tratamiento de los mismos con una cantidad apropiada de ácido en presencia de un disolvente adecuado.

5

Esquema 1



En el esquema 1, X_1 es alquilo C_{1-10} , arilo, o heteroarilo; Y-R_1 es como se define para compuestos de Fórmula (IV).

Se convirtió la 4,6-dihidroxi-2-metilmercaptopirimidina (1) (que también se puede preparar por los métodos de la bibliografía, y utilizar como se describe más abajo, con S-alquilo en vez de S-metilo o S-arilo) en el nitrilo (3) por el procedimiento de la bibliografía [véase Santilli, y col., *J. Heterocycl. Chem.* 1971, 8, 445-453] (Esquema 1).

El compuesto 3 se hace reaccionar con un equivalente de amina por procedimientos análogos a los descritos para compuestos relacionados, para dar 2-metilsulfanil-4-cloro-6-amino-pirimidin-5-carbonitrilo (4) [Véase Tumkevicius, S. *Liebigs Ann.* 1995, 1703-1705].

- 5 La reacción de Suzuki de 4 con ácidos aril-borónicos usando catalizador de paladio, tal como catalizador de *tetraquis*(trifenilfosfina) paladio(0), transcurre con buen a excelente rendimiento. Como alternativa, la reacción de acoplamiento biarílica de (4) se puede realizar usando reactivos de organocinc, organocúpricos, organoestánicos, u otros reactivos organometálicos de arilo o heteroarilo, conocidos por dar productos
- 10 de acoplamiento cruzado biarílicos [Véase por ejemplo Solberg, J.; Undheim, K. *Acta Chemica Scandinavia* 1989, 62-68]. La sustitución del cloro en 4 también se puede lograr con nucleófilos con nitrógeno [Para aminaciones relacionadas véanse las patentes de EE.UU. 3,631,045 y 3,910,913]. La sustitución del cloro en 4 también es posible con nucleófilos de S [Véase Tumkevicius, S. *Liebigs Ann.* 1995, 1703-1705] o nucleófi-
- 15 los de O, o de alquilo. Las 7-metilsulfanil-1,5-disustituido-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-onas (7) se preparan por reducción de los nitrilos (5), preferiblemente con un agente de hidruro reductor, tal como hidruro de litio y aluminio o NaBH_4 , preferiblemente en un disolvente etéreo, tal como THF, Et_2O , glicina o dioxano, para producir la diamina (6). En casos en los que la funcionalidad sea incompatible con los agentes
- 20 de hidruro reductores más reactivos, los métodos de reducción alternativos, selectivos para los nitrilos, incluyen diyoduro de samario en H_3PO_4 , hidrogenación catalizada con Ni Raney, o borohidruro de sodio – cloruro cobaltoso. Las diaminas 6 resultantes se pueden ciclar a (7) con carbonildimidazol, o con un anhídrido mixto tal como cloroformiato de etilo o, para diaminas menos reactivas, con fosgeno o trifosgeno y una base
- 25 de amina terciaria a temperaturas entre -78°C y 100°C .

La oxidación de los sulfuros (7) con un oxidante, tal como uno o dos equivalentes de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico u Oxone®, da o bien los sulfóxidos o bien las sulfonas. La oxidación de los sulfuros a sulfonas también se puede efectuar mediante OsO_4 y N-óxido de amina terciaria catalítico. Otros métodos para la oxidación de sulfu-

30 ros incluyen el uso de peróxido de hidrógeno, otros perácidos, oxígeno, ozono, peróxidos orgánicos, permanganato de potasio y de cinc, persulfato de potasio e hipoclorito de sodio.

Se ha informado en la bibliografía que tanto las 2-pirimidinilsulfonas como los sulfóxidos, relacionados con (IV), en los que X es SO -alquilo o SO_2 -alquilo, son susti-

35 tuidos por una amplia variedad de nucleófilos. De este modo, los análogos de (IV), en los que X es alquil sulfona o sulfóxido, se pueden sustituir por alquilaminas primarias o

secundarias sin catálisis de base adicional, preferiblemente en un disolvente polar prótico tal como N-metil-pirrolidin-2-ona (NMP), y a temperatura variable dependiendo de la nucleofilicidad de la amina. Por ejemplo, la sustitución de la sulfona de los análogos de (IV) con etanolamina en NMP ocurre en 30 min a 65°, mientras que una amina más
5 impedida, tal como tris(hidroximetil)aminometano, requiere temperaturas elevadas y tiempos de reacción prolongados (80° y tiempo de reacción de 24 h). La sulfona también se puede sustituir con arilaminas o heteroarilaminas sustituidas, a temperaturas elevadas, algunas veces necesitando la formación del anión arilo o heteroarilamino como con hidruro de sodio u otra base adecuada en DMSO. Además, los análogos de
10 sulfóxido de (IV) se pueden sustituir fácilmente con sales de aluminio de aril- o heteroarilaminas como se describe previamente en la bibliografía de patentes (documento WO 9932121).

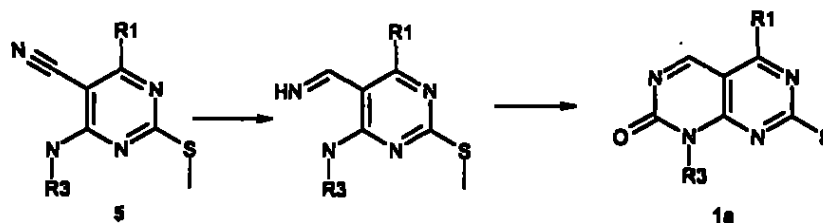
Igualmente, los análogos de sulfona y sulfóxido de (IV) se pueden sustituir con aril- o heteroaril- o alquiltioles, o alquil- o aril- o heteroaril alcoholes. Por ejemplo, los
15 análogos de (IV) que contienen sulfonas como los sustituyentes de X se pueden sustituir con alcóxido de sodio en el alcohol, o como alternativa se pueden generar nucleófilos de alcóxido o fenóxido reactivos a partir del alcohol o del fenol con una base adecuada tal como NaH o bis-trimetilsililamido de sodio en un disolvente aprótico polar tal como DMSO.

Igualmente, las 2-pirimidinil-sulfonas relacionadas con (IV) se pueden sustituir con nucleófilos de carbono tales como reactivos de Grignard arílicos o alquílicos, o compuestos organometálicos relacionados, tales como organolitio, cinc, estaño o boro. En algunos casos, estas reacciones pueden requerir catálisis con metales de transición tal como catalizadores de Pd o Ni. También tiene precedentes la sustitución con
25 cianuro, aniones malonato, enolatos inactivos o nucleófilos C heterocíclicos, tal como anión 1-metilimidazol, de 2-pirimidinil-sulfonas relacionadas, por generación del anion con NaH u otra base adecuada en THF (Véase por ejemplo Chem Pharm Bull. 1987, 4972 - 4976.). Por ejemplo, los análogos de (IV), en los que X es una alquilsulfona, se pueden sustituir con el anión de 1-metilimidazol, generado por tratamiento de 1-
30 metilimidazol con n-butil-litio en THF a -70°C, dando el producto C-alquilado, sustituido en el C-2 del Imidazol.

Las 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-onas, no sustituidas en la posición 7 (9) (Esquema 1), se pueden obtener por hidrogenolisis con Ni Raney del compuesto Sme (7) así como por síntesis directa del análogo de 1 (en el Esquema 1) en el que
35 falta el sustituyente S alquílico.

La serie oxidada de análogos de Fórmula (IVa) se puede preparar a partir de 5 por reducción parcial del nitrilo con un agente de hidruro reductor adecuado, tal como hidruro de diisobutilaluminio, preferiblemente a baja temperatura, y evitando condiciones hidrolíticas, para dar la imina (Esquema 2). La ciclación de la imina con fosgeno o un equivalente menos reactivo de fosgeno, tal como carbonildiimidazol, da 1a (Esquema 2).

Esquema 2

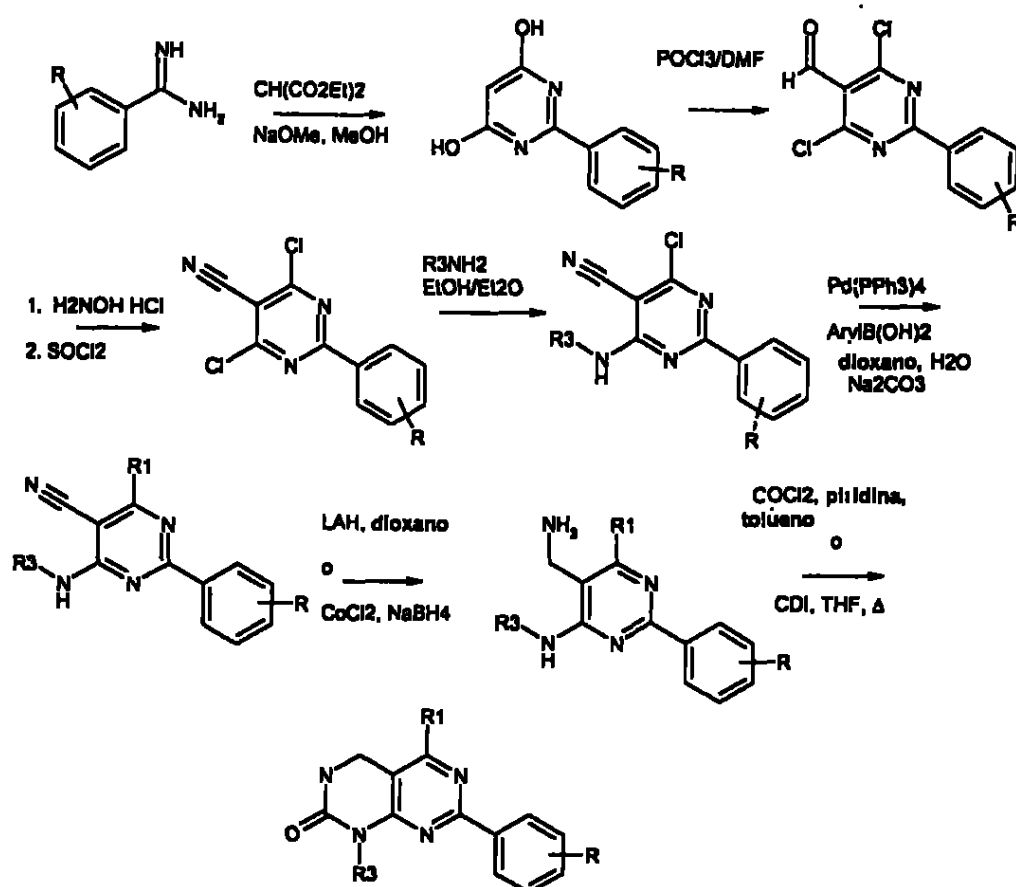


10

La sustitución en la posición 7 de las 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-onas con sustituyentes arílicos también se logra fácilmente preformando las 2-arilpirimidinas como se representa en el Esquema 3 más abajo.

Esquema 3

244



MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Los compuestos de Fórmula (I) a (V) y (Ia) a (Va), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de cualquier estado de enfermedad en un ser humano, u otro mamífero, que es exacerbado o causado por una producción excesiva o descontrolada de citocinas por células de dicho mamífero, tales como, pero sin limitarse a ellas, monocitos y/o macrófagos; o por la exacerbación o producción excesiva o descontrolada de la proteína CSBP.

Para los fines de la presente invención, los compuestos de Fórmula (I) a (V) y (Ia) a (Va) se denominarán como compuestos de Fórmula (I) excepto que se indique de otro modo.

Los compuestos de Fórmula (I) son capaces de inhibir citocinas proinflamatorias, tales como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF y, por lo tanto, tienen aplicación en terapia. IL-1, IL-6, IL-8 y TNF afectan a una amplia gama de células y tejidos y estas citocinas, así como otras citocinas derivadas de leucocitos, son mediadores inflamatorios importantes y críticos de una amplia gama de estados de enfermedad y condiciones. La inhibi-

✓

ción de estas citocinas pro-inflamatorias es beneficiosa para controlar, reducir y aliviar muchos de estos estados de enfermedad.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad mediada por citocinas, que comprende administrar una cantidad
5 eficaz e interferente con citocinas de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de Fórmula (I) son capaces de inhibir proteínas pro-inflamatorias inducibles, tales como COX-2, también llamadas por otros muchos nombres tales como prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (PGHS-2) y, por lo tanto, tie-
10 nen aplicación en terapia. Estos mediadores lipídicos proinflamatorios de la ruta de la ciclooxigenasa (CO) son producidos por la enzima COX-2 inducible. Por tanto, se necesita la regulación de COX-2, que es responsable de la formación de estos productos derivados del ácido araquidónico, tales como las prostaglandinas, que afectan a una amplia variedad de células y tejidos y son mediadores inflamatorios críticos e importan-
15 tes de una amplia gama de estados de enfermedad y condiciones. La expresión de COX-1 no es afectada por los compuestos de Fórmula (I). Esta inhibición selectiva de COX-2 puede aliviar o reprimir el riesgo ulcerógeno asociado con la inhibición de COX-1, inhibiendo con ello las prostaglandinas esenciales para los efectos citoprotectores. Así, la inhibición de estos mediadores proinflamatorios es beneficiosa para controlar,
20 reducir y aliviar muchos de estos estados de enfermedad. Lo más notable, estos mediadores inflamatorios, en particular las prostaglandinas, han sido implicadas en el dolor, tal como en la sensibilización de los receptores del dolor, o en edema. Este aspecto de corrección del dolor incluye, por tanto, el tratamiento de dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor por cáncer y dolor por artritis. Los compuestos de Fórmula (I) o
25 una de sus sales farmacéuticamente aceptables tienen aplicación en la profilaxis o terapia en un ser humano, u otro mamífero, por inhibición de la síntesis de la enzima COX-2.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método de inhibición de la síntesis de COX-2, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto
30 de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La presente invención también proporciona un método de profilaxis o tratamiento en un ser humano u otro mamífero, por inhibición de la síntesis de la enzima COX-2.

En particular, los compuestos de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tienen aplicación en la profilaxis o terapia de cualquier estado de
35 enfermedad en un ser humano u otro mamífero, el cual es exacerbado o causado por

la producción excesiva o descontrolada de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF por células de dicho mamífero, tales como, pero sin limitarse a ellas, monocitos y/o macrófagos.

Por consiguiente, en otro aspecto, esta invención se refiere a un método de inhibición de la producción de IL-1 en un mamífero con necesidad de ello, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Hay muchos estados de enfermedad en los cuales la producción excesiva o descontrolada de IL-1 está implicada en exacerbar y/o causar la enfermedad. Estos incluyen artritis reumatoide, osteoartritis, meningitis, isquemia y choque hemorrágico, neurotruma/lesión cerebral cerrada, apoplejía, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, otros estados de enfermedad inflamatoria aguda o crónica tales como la reacción inflamatoria inducida por endotoxina o la enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, esclerosis múltiple, caquexia, resorción ósea, artritis psoriática, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, gota, artritis traumática, artritis rubeolar y sinovitis aguda. Evidencias recientes también asocian la actividad de IL-1 a la diabetes, a las enfermedades de las células pancreáticas y a la enfermedad de Alzheimer.

El uso de un CSAID para el tratamiento de estados de enfermedad mediados por CSBP puede incluir, pero sin limitarse a, enfermedades neurodegenerativas, tal como enfermedad de Alzheimer (como se indica anteriormente), enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple, etc.

En un aspecto adicional, esta invención se refiere a un método de inhibición de la producción de TNF en un mamífero con necesidad de ello, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La producción excesiva o descontrolada de TNF ha sido implicada en la mediación o exacerbación de cierto número de enfermedades, entre las que se incluyen artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, síndrome de disnea en adultos, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis, daño por reperusión cardíaca, cerebral y renal, reacción injerto contra hospedador, rechazos de aloinjertos, fiebre y mialgias debidas a infección, tal como gripe, infecciones cerebrales incluyendo encefalitis (incluyendo formas inducidas por VIH), malaria cerebral, meningitis, isquemia y choque hemorrágico, caquexia secundaria a una infección o enfermedad maligna.

129

na, caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), SIDA, CRS (complejo relacionado con SIDA), formación de queloides, formación de tejido cicatrizal, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y piresis.

5 Los compuestos de Fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de infecciones virales, en las cuales tales virus son sensibles a una regulación en aumento por TNF o estimularán la producción de TNF *in vivo*. Los virus contemplados para tratamiento aquí son aquellos que producen TNF como resultado de una infección, o aquellos que son sensibles a inhibición, tal como por replicación disminuida, directa o indirectamente, por los compuestos de Fórmula (I) que inhiben TNF. Tales virus incluyen, 10 pero sin limitarse a ellos, VIH-1, VIH-2 y VIH-3, Citomegalovirus (CMV), Influenza, adenovirus y el grupo de virus Herpes, tales como, pero sin limitarse a ellos, Herpes Zoster y Herpes Simplex. Por consiguiente, en un aspecto adicional, esta invención se refiere a un método de tratamiento de un mamífero afectado por un virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que comprende administrar a tal mamífero una cantidad eficaz, 15 inhibidora de TNF, de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

También se reconoce que tanto la IL-6 como la IL-8 se producen durante infecciones de rinovirus (HRV) y contribuyen a la patogénesis del resfriado común y exacerbación del asma asociada con la infección por HRV (Turner y col., (1998), Clin. Infect. Dis., Vol. 26, p. 840; Teren y col., (1997), Am J Respir Crit Care Med vol 155, 20 p1362; Grunberg y col., (1997), Am J Respir Crit Care Med 156:609 y Zhu y col., J. Clin. Invest. (1996), 97:421). También se ha demostrado *in vitro* que esa infección de células epiteliales pulmonares con HRV da por resultado la producción de IL-6 e IL-8 25 (Subauste y col., J. Clin. Invest. 1995, 96:549). Las células epiteliales representan el sitio primario de infección de HRV. Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención es un método de tratamiento para reducir la inflamación asociada con una infección por rinovirus, no necesariamente un efecto directo sobre el propio virus.

Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden utilizar en asociación con el 30 tratamiento veterinario de mamíferos, distintos de seres humanos, con necesidad de inhibición de la producción de TNF. Las enfermedades mediadas por TNF para tratamiento, terapéutica o profilácticamente, en animales, incluyen estados de enfermedad tales como los indicados anteriormente, pero en particular infecciones virales. Ejemplos de tales virus incluyen, pero sin limitarse a ellos, infecciones por lentivirus, tales 35 como virus de la anemia infecciosa equina, virus de la artritis caprina, virus visna o virus maedi o infecciones por retrovirus, tales como, pero sin limitarse a ellas, el virus

128

de la inmunodeficiencia felina (VIF), el virus de la inmunodeficiencia bovina o el virus de la inmunodeficiencia canina u otras infecciones retrovirales.

Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden utilizar tópicamente en el tratamiento o la profilaxis de estados de enfermedad tópicos, medlados o exacerbados por una producción excesiva de citocinas, tales como IL-1 o TNF respectivamente, tales como articulaciones inflamadas, eczema, psoriasis y otras condiciones inflamatorias de la piel tales como quemaduras solares; condiciones inflamatorias de los ojos, incluyendo conjuntivitis; piresis, dolor y otras condiciones asociadas con la inflamación. También se ha introducido la enfermedad periodontal en la producción de citosina, tanto tópica como sistémicamente. Por tanto, es otro aspecto de la presente invención es el uso de compuestos de Fórmula (I) para controlar la inflamación asociada con la producción de citocinas en tales enfermedades perorales como la gingivitis y periodontitis.

También se ha observado que los compuestos de Fórmula (I) inhiben la producción de IL-8 (Interleuquina-8, NAP). Por consiguiente, en un aspecto adicional, esta invención se refiere a un método para inhibir la producción de IL-8 en un mamífero con necesidad de ello, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Hay muchos estados de enfermedad en los cuales la producción excesiva o descontrolada de IL-8 está implicada en exacerbar y/o causar la enfermedad. Estas enfermedades se caracterizan por una infiltración masiva de neutrófilos, tal como en la psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, asma, daño por reperusión cardíaca, cerebral y renal, síndrome de disnea en adultos, trombosis y glomerulonefritis. Todas estas enfermedades están asociadas con una producción incrementada de IL-8 que es responsable de la quimiotaxis de neutrófilos en el sitio inflamatorio. A diferencia de otras citocinas inflamatorias (IL-1, TNF, e IL-6), IL-8 tiene la propiedad exclusiva de estimular la quimiotaxis y la activación de los neutrófilos. Por lo tanto, la inhibición de la producción de IL-8 conducirla a una reducción directa en la infiltración de neutrófilos.

Los compuestos de Fórmula (I) se administran en una cantidad suficiente para inhibir la producción de citocinas, en particular IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, de modo que es regulada en descenso a niveles normales, o en algunos casos en niveles inferiores a los normales, con objeto de mejorar o prevenir el estado de enfermedad. Los niveles anormales de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF, por ejemplo, en el contexto de la presente invención, constituyen: (i) niveles de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF libre (es decir no unida a células) iguales o mayores que 1 picogramo por ml; (ii) toda la IL-1, IL-6, IL-8 o TNF asociada a células; o (iii) la presencia de ARNm de IL-1, IL-6, IL-8 o TNF por encima de los niveles

basales en células o tejidos en los cuales se produce, respectivamente, IL-1, IL-6, IL-8 o TNF.

El descubrimiento de que los compuestos de Fórmula (I) son inhibidores de citocinas, concretamente IL-1, IL-6, IL-8 y TNF, se basa en los efectos de los compuestos de Fórmula (I) sobre la producción de la IL-1, IL-8 y TNF en ensayos *in vitro* que se describen aquí.

Tal como se utiliza aquí, la expresión "inhibir la producción de IL-1 (IL-6, IL-8 o TNF)" se refiere a:

- a) una disminución de excesivos niveles *in vivo* de la citocina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) en un ser humano a niveles normales o inferiores a los normales por inhibición de la liberación *in vivo* de la citocina por todas las células, incluyendo, pero sin limitarse a ellos, monocitos o macrófagos;
- b) una regulación en descenso, a nivel genómico, de excesivos niveles *in vivo* de la citocina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) en un ser humano a niveles normales o inferiores a los normales;
- c) una regulación en descenso, por inhibición de la síntesis directa de la citocina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) como un evento postraducciona; o
- d) una regulación en descenso, a nivel traduccional, de excesivos niveles *in vivo* de la citocina (IL-1, IL-6, IL-8 o TNF) en un ser humano a niveles normales o inferiores a los normales.

Como se utiliza aquí, la terminología "enfermedad o estado de enfermedad mediado por TNF" se refiere a todos y cada uno de los estados de enfermedad en los que TNF desempeña un papel, ya sea por la misma producción de TNF, o porque TNF ocasione la liberación de otra monocina, tal como, pero sin limitarse a ellas, IL-1, IL-6 o IL-8. Por lo tanto, se consideraría como un estado de enfermedad mediado por TNF aquel estado de enfermedad en el que, por ejemplo, IL-1 es un componente principal y cuya producción o acción es exacerbada o segregada en respuesta a TNF.

Tal como se utiliza aquí, el término "citocina" se refiere a cualquier polipéptido segregado que afecta a las funciones de las células y es una molécula que modula las interacciones entre las células en la respuesta inmune, inflamatoria o hematopoyética. Una citocina incluye, pero sin limitarse a ellas, monocinas y linfocinas, independientemente de las células que las producen. Por ejemplo, generalmente se considera que una monocina es aquella producida y segregada por una célula mononuclear, tal como un macrófago y/o monocito. Sin embargo, otras muchas células también producen monocinas, tales como las células asesinas naturales, los fibroblastos, los basófilos, los neutrófilos, las células endoteliales, los astrocitos cerebrales, las células estromales de

la médula ósea, los queratinocitos epiderales, y los linfocitos B. Las linfocinas, en general, son aquellas que son producidas por los linfocitos. Ejemplos de citocinas incluyen, pero sin limitarse a ellas, Interleuquina 1 (IL-1), Interleuquina 6 (IL-6), Interleuquina 8 (IL-8), Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) y Factor de Necrosis Tumoral beta (TNF- β).

Tal como se utiliza aquí, la expresión "cantidad interferente con citocina" o "cantidad supresora de citocina" se refiere a una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) que causará una disminución en los niveles *in vivo* de la citocina a niveles normales o inferiores a los normales, cuando se administra a un paciente para la profilaxis o el tratamiento de un estado de enfermedad que es exacerbado o causado por una producción excesiva o descontrolada de citocinas.

Tal como se utiliza aquí, la citocina referida en la frase "inhibición de una citocina, para uso en el tratamiento de un ser humano infectado por el VIH" es una citocina que está implicada en (a) la iniciación y/o el mantenimiento de la activación de células T y/o la expresión y/o la replicación del gen de VIH, mediadas por células T activadas y/o (b) cualquier problema asociado a una enfermedad mediada por citocinas, tal como caquexia o degeneración muscular.

Como TNF- β (también conocido como linfotoxina) tiene una estrecha homología estructural con TNF- α (también conocido como caquectina) y ya que cada uno de ellos induce respuestas biológicas similares y se une al mismo receptor celular, tanto TNF- α como TNF- β son inhibidos por los compuestos de la presente invención y, por tanto, se designan aquí colectivamente como "TNF" salvo indicación específica en contrario.

Un miembro de la familia de cinasas MAP, llamado alternativamente CSBP, p38 o RK, ha sido identificado independientemente por varios laboratorios. La activación de esta nueva proteína cinasa vía fosforilación dual ha sido observada en diferentes sistemas de células tras su estimulación con un amplio espectro de estímulos, tales como el estrés físico-químico y el tratamiento con lipopolisacárido o citocinas proinflamatorias tales como interleuquina-1 y factor de necrosis tumoral. Se ha determinado que los inhibidores de la biosíntesis de citocinas, de la presente invención, compuestos de Fórmula (I), son inhibidores potentes y selectivos de la actividad de la cinasa CSBP/p38/RK. Estos inhibidores son de ayuda en la determinación de la implicación de las rutas señalizadoras en las respuestas inflamatorias. En particular, por primera vez se puede prescribir una ruta definitiva de transducción de señales para la acción de lipopolisacárido en la producción de citocinas en macrófagos. Además de aquellas enfermedades ya indicadas, también se incluye el tratamiento de choque, neurotrauma, lesión por reperfusión cardíaca y renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía

de injerto para derivación aortocoronaria (CABG), insuficiencia renal crónica, angiogénesis y procesos relacionados, tales como cáncer, trombosis, glomerulonefritis, diabetes y enfermedades relacionadas con las células β pancreáticas, esclerosis múltiple, degeneración muscular, eczema, psoriasis, quemaduras solares y conjuntivitis.

5 Los inhibidores de CSBP fueron ensayados subsiguientemente en diversos modelos animales para evaluar su actividad antiinflamatoria. Se eligieron sistemas de modelos que fueran relativamente insensibles a inhibidores de ciclooxigenasa, con el fin de revelar las actividades únicas de los agentes supresores de citocinas. Los inhibidores exhibieron actividad importante en muchos de estos estudios in vivo. Las más
10 notables son su eficacia en el modelo de artritis inducida por colágeno y la inhibición de la producción de TNF en el modelo de choque endotóxico. En este último estudio, la reducción de los niveles plasmáticos de TNF estaban correlacionados con la supervivencia y protección frente a la mortalidad relacionada con choque endotóxico. También es de gran importancia la eficacia de los compuestos en la inhibición de la resorción
15 ósea en un sistema de cultivo de órganos, de hueso largo fetal de rata. Griswold y col., (1988) *Arthritis Rheum.* 31:1406-1412; Badger y col. (1989) *Circ. Shock* 27, 51-61; Votta y col., (1994) *in vitro. Bone* 15, 533-538; Lee y col., (1993). *B Ann. N. Y. Acad. Sci.* 696, 149-170.

Las enfermedades crónicas que tienen un componente angiogénico inapropia-
20 do son diversas neovascularizaciones oculares, tales como retinopatía diabética y degeneración macular. Otras enfermedades crónicas que tienen una proliferación excesiva o incrementada de la vasculatura son el crecimiento tumoral y la metástasis, aterosclerosis y ciertos estados artríticos. Por lo tanto, los inhibidores de CSBP cinasas serán útiles para bloquear el componente angiogénico de estos estados de enfermedad.

25 La expresión "proliferación excesiva o incrementada de angiogénesis inapropiada de la vasculatura", como se usa aquí, incluye, pero sin limitarse a ellas, enfermedades que están caracterizadas por hemangiomas y enfermedades oculares.

La expresión "angiogénesis inapropiada", como se usa aquí, incluye, pero sin limitarse a ellas, enfermedades que están caracterizadas por proliferación vesicular
30 acompañada de proliferación tisular, tal como ocurre en el cáncer, metástasis, artritis y aterosclerosis.

Otro aspecto de la presente invención es un método para tratar el resfriado común o la infección de las vías respiratorias causada por rinovirus humano (HRV), otros enterovirus, coronavirus, virus de la influenza, virus de la parainfluenza, virus sincitial
35 respiratorio o adenovirus en un ser humano que lo necesite, cuyo método comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz de un inhibidor de CSBP/p38.

Otros aspecto de la presente invención es un método de tratamiento, incluyendo la profilaxis, de la neumonía inducida por el virus de la Influenza, en un ser humano que lo necesite, cuyo método comprende administrar a dicho ser humano una cantidad eficaz de un Inhibidor de CSBP/p38.

5 La presente invención también se refiere al uso del inhibidor de CSBP/p38 cinasa para el tratamiento, incluyendo la profilaxis, de la inflamación asociada con una infección viral de un rinovirus humano (HRV), otros enterovirus, coronavirus, virus de la influenza, virus de la parainfluenza, virus sincitial respiratorio o adenovirus.

En particular, la presente invención está dirigida al tratamiento de una infección
10 viral en un ser humano, que está causada por el rinovirus humano (HRV), otros enterovirus, coronavirus, virus de la influenza, virus de la parainfluenza, virus sincitial respiratorio o adenovirus. En particular, la invención está dirigida a las Infecciones virales respiratorias que exacerban el asma (inducida por tales Infecciones), bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otitis media y sinusitis. Mientras que
15 puede ser conocida la inhibición de IL-8 u otras citocinas, que puede ser beneficiosa para tratar un rinovirus, se cree que el uso de un inhibidor de la p38 cinasa, para tratar HRV u otras infecciones virales respiratorias que causan el resfriado común, es nuevo.

Se debería observar que la infección viral respiratoria tratada aquí también puede estar asociada con una infección bacteriana secundaria, tal como otitis media, sinusitis, o neumonía.
20

Para su uso aquí, el tratamiento puede incluir la profilaxis para usar en un grupo de tratamiento susceptible a tales infecciones. También puede incluir reducir los síntomas, mejorar los síntomas, reducir la gravedad, reducir la incidencia, o cualquier otro cambio en el estado del paciente, que mejore el resultado terapéutico.

25 Se debería observar que el tratamiento de la presente invención no está dirigido a la eliminación o tratamiento del propio organismo, sino que está dirigido al tratamiento de la infección viral respiratoria que exacerba otras enfermedades o síntomas de enfermedad, tal como asma (inducida por tales Infecciones), bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otitis media y sinusitis.

30 Un virus preferido para tratar aquí es la infección por rinovirus humano (HRV) o virus sincitial respiratorio (RSV).

Otro aspecto de la presente invención está dirigido al tratamiento de la inflamación de las vías respiratorias inducida por el humo inhalado, producción de quimiocina pulmonar y producción de citosina. La invención puede estar dirigida al tratamiento de
35 la inflamación inducida de las vías respiratorias que es secundaria a otros trastornos respiratorios, tales como infecciones virales que exacerban el asma (inducida por tales

Infecciones), bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otitis media y sinusitis. Una infección viral respiratoria, tratada en combinación con la inflamación de las vías respiratorias relacionada con el humo, también puede estar asociada con una infección bacteriana secundaria, tal como otitis media, sinusitis y neumonía.

- 5 Se observa que la inflamación puede ser debida a liberación de citocinas y quimiocinas a partir de la activación de neutrófilos y otros leucocitos, así como activación de células endoteliales vasculares y de las vías respiratorias.

- Para su uso aquí, el tratamiento puede incluir la profilaxis para usar en un grupo de tratamiento que puede ser susceptible a tal inflamación de las vías respiratorias.
- 10 También puede incluir reducir los síntomas, mejorar los síntomas, reducir la gravedad, reducir la incidencia, o cualquier otro cambio en el estado del paciente, que mejore el resultado terapéutico.

- Las poblaciones de pacientes adecuados para los que puede ser beneficiosa de forma profiláctica podrían ser los bomberos que inhalan humo rutinariamente en el transcurso de su trabajo; uso en el campo militar, o por los civiles en su exposición en
- 15 tiempos de guerra.

- Como se ha observado, el humo de origen natural, tales como extractos de plantas, productos de plantas naturales, material sintético, materiales naturales tratados químicamente, o productos naturales tales como aceite o gas u otros combustibles
- 20 fósiles, se puede tratar dentro del alcance de esta invención. Adecuadamente, el tratamiento, que incluye la profilaxis, está relacionado con el humo del cigarrillo o materiales sintéticos/compuestos, tal como ocurre en fuegos asociados con el incendio de edificios u hogares.

- Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un inhibidor de CSBP/p38 cinasa para el tratamiento, incluyendo la profilaxis, de la actividad hipertensiva asociada con la inflamación resultante de las vías respiratorias y/o tos en un mamífero que lo necesite.
- 25 CSBP/p38 cinasa para el tratamiento, incluyendo la profilaxis, de la actividad hipertensiva asociada con la inflamación resultante de las vías respiratorias y/o tos en un mamífero que lo necesite.

- La presente invención también se refiere al uso de un inhibidor de CSBP/p38 cinasa para el tratamiento, incluyendo la profilaxis, de los trastornos relacionados con la inflamación potenciada por la tos, en un mamífero que lo necesite.
- 30 la inflamación potenciada por la tos, en un mamífero que lo necesite.

 La presente invención también está dirigida al uso de un compuesto de Fórmula (I) en bronquitis eosinófila, y en asma variante de la tos.

- Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden usar en el tratamiento, incluyendo la profilaxis, de inflamación eosinófila en las vías respiratorias y de la tos. El
- 35 tratamiento, que incluye la profilaxis, es apropiado para bronquitis eosinófila (puesto que ésta difiere del asma), y para el tratamiento, incluyendo la profilaxis, de asma va-

riante de la tos. Estos compuestos se pueden dirigir para el tratamiento de la inflamación inducida de las vías respiratorias, que es secundaria a otros trastornos respiratorios, tales como infecciones virales que exacerban el asma (Inducida por tales infecciones), bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otitis media y sinusitis. Una infección viral respiratoria, tratada en conjunción con la inflamación de las vías respiratorias relacionada con el humo, también puede estar asociada con una infección bacteriana secundaria, tal como otitis media, sinusitis o neumonía.

Los trastornos relacionados con la tos hipertusiva o potenciada por la inflamación puede ser un resultado directo o bien una asociación con la actividad eosinófila. También puede ser un resultado de la producción bloqueante, o asociada con ella, de ciertas citocinas que pueden mediar estos fenómenos.

Para su uso aquí, el tratamiento puede incluir la profilaxis para usar en un grupo de tratamiento que puede ser susceptible a tal inflamación de las vías respiratorias, y/o tos. También puede incluir reducir los síntomas, mejorar los síntomas, reducir la gravedad, reducir la incidencia, o cualquier otro cambio en el estado del paciente, que mejore el resultado terapéutico.

Clinicamente, la bronquitis eosinófila se presenta como tos crónica y eosinofilia de esputo, pero sin las anormalidades de la función de las vías respiratorias observadas en el asma. En contraste con la tos en pacientes sin eosinofilia de esputo, la tos responde a terapia antiinflamatoria, tal como corticosteroides (Niimi y col., Eosinophilic inflammation in cough variant asthma, *European Respiratory Journal*. 11(5):1064-9, (1998)).

Los pacientes con asma variante de la tos pueden tener también los siguientes criterios: (1) no se les ha diagnosticado previamente que tienen asma; (2) se quejan de una tos de al menos 3 semanas de duración; (3) no se quejan de sibilancias, disnea, u opresión del pecho; (4) tienen resultados normales en los exámenes físicos; (5) tienen resultados normales o casi normales de espirometría; (6) tienen evidencia de hiperreactividad durante el ensayo de broncoprovocación; y (7) tienen una respuesta favorable a las medicaciones del asma (Irwin y col., Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma (*Archives of Internal Medicine*, 157(17):1981-1987, (1997)).

A diferencia de los agentes antitusígenos convencionales, tales como codeína o dextrometorfano, un inhibidor de p38 cinasa no parece tener actividad antitusígena, pero reduce la eosinofilia de las vías respiratorias y normaliza el estado hipertusígeno. Por lo tanto, el uso de un inhibidor de p38 reducirá las toses añadidas, o el estado hi-

pertusígeno, hacia un nivel normal que se puede tratar adecuadamente con agentes convencionales y/o terapias, según sea apropiado. El uso de los inhibidores de p38 permitirá el mantenimiento de pacientes que están sometidos a reactividad aumentada a la tos, especialmente tos Improductiva, debido a otros trastornos o tratamientos subyacentes. Esta reactividad aumentada a la tos se puede modular, o disminuir mediante el uso de esta terapia antiinflamatoria novedosa.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad mediada por CSBP cinasa en un mamífero que lo necesite, preferiblemente un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Con el fin de utilizar un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en terapia, normalmente se formulará en una composición farmacéutica de acuerdo con la práctica farmacéutica clásica. Por lo tanto, esta invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz y no tóxica de un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de Fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las composiciones farmacéuticas que incorporan tales compuestos se pueden administrar convenientemente por cualquiera de las rutas utilizadas convencionalmente para la administración de fármacos, por ejemplo, por vía oral, tópica o parenteral o por inhalación. Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar en formas de dosificación convencionales, preparadas combinando un compuesto de Fórmula (I) con vehículos farmacéuticos clásicos de acuerdo con procedimientos convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden administrar en dosificaciones convencionales en combinación con un segundo compuesto terapéuticamente activo conocido. Estos procedimientos pueden consistir en mezclar, granular y comprimir o disolver los ingredientes, según sea más adecuado para la preparación deseada. Se apreciará que la forma y el carácter del vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable está dictada por la cantidad de ingrediente activo con la que se ha de combinar, la ruta de administración y otras variables bien conocidas. El o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para quien los recibe.

El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, o bien un sólido o un líquido. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua

y similares. De modo similar, el vehículo o diluyente puede incluir un material para liberación retardada, bien conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Se puede emplear una amplia gama de formas farmacéuticas. Así, si se utiliza un vehículo sólido, la preparación se puede comprimir, introducir en forma de polvo o pelete en una cápsula de gelatina dura o en forma de trocisco o tableta. La cantidad de vehículo sólido variará entre amplios límites pero preferiblemente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Cuando se utiliza un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda, un líquido inyectable estéril tal como una ampolla, o una suspensión líquida no acuosa.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar tópicamente, es decir por administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto de Fórmula (I) externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto en los oídos, los ojos y la nariz, de manera que el compuesto no entra significativamente en la corriente sanguínea. En cambio, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas adecuadas para penetrar a través de la piel hasta el sitio de la inflamación, tal como linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para administración a los ojos, los oídos o la nariz. El ingrediente activo puede comprender, para administración tópica, del 0,001% al 10% p/p, por ejemplo del 1% al 2% en peso de la formulación. Sin embargo, puede comprender tanto como 10% p/p pero preferiblemente comprenderá menos de 5% p/p, más preferiblemente de 0,1% a 1% p/p de la formulación.

Las lociones de acuerdo con la presente invención incluyen aquellas adecuadas para aplicación a la piel o los ojos. Una loción oftálmica puede comprender una solución acuosa estéril que contiene opcionalmente un bactericida y se puede preparar por métodos similares a aquellos que se utilizan para preparar gotas. Las lociones o los linimentos para aplicación a la piel también pueden incluir un agente para secar rápidamente y enfriar la piel, tal como un alcohol o acetona, y/o un agente humedecedor tal como glicerol o un aceite, tal como aceite de ricino o aceite de cacahuete.

Las cremas, las pomadas o las pastas de acuerdo con la presente invención son formulaciones semi-sólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Se pueden preparar mezclando el ingrediente activo finamente dividido o en forma de polvo, a solas o disuelto o suspendido en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de los aparatos adecuados, con una base grasa o no grasa. La base puede comprender

hidrocarburos tales como parafina dura, blanda o líquida, glicerol, cera de abejas, un jabón metálico; un mucilago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendra, maíz, cacahuete, ricino u oliva; grasa de lana o sus derivados o un ácido graso tal como ácido estéarico u oleico, junto con un alcohol tal como propilenglicol o un macrogel.

5 La formulación puede incorporar cualquier agente tensioactivo adecuado tal como un tensioactivo aniónico, catiónico o no iónico, tal como un éster de sorbitán o uno de sus derivados polioxietilénicos. También se pueden incluir agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silíceas y otros ingredientes tales como lanolina.

10 Las gotas de acuerdo con la presente invención pueden comprender soluciones o suspensiones acuosas u oleosas y se pueden preparar disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservante adecuado, e incluyendo preferiblemente un agente de tensión superficial. Después, la solución resultante se puede aclarar por filtración, transferir a un envase adecuado, que después se cierra herméticamente y esteriliza en un
15 autoclave o manteniéndolo a 98-100°C durante media hora. Alternativamente, la solución se puede esterilizar por filtración y transferir al envase por una técnica aséptica. Ejemplos de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para incluirlos en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0,002%), cloruro de benzalconio (0,01%) y acetato de clorhexidina (0,01%). Disolventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Los compuestos de Fórmula (I) se pueden administrar parenteralmente, es decir, por administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intranasal, intrarrectal, intravaginal o intraperitoneal. Generalmente se prefieren las formas subcutánea o in-
25 tramuscular de administración parenteral. Las formas de dosificación apropiadas para tal administración se pueden preparar por técnicas convencionales. Los compuestos de Fórmula (I) también se pueden administrar por inhalación, es decir, administración por inhalación intranasal y oral. Las formas de dosificación apropiadas para tal administración, tal como una formulación de aerosol o un inhalador de dosis medidas, se
30 pueden preparar por técnicas convencionales.

Para todos los métodos de utilización descritos aquí para los compuestos de Fórmula (I), el régimen de dosificación oral diario será preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 80 mg/Kg de peso corporal total, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a 30 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a
35 15 mg. El régimen de dosificación parenteral diaria será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente de aproximada-

mente 0,2 a aproximadamente 30 mg/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 15 mg/kg. El régimen de dosificación tópico diario será preferiblemente de 0,1 mg a 150 mg, administrados de una a cuatro, preferiblemente dos o tres veces al día. El régimen de dosificación diaria por inhalación será preferiblemente de aproximadamente 0,01 g/kg a aproximadamente 1 mg/kg al día. También será reconocido por un experto en la técnica que la cantidad óptima y el espaciado de las dosis individuales de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables estarán determinados por la naturaleza y el grado de la condición que se está tratando, la forma, ruta y el sitio de administración y el paciente particular que se está tratando, que tales óptimos se pueden determinar por técnicas convencionales. También será apreciado por un experto en la técnica que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de Fórmula (I) o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, dadas diariamente durante un número definido de días, puede ser determinado por expertos en la técnica utilizando un curso convencional de ensayos de determinación de tratamientos.

Los nuevos compuestos de Fórmula (I) también se pueden utilizar en asociación con el tratamiento veterinario de mamíferos, distintos de seres humanos, con necesidad de inhibición de la inhibición o la producción de citocinas o CSBP/p38. En particular, las enfermedades mediadas por CSBP/p38, para tratamiento, terapéutica o profilácticamente, en animales, incluyen estados de enfermedad tales como aquellos indicados aquí en la sección Métodos de tratamiento, pero en particular las infecciones virales. Ejemplos de tales virus incluyen, pero sin limitarse a ellos, infecciones por lentivirus tales como el virus de la anemia infecciosa equina, el virus de la artritis caprina, el virus visna o el virus maedi o infecciones por retrovirus, tales como, pero sin limitarse a ellas, el virus de la inmunodeficiencia felina (VIF), el virus de la inmunodeficiencia bovina, o el virus de la inmunodeficiencia canina u otras infecciones retrovirales.

La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos biológicos que son meramente ilustrativos y no se han de interpretar como una limitación del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

Los efectos de inhibición de citocinas de los compuestos de la presente invención se pueden determinar por los siguientes ensayos *in vitro*:

Los ensayos para Interleuquina 1 (IL-1), Interleuquina 8 (IL-8) y Factor de Necrosis Tumoral (TNF) son bien conocidos en la técnica, y se pueden encontrar en cierto número de publicaciones y patentes. Los ensayos adecuados representativos para

utilizar aquí se describen en el documento de la patente de los EE.UU. 5.593.992, por Adams y col., cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Interleuquina-1 (IL-1)

Se aíslan y purifican monocitos de sangre periférica humana, o bien a partir de preparaciones de sangre reciente extraída de donantes voluntarios, o a partir de capas leucocitarias de bancos de sangre, de acuerdo con el procedimiento de Colotta y col., J. Immunol. 132, 936 (1984). Estos monocitos (1×10^6) se cultivan en placas de 24 pocillos a una concentración de 1-2 millones/ml por pocillo. Se deja que las células se adhieran por espacio de 2 horas, después de las cuales se separan las células no adherentes por lavado suave. Después se añaden los compuestos de ensayo a las células durante aproximadamente 1 hora antes de la adición de lipopolisacárido (50 ng/ml), y los cultivos se incuban a 37°C durante 24 horas adicionales. Al cabo de este período, se separan los sobrenadantes del cultivo y se clarifican las células y todo el desecho celular. Los sobrenadantes del cultivo se ensayan inmediatamente después para determinar la actividad biológica de IL-1, o bien por el método de Simon y col., J. Immunol. Methods, 84, 85, (1985) (basado en la aptitud de IL-1 para estimular una estirpe celular que produce Interleuquina 2 (IL-2) para segregar IL-2, en concierto con el ionóforo A23187) o el método de Lee y col., J. Immunotherapy, 6(1), 1-12 (1990) (ensayo ELISA).

20 Ensayo de TNF in vivo:

(1) Griswold y col., Drugs Under Exp. and Clinical Res. XIX(6), 243-48 (1993); o

(2) Boehm y col., *Journal of Medicinal Chemistry* 39, 3929-3937 (1996) cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en toda su integridad.

25 Producción de TNF α inducida por LPS en ratones y ratas

Con el fin de evaluar la inhibición in vivo de la producción de TNF inducida por LPS en roedores, se inyectan tanto ratones como ratas con LPS.

Método con ratones

Se pretratan ratones Balb/c machos, de los laboratorios Charles River, con compuesto o vehículo (30 minutos). Después del tiempo de pretratamiento de 30 min, los ratones reciben LPS (lipopolisacárido procedente de *Escherichia coli* serotipo 055-85, Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), 25 μ g/ratón en 25 μ l de solución salina tamponada con fosfato (pH 7.0) intraperitonealmente. Dos horas más tarde, los ratones se sacrifican por inhalación de CO₂ y se recogen muestras de sangre por desangramiento en tubos de recogida de sangre heparinizados y se guardan en hielo. Las muestras de

sangre se centrifugan y el plasma se recoge y se guarda a -20°C hasta que se ensaya para determinar el $\text{TNF}\alpha$ por ELISA.

Método con ratas

Se pretratan ratas Lewis machos, de los laboratorios Charles River, a diversos
5 tiempos con compuesto o vehículo. Después de un tiempo de pretratamiento determi-
nado, las ratas reciben LPS (lipopolisacárido procedente de *Escherichia coli* serotipo
055-85, Sigma Chemical Co. St. Louis, MO) 3,0 mg/kg intraperitonealmente. Las ratas
se sacrifican por inhalación de CO_2 y se recoge sangre completa heparinizada de cada
rata por punción cardíaca 90 minutos después de la inyección de LPS. Las muestras
10 de sangre se centrifugan y el plasma se recoge para su análisis por ELISA para de-
terminar los niveles de $\text{TNF}\alpha$.

Método ELISA

Se midieron los niveles de $\text{TNF}\alpha$ utilizando un inmunoensayo *sandwich* ELISA,
como se describe en Olivera y col., Circ. Shock, 37, 301-306 (1992), cuya descripción
15 se incorpora aquí enteramente como referencia, utilizando un $\text{TNF}\alpha$ antimúrido mono-
clonal de hámster (Genzyme, Boston, MA), como el anticuerpo de captura y un $\text{TNF}\alpha$
antimúrido policlonal de conejo (Genzyme) como segundo anticuerpo. Para la detec-
ción, se añadió un anticuerpo anticonejo de cabra conjugado con peroxidasa (Pierce,
Rockford, IL), seguido de un sustrato para peroxidasa (1 mg/ml de ortofenilendiamina
20 con un peróxido de urea al 1%). Se calcularon los niveles de $\text{TNF}\alpha$ en las muestras de
plasma de cada animal a partir de una curva patrón generada con $\text{TNF}\alpha$ recombinante
de múrido (Genzyme).

Producción de citocinas estimulada por LPS en sangre completa humana

Ensayo: Se prepararon concentraciones de compuesto de ensayo a concentra-
25 ciones 10 X y se preparó LPS a 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (conc. final de 50 ng/ml de LPS), y se añadió
en volúmenes de 50 μl a tubos *ependorf* de 1,5 ml. Se extrajo sangre completa
humana heparinizada de voluntarios sanos y se dispensó en tubos *ependorf* que con-
tenían compuestos y LPS en volúmenes de 0,4 ml, y los tubos se incubaron a 37°C .
Después de 4 horas de incubación, los tubos se centrifugaron a 5000 rpm durante 5
30 minutos en una microcentrífuga TOMY, se decantó el plasma y se congeló a -80°C .

Medición de citoquinas: Se cuantificó IL-1 y/o TNF utilizando una tecnología ELI-
SA normalizada. Se utilizó un estuche ELISA doméstico para detectar IL-1 y TNF. Las
concentraciones de IL-1 o TNF se determinaron a partir de curvas patrón de la citocina
apropiada, y se calcularon por análisis de regresión lineal los valores de IC_{50} para

A

para compuestos de ensayo (concentración que inhibió el 50% de la producción de citocinas estimulada por LPS).

Ensayo de CSBP/p38 cinasa:

Este ensayo mide la transferencia catalizada por CSBP/p38 del ^{32}P de [a-
5 ^{32}P]ATP al resto de treonina en un péptido (T669) derivado del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) con la siguiente secuencia: KRELVEPLTPSGEAPN-QALLR (restos 661-681). (Véase Gallagher y col., "Regulation of Stress Induced Cytokine Production by Pyridinyl Imidazoles: Inhibition of CSBP Kinase" BioOrganic & Medicinal Chemistry, 5, 49-64).

10 Las reacciones se llevaron a cabo en una placa de 96 pocillos de fondo redondo (de Corning) en un volumen de 30 μl . Las reacciones contienen (en concentración final): Hepes 25 mM, pH 7,5; MgCl_2 8 mM; ATP 0,17 mM (la $K_{m[\text{ATP}]}$ de p38 (véase Lee y col., *Nature* 300, n72, p. 639-746 (dic. 1994)); 2,5 uCi de [g- ^{32}P]ATP; ortovanadato de sodio 0,2 mM; DT 1 mM; BSA 0,1%; glicerol 10%; péptido T669 0,67 mM; y 2-4 nM
15 de p38 expresada en levadura, activada y purificada. Las reacciones se iniciaron por adición de [gamma- ^{32}P]Mg/ATP, y se incubaron durante 25 min a 37°C. Los inhibidores (disueltos en DMSO) se incubaron con la mezcla de reacción durante 30 min en hielo antes de añadir ^{32}P -ATP. La concentración final de DMSO fue 0,16%. Las reacciones se detienen añadiendo 10 μl de ácido fosfórico 0,3 M, y el péptido fosforilado se
20 separa de las reacciones capturándolo sobre filtros de fosfocelulosa p81. Los filtros se lavaron con ácido fosfórico 75 mM y el ^{32}P incorporado se cuantificó usando un contador de centelleo beta. En estas condiciones, la actividad específica de p38 fue 400-450 pmol/pmol de la enzima, y la actividad fue lineal hasta 2 horas de incubación. Los valores de actividad de la cinasa se obtuvieron después de restar los valores generados en
25 ausencia del sustrato, que fueron 10-15% de los valores totales.

Los compuestos representativos de Fórmula (I), Ejemplos 1 a 167, habían demostrado actividad inhibidora positiva en este ensayo, teniendo todos valores de $\text{IC}_{50} < 100 \mu\text{M}$ en este ensayo de unión.

Ensayo de TNF- α en lesión cerebral traumática

30 Este ensayo proporciona un examen de la expresión del ARNm del factor de necrosis tumoral en regiones específicas del cerebro que se produce después de una lesión cerebral traumática (LCT) por percusión de fluido lateral inducida experimentalmente en ratas. Como TNF- α es capaz de inducir el factor de crecimiento nervioso (NGF) y estimular la liberación de otras citocinas a partir de astrocitos activados, esta
35 alteración post-traumática en la expresión génica de TNF- α desempeña un papel importante tanto en la respuesta aguda como regenerativa a trauma en el SNC. Se pue-

de encontrar un ensayo adecuado en el documento WO 97/35856, cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

Modelo de lesión en el SNC para ARNm de IL- β

Este ensayo caracteriza la expresión regional del ARNm de interleuquina 1 β (IL-1 β) en regiones específicas del cerebro después de una lesión cerebral traumática (LCT) por percusión de fluido lateral experimental en ratas. Los resultados de estos ensayos indican que después de una LCT, la expresión temporal del ARNm de IL-1 β es estimulada regionalmente en regiones específicas del cerebro. Estos cambios regionales en citocinas, tales como IL-1 β desempeñan un papel en las secuelas patológicas o regenerativas post-traumáticas de una lesión cerebral. Se puede encontrar un ensayo adecuado en el documento WO 97/35856, cuya descripción se incorpora aquí como referencia.

Ensayo de angiogénesis

Descrito en el el documento WO 97/35856, cuya descripción se incorpora aquí como referencia, es un ensayo para la determinación de angiogénesis inflamatoria, que se puede usar para mostrar que la inhibición de la citosina detendrá la destrucción tisular de la proliferación excesiva o inapropiada de vasos sanguíneos.

Modelo de exposición al humo de cigarrillos

Se desarrolló un modelo para mórulos de inhalación del humo de cigarrillos para explorar la relación entre el tránsito de leucocitos y la producción de quimlocinas y citocinas en el pulmón. Se expuso a ratones Balb/c al humo generado por cigarrillos sin filtro comerciales durante un período específico de tiempo, y se obtuvieron muestras a tiempos variables durante la post-exposición. Este modelo se demuestra con mayor detalle como se muestra más abajo, en contraste con otros modelos de extracción de humo conocidos en la técnica.

Se establece un modelo de exposición al humo de cigarrillos en el ratón, en el que los ratones se colocan 6 de ellos de una vez en una pequeña cámara de dosificación de plexiglass para animales unida a una bomba peristáltica que entrada está conectada a una boquilla para un cigarrillo sin filtro comercial (Lucky Strike™). Junto con aire fresco, el humo se suministra en la cámara hasta que se consume el cigarrillo (aproximadamente 5 minutos). Se utilizan números variables de cigarrillos (2-4 por día, 2-3 h de intervalo) durante 1-3 días consecutivos. Los animales se someten a eutanasia por sobredosis de pentobarbital, aproximadamente 18 horas después de la exposición final. Se realiza un lavado broncoalveolar con solución salina tamponada con fosfato, para la enumeración de las células inflamatorias, y se congelan alícuotas de BAL y pulmón para el análisis de citocinas. La exposición al humo da por resultado un in-

cremento de los neutrófilos de las vías respiratorias relacionado con el tiempo y el número de cigarrillos, y da un contenido de quimiocinas (KC) y citocinas (IL-6) del pulmón.

Para evaluar el papel de un inhibidor de MAP p38 cinasa en esta respuesta inflamatoria, los ratones se tratan con un inhibidor de p38 cinasa, un compuesto de Fórmula (I), a aproximadamente 30 mg/Kg oralmente dos veces al día. Se determinó la reducción en los niveles de KC del pulmón (un homólogo murino de la IL-8) 1 día después de la exposición (antes de la neutrofilia), y se determinaron los niveles de neutrofilia atenuada de las vías respiratorias y de IL-6 del pulmón después de 3 días de exposición al cigarrillo.

Modelos de tos hipertusígena

Descrito más abajo, es un ejemplo de cómo determinar la utilidad de los inhibidores de p38 en el tratamiento de trastornos hipertusígenos o tos promovida por inflamación. La actividad antitusígena dirigida del compuesto en cuestión se determina primeramente mediante un período de pretratamiento de 10 a 30 minutos por inyección intraperitoneal, o un período de pretratamiento de 1 hora por administración oral. Entonces se sometió a los animales (cobayas) a una provocación de tos inducida por ácido cítrico inhalado. El Modelo de Tos Inducida por Ácido Cítrico se muestra en la figura 2.

Entonces se determinan los efectos del compuesto en la respuesta hipertusígena que aparece 72 horas después de la exposición por aerosol al antígeno o exposición a LTD4. El tratamiento de los animales ocurre con el fármaco antes y/o después de la provocación al antígeno o LTD4, pero no en el día de la provocación con ácido cítrico. El Modelo Hipertusígeno Inducido por LTD4 se muestra en la figura 3.

La figura 4 demuestra los efectos de agentes antitusígenos conocidos, dextrometorfano o codeína, en la tos inducida por ácido cítrico en cobayas.

La inhalación de ácido cítrico (CA; 0,4% durante 1 minuto) induce 11 a 15 tosiditos durante la exposición y período de seguimiento de 12 minutos en cobayas conscientes. La exposición de los animales sensibilizados a ovoalbúmina inhalada dio por resultado un estado hipertusígeno (50-80% de incremento en la incidencia de tos inducida por CA) durante varios días, lo que se correlaciona positivamente con la eosinofilia de las vías respiratorias determinada por lavado broncoalveolar.

Igualmente, la inhalación de LTD4 (10 µg/ml durante 1 minuto) aumenta la incidencia de tos y los eosinófilos de las vías respiratorias 72 horas después de la exposición. En el documento PCT/US00/25386, presentado el 15 de septiembre de 2000,

cuya descripción se incorpora aquí como referencia en su totalidad, se pueden encontrar detalles y una explicación adicional.

EJEMPLOS DE SÍNTESIS

La invención se describirá a continuación con referencia a los siguientes ejemplos que son meramente ilustrativos y no hay que interpretarlos como una limitación del alcance de la presente invención. Todas las temperaturas se dan en grados centígrados; todos los disolventes tienen la máxima pureza disponible; y todas las reacciones se llevan a cabo en condiciones anhidras, en una atmósfera de argón cuando sea necesario.

Los espectros de masas se realizaron en un sistema LC-MS de acceso libre usando ionización por electropulverización. Condiciones de LC: 4,5% a 90% CH₃CN (0,02% TFA) en 3,2 min con una detención de 0,4 min y un re-equilibrio de 1,4 min; detección por MS, UV a 214, y un detector de dispersión de luz (ELS). Columna: 1 X 40 mm Aquasil (C18). Los espectros de ¹H-NMR (en lo sucesivo "NMR") se registraron a 400 MHz usando un espectrómetro Bruker AM 400 o un Bruker AVANCE 400. Las multiplicidades indicadas son: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = multiplete, y br indica una señal ancha. Hplc preparativa (prep); se inyectaron aprox. 50 mg de los productos finales en 500 µL de DMSO en una columna YMC CombiPrep ODS-A I. D. 50 X 20 mm a 20 mL/min con un gradiente de 10 min de 10% CH₃CN (0,1% TFA) a 90% CH₃CN (0,1% TFA) en H₂O (0,1% TFA) y una detención de 2 min. La cromatografía ultrarrápida se realiza en gel de sílice 60 de Merck (malla 230 - 400).

Se usan abreviaturas aceptadas, como se describe en la guía de estilo ACS (*The ACS Style Guide. A Manual for Authors*; Dodd, J. A., Ed.; American Chemical Society: Washington, DC, 1986; p. 47-69.). Además, se usan las siguientes:

- BOC t-butoxicarbonilo
- eq indica la proporción de equivalentes molares de un reactivo con relación al reactivo principal
- NMP 1-metil-2-pirrolidinona
- satd saturado
- Rt tiempo de retención de hplc

Ejemplo 1

Preparación de 1,5-difenil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

a) 4-Cloro-2-metilsulfanil-6-fenilamino-pirimidin-5-carbonitrilo

Se trató 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbonitrilo [Santilli, et al., *J. Heterocycl. Chem.* 1971, 8, 445-453] (0,222 gramos (en lo sucesivo "g"), 1,0 milimoles (en lo sucesivo "mmol")) en EtOH (2 mililitros (en lo sucesivo "mL")) y Et₂O (1mL) con

lo sucesivo "mmol")) en EtOH (2 mililitros (en lo sucesivo "mL")) y Et₂O (1mL) con anilina (184 microlitros (en lo sucesivo "uL"), 2,0 mmol) en EtOH (1 mL). Inicialmente se formó una solución pero rápidamente se formó un precipitado denso. La mezcla se agitó 30 minutos (en lo sucesivo "min") y se filtró, y el sólido se lavó con 1:1 Et₂O, EtOH y luego Et₂O, se secó para dar 162 miligramos (en lo sucesivo "mg") (59%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC MS m/e = 277 (MH⁺), Rt = 2,32 min.

b) 2-Metilsulfanil-4-fenil-6-fenilamino-pirimidin-5-carbonitrilo

Se combinó el producto del ejemplo previo, (162 mg, 0,59 mmol), ácido fenilbórico (360 mg, 2,95 mmol), Na₂CO₃ (318 mg, 3 mmol), dioxano (3 mL) y H₂O (1,5 mL) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 30 min. Se añadió Pd[P(Ph)₃]₄ (15 mg, 0,013 mmol) y la mezcla se calentó a 85° durante 1,5 h, entonces se enfrió, se diluyó con H₂O (25 mL) y extrajo con EtOAc (6 X 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con H₂O, se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se filtraron a través de un tapón de 10 g de sílica (Varian bond elute®) con CH₂Cl₂ dando el compuesto del título como un sólido blanco 185 mg (97%). LC MS m/e = 319 (MH⁺), Rt = 2,59 min.

c) (5-Aminometil-2-metilsulfanil-6-fenil-pirimidin-4-il)-fenilamina.

Se disolvió el producto del ejemplo previo (151 mg, 0,47 mmol) en dioxano tibio (6 mL), se enfrió a 23° y se añadió LAH 1M en Et₂O (1 mL, 1 mmol) y la solución resultante se calentó a 55° durante 1,5 h., se diluyó con EtOAc (10 mL) y entonces se vertió en NaOH ac al 10% (20 mL) y se extrajo con más EtOAc (2 X 50 mL). El EtOAc combinado se lavó con H₂O, entonces NaCl ac satd, se secó (Na₂SO₄) y se concentró dando el compuesto del título como un sólido amarillo. 153 mg (100%). LC MS m/e = 323 (MH⁺), Rt = 1,49 min

d) 1,5-difenil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se disolvió el producto del ejemplo previo (153 mg, 0,47 mmol) en tolueno (5 mL) y piridina (2 mL). Se añadió una solución al 20% de COCl₂ en tolueno (2 mL) y la mezcla resultante se agitó 30 min, se diluyó con EtOAc (125 mL) y se lavó con NaOH ac al 10% (20 mL) y H₂O (5 X 20 mL) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía cromatográfica (MeOH 0-2 % en CH₂Cl₂) y entonces el sólido amarillo resultante casi puro se purificó adicionalmente mediante hplc prep. La espuma blanca resultante se secó a vacío, se trituró con H₂O, y se filtró y se secó a vacío dando 33 mg del compuesto del título como un polvo blanco. LC MS m/e = 349 (MH⁺), Rt = 2,12 min.

Ejemplo 21-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

a) 4-Cloro-6-(2,6-difluoro-fenilamino)-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbonitrilo.

5 Se combinó 2,6-di-fluoroanilina (2,66 mL, 24 mmol), DMSO (12 mL) y NaH (0,912 g, 22,8 mmol) a 23°. Cuando la formación de espuma cesó se añadió 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbonitrilo [Santilli, et al., *J. Heterocycl. Chem.* 1971, 8, 445-453] (5,0 g, 22,82 mmol) en DMSO (12 mL). La reacción liberó calor y la temperatura se moderó con un baño de H₂O fría, entonces se agitó a 23° durante 3 h. La
10 reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con H₂O (4X) y NaCl satd ac (1X). se secó (Na₂SO₄) y se concentró dando 6,21 g (82%) de una espuma bronceada. LC MS m/z = 313 (MH⁺), Rt = 2,37 min.

b) 4-(2,6-Difluorofenilamino)-6-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metilsulfanilpirimidin-5-carbonitrilo.

15 Se combinó el producto del ejemplo previo (4,0 g, 12,8 mmol), ácido 2-metil-4-fluorofenilborónico (Lancaster) (5,91 g, 38,4 mmol), Na₂CO₃ (4,04 g, 38,4 mmol), dioxano (100 mL) y H₂O (50 mL) y se pasó una corriente de argón por la mezcla durante 15 min. Se añadió Pd[P(Ph)₃]₄ (Aldrich) (400 mg) y la mezcla se calentó a 85° durante 6 h. Se añadió EtOAc (600 mL) y la fase orgánica se lavó con H₂O (100 mL). El
20 lavado ac se extrajo con EtOAc (2 X 75 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con más H₂O (50 mL) y NaCl satd ac (50 mL), se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y el residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida con CH₂Cl₂. Las fracciones deseadas se agruparon y se concentraron a vacío dando 4,16 g (84%) of una espuma bronceada. LC MS m/z = 387 (MH⁺), Rt = 2,52 min

25 c) 5-Aminometil-6-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metilsulfanilpirimidin-4-il]-(2,6-difluorofenil)amina.

Se disolvió el producto del ejemplo previo (4,24 g, 11,0 mmol) en Et₂O (200 mL) y se añadió gota a gota LAH 1M en Et₂O (22 mL). Después de la adición, la mezcla se calentó hasta temperatura de reflujo de Et₂O durante 1,5 h, se enfrió a 4° y se paralizó
30 por adición de H₂O (1,1 mL), entonces NaOH al 10% ac (5,5 mL) y entonces más H₂O (5,5 mL), se agitó 10 min, entonces se añadió CH₃OH al 2,5% en CH₂Cl₂ (400 mL). Se agitó 15 min y se decantó la capa orgánica y el residuo se lavó con CH₂Cl₂ al 2,5% metanólico (200 mL) adicional. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron dando 4,02 g (94%) de un sólido amarillo espumoso. LC MS m/z =
35 391 (MH⁺), Rt = 1,62 min.

d) 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se disolvió el producto del ejemplo previo, (4,02 g, 10,4 mmol) en THF (100 mL) y se añadió carbonilidimidazol (2,23 g, 13,8 mmol). La mezcla resultante se agitó 16h, se diluyó con EtOAc (1 L) y se lavó con H₂O (4 X 150 mL) y NaCl satd ac (150 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta una espuma marrón. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se cromatografió ultrarrápidamente en CH₃OH 0 - 2% en CH₂Cl₂ dando 2,97 g (69%) del compuesto del título como un sólido blanco blanquecino. LC MS m/z = 417 (MH⁺), Rt = 2,27 min.

10

Ejemplo 3

1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se disolvieron juntos el producto del ejemplo precedente (2,14 g, 5,14 mmol), CH₂Cl₂ (100 mL) y ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (57 - 85%) (3,102 g, 10,26 mmol si 57%). Después de 16 h, la reacción se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con Na₂CO₃ al 5% ac (6 X 50 mL), H₂O (50 mL) y NaCl satd ac (50 mL), se secó Na₂SO₂ y se concentró dando 2,3 g (100 %) del compuesto del título como un sólido blanco. LC MS m/z = 417 (MH⁺), Rt = 1,94 min

20

Ejemplo 4

Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(piperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

a) 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-*terc*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se calentó el producto del ejemplo previo (90 mg, 0,2 mmol), NMP (1 mL) y 4-amino-1-BOC-piperidina (Astatech) (200 mg, 1,0 mmol) en un baño de aceite a 65° durante 16 h. La reacción se enfrió a 23°, se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó con ácido cítrico al 10% ac (2X), H₂O y NaCl satd ac, se secó (Na₂SO₄), y se concentró dando 112 mg de un sólido blanco. LC MS m/z = 569 (MH⁺), Rt = 2,14 min

b) trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(piperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

El producto del ejemplo precedente se disolvió en TFA (5 mL) y se dejó reposar durante 15 min, entonces se concentró y se purificó mediante hplc prep. dando 56,8 mg (61%) de un polvo blanco. LC MS m/z = 469 (MH⁺), Rt = 1,35 min

35

Ejemplo 5

Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-dimetilamino-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se disolvió el producto del ejemplo 3 (90 mg, 0,2 mmol) en NMP (1 mL) y se añadió dimetilaminoetilamina (110 uL, 1,0 mmol) y la solución marrón resultante se agitó en un baño de aceite, se calentó a 65° durante 16 h., se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó con H₂O (3X) y NaCl satd ac, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante hplc prep dando 68 mg (75%). LC MS m/z = 457 (MH⁺), Rt = 1,39 min

Ejemplo 6

1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1,3-dihidroxiprop-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

El producto del ejemplo 3 (90 mg, 0,2 mmol) se disolvió en NMP (1 mL) y se añadió serinol (91 mg, 1,0 mmol). La solución se calentó a 65° durante 48 h, se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó con ácido cítrico al 10% ac (2X), H₂O, y NaCl satd ac, se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó mediante hplc prep dando 46 mg (50%). LC MS m/z = 460 (MH⁺), Rt = 1,37 min

Los compuestos en Tabla 1 se prepararon bien por el método del Ejemplo 5 (método A) or bien por el método del Ejemplo 6 (método B), usando la amina apropiada. Obsérvese que los Métodos A y B difieren por la ausencia (método A) o presencia (método B) de un lavado de ácido cítrico acuoso durante el tratamiento. Para esos ejemplos en los que se varió el tiempo de reacción y/o la temperatura de aquellos dados en los ejemplos 5 y 6, se indican los cambios en la Tabla 1, más abajo.

Tabla 1

Ejemplo	Nombre del compuesto	Método (variaciones)	LC MS	
			m/z	Rt min
7	trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperazin-4-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	A	469	1,49
8	trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(imidazol-1yl)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	A (5 h)	437	1,64

9	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- ([2-hidroxi-etil]-metilamino)-3,4-dihidro-1H- pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	B (2 h)	444	1,85
10	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- (4-hidroxipiperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H- pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	B (4 h)	470	1,79
11	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- (4-carboetoxi-piperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H- pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	B (1 h)	526	2,42
12	1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- (4-hidroximetilpiperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H- pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	B (1 h)	484	2,49
13	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- di(etan-2-ol)-amino-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5- d]pirimidin-2-ona	B (24 h)	474	1,55
14	trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4- fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-il- amino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin- 2-ona	A	483	1,37
15	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- (1-morfolin-4-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5- d]pirimidin-2-ona	B (16 h)	456	2,12
16	trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4- fluoro-2-metilfenil)-7-(2-morfolin-4-il-etilamino)- 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	A	499	1,40
17	trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4- fluoro-2-metilfenil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)- 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	A	483	1,50
18	trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4- fluoro-2-metilfenil)-7-(2-piperidin-1-il-etilamino)- 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	A	497	1,55

19	trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-piridin-3-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	A	491	1,47
20	trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-dietilamino-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	A	485	1,55
21	trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-piridin-3-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	A	491	1,47
22	trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-dimetilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	A ¹	414	1,97
23	trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-metilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	A ²	400	1,84
24	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-metil-1,3-dihidroxiprop-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	B (80°, 24h)	474	1,45
25	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	B (2 h)	444	1,55
26	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	B (2 h)	444	1,55
27	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	B (80°, 4 h)	458	1,57
28	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	B (85°, 16 h)	490	1,19
29	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	B (0,5 h)	430	1,50

30	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2,3-dihidroxiopropilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	B (16 h)	460	1,32
----	---	-------------	-----	------

1. Usando dimetilamina al 40% ac. 2. Usando metilamine 2M en THF.

Ejemplo 31

5 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-metilsulfinil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se trató gota a gota el producto del ejemplo 2 (204 mg, 0,49 mmol) en THF con oxone® (0,307 g, 0,5 mmol) en H₂O (10 mL). La mezcla se agitó a 23° durante 2 h, se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con H₂O (2 x 25 mL) y NaCl satd ac (25 mL), se
10 secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se purificó mediante hplc prep dando el sulfoxido como un polvo blanco. LC MS m/z = 433 (MH⁺), Rt = 1,70 min

Ejemplo 32

Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

15 Se enfrió a -70° N-metilimidazol (82 uL, 1,0 mmol) en THF seco, y se añadió n-butil-litio (2,5 M en hexano) (0,36 mL, 0,9 mmol); la mezcla se agitó 15 min y entonces se añadió el producto del ejemplo 3 (45 mg, 0,1 mmol) y la reacción se calentó a 23°, y se agitó 30 min. La reacción se vertió en NaHCO₃ satd ac (20 mL) y se agitó 5 min, y entonces se extrajo con EtOAc (2 X). El EtOAc combinado se lavó con H₂O (3X), NaCl
20 satd ac, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante hplc prep dando 11,6 mg (26%) del compuesto del título como un polvo blanco. LC MS m/z = 451 (MH⁺), Rt = 1,55 min.

Ejemplo 33

25 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-piperazin-4-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 4 excepto que la amina fue 1-BOC-piperazina (Fluka). El desbloqueo por TFA del compuesto BOC protegido intermedio como en el ejemplo 4 y la hplc prep dio el compuesto del título como
30 un polvo blanco. LC MS m/z = 455 (MH⁺), Rt = 1,55 min.

72 28

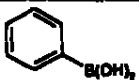
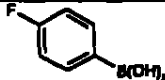
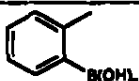
Ejemplo 34

1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(4-carboxipiperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[4,5-d]pirimidin-2-ona

El producto del ejemplo 11 (56 mg, 0,11 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y se añadió LiOH (24 mg, 1,0 mmol) en H₂O (1,0 mL), y la solución resultante se agitó durante 4 h. La reacción se concentró y se redisolvió en DMSO y se purificó mediante hplc prep dando 24,8 mg (45%) del compuesto del título. LC MS m/z = 498 (MH⁺), Rt = 1,64 min.

Los sulfuros en los ejemplos 35 a 37 (Tabla 2) se prepararon por el método del Ejemplo 2, excepto que se varió el ácido borónico en la etapa 2b como se representa en la Tabla 2, más abajo.

Tabla 2

Ejemplo	Nombre del compuesto	Ácido borónico	LC MS	
			m/z	Rt (min)
35	1-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,5-d]pirimidin-2-ona		385	2,19
36	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,5-d]pirimidin-2-ona		403	2,19
37	1-(2,6-difluorofenil)-5-(2-metilfenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirido[4,5-d]pirimidin-2-ona		399	2,20

15

Los sulfuros en ejemplos 38 - 44 (Tabla 3) se prepararon por el método del ejemplo 2 excepto que se varió la amina en la etapa 2a como se representa en la Tabla 3.

Tabla 3

Ejemplo	Nombre del compuesto	Amina	LC MS	
			m/z	Rt (min)
38	1-((R)-1-Feniletil-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	R-α-metil-bencilamina	409	2,39
39	1-((S)-1-Feniletil-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	S-α-metil-bencilamina	409	2,39
40	1-(2-Clorofenil)-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	2-cloroanilina	415	2,17
41	1-Ciclohexil-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	Ciclohexil-amina	387	2,62
42	1-(2-Metilfenil)-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	2-metilanilina	395	2,20
43	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	2,6-di-metilanilina	409	2,22
44	1-(2-Fluorofenil)-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	2-fluoroanilina	399	2,10

Las sulfonas en Tabla 4 se obtuvieron mediante el procedimiento del ejemplo 3 excepto que los sulfuros sustratos fueron los productos de los ejemplos indicados.

5

Tabla 4

Ejemplo	Nombre del compuesto	El sustrato es el producto del ejemplo:	LC MS	
			m/z	Rt (min)

74

45	1-(2,6-Difluorofenil)-5-fenil-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	35	417	1,75
46	1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	36	438	1,82
47	1-(2,6-Difluorofenil)-5-(2-metilfenil)-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	37	431	1,87
48	1-((R)-1-Feniletil)-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	38	441	2,01
49	1-((S)-1-Feniletil)-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	39	441	2,01
50	1-(2-Clorofenil)-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	40	447	1,94
51	1-Ciclohexil-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	41	419	2,02
52	1-(2-Metilfenil)-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	42	427	1,82
53	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	43	441	1,92
54	1-(2-Fluorofenil)-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	44	431	1,84

Ejemplo 55

1-(2,6-Difluorofenil)-5-fenil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

5 Se disolvió junto el producto del ejemplo 45 (41,6 mg, 0,1 mmol), 4-metilpiperazina (30 mg, 0,3 mmol) y NMP (1,0 mL), y se calentó a 65° durante 18 h. El

47
25

NMP se elimino a alto vacio y el residuo se purificó mediante hplc prep dando 17 mg del compuesto del título. LC MS m/z = 437 (MH⁺), Rt = 1,47 min.

Ejemplo 56

5 1-(2,6-Difluorofenil)-5-fenil-7-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se trató el producto del ejemplo 45 (41,6 mg, 0,1 mmol), y 1-BOC-piperazina (Fluka) por el método del ejemplo 55, omitiendo la etapa de hplc, dando el intermedio BOC protegido. Este producto se desbloqueó por el procedimiento del ejemplo 4b y se purificó mediante hplc prep dando el compuesto del título. LC MS m/z = 422 (MH⁺), Rt = 1,37 min

Los compuestos en Tabla 5 se prepararon bien por el método del Ejemplo 5, usando la amina apropiada y la sulfona mostrada en la Tabla 5 (método C; incluye tratamiento acuoso), o bien por el método del Ejemplo 55 usando la amina apropiada y
15 la sulfona mostrada en la Tabla 5 (método D; con concentration de la mezcla de reacción bruta, después hplc de preparación), or el método del ejemplo 33 usando la sulfona apropiada (método E; tratamiento ac con ácido cítrico, desbloqueo, y hplc prep) o el método del ejemplo 56 usando la sulfona apropiada como se muestra en la Tabla 5 (método F; concentración, desbloqueo, y hpl prep).

Tabla 5

Ejemplo	Nombre del compuesto	método (el sustrato es la sulfona del ejemplo)	LC MS	
			m/z	Rt
57	Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(2-metilfenil)-7-(2-dietilaminoetilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	C (47)	467	1,44



58	1-(2,6-difluorofenil)-5-(2-metilfenil)-7-(1-piperazin-4-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	E (47)	437	1,50
59	1-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-7-(2-hidroxietil)metil-amino-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (45)	412	1,60
60	1-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-7-(4-carboetoxi-piperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (45)	494	1,85
61	1-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (45)	438	1,74
62	1-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-7-(imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (45)	405	1,47
63	1-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-7-(morfolin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (45)	424	2,04
64	1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-(4-metilpiperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (46)	455	1,47
65	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-(2-hidroxietil)metilamino-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (46)	430	1,72
66	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-(piperazin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	F (46)	441	1,40
67	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-(4-carboetoxi-piperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (46)	512	2,42
68	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (46)	456	1,95

69	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-(imidazol-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (46)	423	1,52
70	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-(morfolin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (46)	442	2,10
71	1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-(4-hidroximetilpiperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona	D (46)	470	1,90

Ejemplo 72

5 Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

El producto del ejemplo 45 se convirtió en el compuesto objetivo por el procedimiento del ejemplo 32, LC MS m/z = 419 (MH⁺), Rt = 1,42 min

Ejemplo 73

10 Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

El producto del ejemplo 46 se convirtió en el compuesto objetivo por el procedimiento del ejemplo 32, LC MS m/z = 437, (MH⁺), Rt = 1,44 min.

Ejemplo 74

15 Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-7-(4-carboxipiperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

El producto del ejemplo 60 se convirtió en el compuesto objetivo por el procedimiento del ejemplo 34, LC MS m/z = 466 (MH⁺), Rt = 2,39 min

Ejemplo 75

20 Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluorofenil)-7-(4-carboxipiperidin-1-il)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

El producto del ejemplo 67 se convirtió en el compuesto objetivo por el procedimiento del ejemplo 34, LC MS m/z = 484 (MH⁺), Rt = 1,95 min

78

Ejemplo 76

1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-one

Se combinó el producto del ejemplo 50 (75 mg, 0,168 mmol), pirrolidin-1-iletilamina (57mg, 0,5 mmol) en un tubo sellado herméticamente a 90° durante 20 h. La concentración y hplc prep dio el compuesto del título como un aceite ámbar. LC MS m/z = 480 (MH+), Rt = 1,52 min

Ejemplo 77

1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1H-tetrazol-5-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona

Se repitió el método del ejemplo 76 excepto que se usó 5-aminotetrazol como la amina, y la reacción se calentó a 150° durante 10 h. La concentración y hplc prep dio el compuesto del título como un aceite ámbar. LC MS m/z = 450 (MH+), Rt = 1,94 min

Los compuestos en Tabla 6 se prepararon bien por el método del ejemplo 76 (método G) o bien por el método del ejemplo 77 (método H) usando la amina apropiada y la sulfona del ejemplo indicado.

Tabla 6

Ejemplo	Nombre del compuesto	(producto de sulfona del ejemplo N°) método	LC MS	
			m/z	Rt min
78	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-piperidin-1-iletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) G	495	1,63
79	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metiletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) H	472	1,45
80	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((R)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) G	442	1,62

81	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- ((S)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-3,4-dihidro- 1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) G	442	1,80
82	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- (2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)- 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) H	488	1,31
83	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- (2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-3,4-dihidro- 1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) H	447	2,26
84	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- [(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H- pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) G	442	1,75
85	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- [(racémico)-3-exo-(amida del ácido biciclo- [2,2,1]hepten-2-carboxílico)amino]-3,4- dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) H	519	1,87
86	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- [(racémico)-3-endo-(amida del ácido bici- clo-[2,2,1]-hepten-2-carboxílico)amino]-3,4- dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) G	519	1,80
87	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- [[[1,3]dioxolan-2-ilmetil)-amino]-3,4-dihidro- 1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) G	470	1,77
88	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- [3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)propilamino]-3,4- dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) G	509	1,69
89	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- (2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H- pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) G	427	1,53

90	1-((S)-1-Feniletil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) G	475	1,59
91	1-((S)-1-Feniletil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-piperidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) G	489	1,65
92	1-((S)-1-Feniletil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1H-tetrazol-5-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) H	446	2,10
93	1-((S)-1-Feniletil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) G	436	1,69
94	1-((S)-1-Feniletil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-[(2-hidroxi-etil)-metilamino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) G	436	1,79
95	1-((S)-1-Feniletil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-[[[1,3]dioxolan-2-ilmetil]amino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) G	484	1,85
96	1-((S)-1-Feniletil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) G	503	1,80
97	1-((S)-1-Feniletil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) G	422	1,63
98	1-((S)-1-Feniletil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) G	489	1,47

31

99	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) G	453	1,55
100	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-piperidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) G	467	1,72
101	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1H-tetrazol-5-il-amino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) H	424	2,17
102	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metiletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) G	444	1,66
103	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) G	414	1,68
104	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((S)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) G	428	2,06
105	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) H	480	1,52
106	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) G	428	1,85
107	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(((1,3)dioxolan-2-ilmetil)amino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) G	442	1,84
108	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propiilamino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) G	481	1,72

109	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) G	400	1,59
110	5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) G	467	1,47
111	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) G	461	1,42
112	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-piperidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) G	475	1,49
113	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) G	452	1,41
114	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) G	421	1,53
115	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) G	422	1,54
116	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) H	468	1,30
117	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) G	436	1,60
118	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-[(2-hidroxi-etil)-metilamino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) G	422	1,66

119	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- [[1,3]dioxolan-2-ilmetil)amino]-3,4-dihidro- 1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) G	450	1,70
120	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- [3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-3,4- dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) G	489	1,60
121	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- (2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H- pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) G	408	1,42
122	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)- 7-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro- 1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) G	475	1,48
123	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)- 7-(2-piperidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro- 1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) G	489	1,55
124	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)- 7-(1H-tetrazol-5-ilamino)-3,4-dihidro-1H- pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) H	446	1,95
125	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)- 7-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metil- etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5- d]pirimidinona	(53) H	466	1,49
126	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)- 7-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4- dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) G	436	1,58
127	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)- 7-((S)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-3,4- dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) G	436	1,60



34

128	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) H	482	1,38
129	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) G	450	1,70
130	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-[(2-hidroxi-etil)-metilamino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) G	436	1,72
131	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-[[[1,3]dioxolan-2-ilmetil]amino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) G	464	1,77
132	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) G	503	1,68
133	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-piperazin-1-il-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) G ^a	447	2,76
134	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) G	422	1,51
135	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(3-pirrolidin-1-ilpropilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) G	489	1,44
136	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) G	465	1,49

35

137	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-piperidin-1-il-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) G	479	1,53
138	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1-hidroximetil-1-metiletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) H	456	1,45
139	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((R)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) G	426	1,54
140	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((S)-2-hidroxi-1-metiletilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) G	440	1,78
141	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroximetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) H	472	1,34
142	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) G	440	1,65
143	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((2-hidroxietil)-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) G	426	1,70
144	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((racémico)-3-exo-(amida del ácido biciclo-[2,2,1]hepten-2-carboxílico)amino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) H	503	1,82
145	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((racémico)-3-endo-(amida del ácido biciclo-[2,2,1]hepten-2-carboxílico)amino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) H	503	1,79

86

146	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- [[[1,3]dioxolan-2-ilmetil)amino]-3,4-dihidro- 1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) G	454	1,76
147	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7- (2-hidroxietilamino)-3,4-dihidro-1H- pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) G	412	1,48

a. La amina reaccionante fue 1-Boc-piperazina. El grupo Boc en este caso se eliminó durante la reacción.

Ejemplo 148

5 1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-etilpiperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona

Se combinó el producto del ejemplo 52 (75 mg, 0,17 mmol), hidrocloreuro de 1-etilpiperidin-4-ilamina (100 mg, 0,5 mmol), K₂CO₃ (83 mg, 0,6 mmol) y NMP (1 mL), y se calentó a 150° en un tubo sellado herméticamente durante 10 h. La concentración y

10 hplc prep dio el compuesto del título como un aceite ámbar. LC MS m/z = 475 (MH+), Rt = 1,42 min

Ejemplo 149

1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona

15 Se combinó el producto del ejemplo 54 (75 mg, 0,17 mmol), hidrocloreuro de 1-metilpiperidin-4-ilamina (94 mg, 0,5 mmol), K₂CO₃ (83 mg, 0,6 mmol) y NMP (1 mL), y se calentó a 90° en un tubo sellado herméticamente durante 10h. La concentración y hplc prep dio el compuesto del título como un aceite ámbar. LC MS m/z = 465 (MH+), Rt = 1,49 min

20 Los productos de los ejemplos en la Tabla 7 se obtienen bien por el método del ejemplo 148 (Método I) o bien por el método del ejemplo 149 (Método J) usando el producto de sulfona de la Tabla 4 como se indica y el hidrocloreuro de amina apropiado.

Tabla 7

Ejemplo	Nombre del compuesto	(producto de sulfona del ejemplo N°) método	LC MS	
			m/z	Rt min
150	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) J	481	1,44
151	1-(2-Clorofenil)-5-(4-fluoro-2-etilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(50) I	495	1,50
152	1-((S)-1-Feniletíl)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) J	475	1,48
153	1-((S)-1-Feniletíl)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-carboxietil-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) J	436	2,20
154	1-((S)-1-Feniletíl)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-carboxietil-2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(49) J	449	1,64
155	1-Ciclohexil-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) J*	453	1,47
156	1-Ciclohexil-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-etilpiperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(51) I	467	1,54
157	1-(2-Metilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(52) J	461	1,37
158	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) J	475	1,42
159	1-(2,6-Dimetilfenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-etilpiperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(53) J	489	1,47

160	1-(2-Fluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-etilpiperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidinona	(54) I	479	1,49
-----	--	-----------	-----	------

a. La amina de partida es éster terc-butilico de la glicina. El éster se rompe en las condiciones de la reacción.

Ejemplo 161

5 1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se suspendió el producto del ejemplo 3 (0,102 g, 0,22 mmol) en MeOH (2 mL) y se agitó en argón. Se añadió una solución 1 M de NaOMe en metanol (0,44 mL, 0,44 mmol). Después de 10 min, el disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con H₂O (2 X), NaCl satd ac (1 X), se se-
10 có sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó dando el producto bruto. La recristalización en EtOAc/hexane dio el compuesto del título como un sólido blanco cristalino. pf 210-211°C, LC MS m/z = 401 (MH⁺) Rt = 2,0 min.

Ejemplo 162

15 1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-etoxi-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se suspendió el producto del ejemplo 3 (0,0658 g, 0,147 mmol) en EtOH (2 mL) y se agitó en argón. Se añadió una solución 0,5 M de NaOEt en EtOH (0,587 mL, 0,294 mmol). Después de 15 min, el disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se re-
20 partió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con H₂O (2 X), NaCl satd ac (1 X), se se-
có sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó dando el producto bruto. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice eluida con 0-5% EtOAc/CH₂Cl₂ dio el com-
puesto del título como un sólido blanco amorfo. pf 191-194°C, LC MS m/z = 415 (MH⁺)
Rt = 2,15 min.

Ejemplo 163

25 1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxietoxi)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se suspendió el producto del ejemplo 3 (0,0658 g, 0,147 mmol) en etilenglicol (1 mL) y se agitó en argón. Se añadió NaH, seco, 95%, (8,0 mg, 0,32 mmol). Después de 30 min, el disolvente se eliminó *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O.
30 La fase orgánica se lavó con H₂O (2 X), NaCl satd ac (1 X), se se-
có sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó dando el producto bruto. La cromatografía ultrarrápida

sobre gel de sílice eluida con EtOAc al 0-10% /CH₂Cl₂ dio el compuesto del título como un sólido blanco amorfo. Pf 172-175°C, LC MS m/z = 431 (MH+) Rt = 1,7 min.

Ejemplo 164

Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se agitó una solución de 4-hidroxi-1-metilpiperidina (35,1 mg, 0,3 mmol) en DMSO (0,25 ml) en argón, y se añadió NaH, seco, 95%, (7,5 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó durante 15 min, y entonces se añadió una solución del producto del ejemplo 3 (0,0672 g, 0,15 mmol) disuelto en DMSO (0,25 mL). Después, la mezcla se agitó durante 30 min, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con H₂O (5 X), NaCl satd ac (1 X), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó dando el producto bruto. La purificación mediante hplc preparativa, seguido de liofilización, dio el compuesto del título como un sólido blanco amorfo. LC MS m/z = 484 (MH+) Rt = 1,47 min.

Ejemplo 165

Trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-[[bis-(2-hidroxietil)-aminol-etoxi]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Se añadió NaH, seco, 95%, (8 mg, 0,4 mmol) a trietanolamina (243 mg, 1,6 mmol), y entonces se añadió DMSO (0,25 ml). La mezcla se agitó durante 2 min, y entonces se añadió el producto del ejemplo 3 (0,0896 g, 0,2 mmol). Después de 5 min de agitación, se añadió DMSO (0,25 mL) adicional. Después, la mezcla se agitó durante 10 min, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con H₂O (5 X), NaCl satd ac (1 X), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó dando el producto bruto. La purificación mediante hplc preparativa, seguido de liofilización, dio el compuesto del título como un sólido blanco amorfo. LC MS m/z = 518 (MH+) Rt = 1,25 min.

Ejemplo 166

1-(2,6-Difluorofenil)-5-fenil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 161, excepto usando el producto del ejemplo 45 en lugar del producto del ejemplo 3, dio el compuesto del título como un sólido blanco cristalino. pf 221-224°C, LC MS m/z = 369 (MH+) Rt = 1,92 min.

90

Ejemplo 1671,5-difenil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-onaa) 1-(2,6-difluorofenil)-5-fenil-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 3, excepto usando el producto del ejemplo 1 en lugar del producto del ejemplo 2, dio el compuesto del título como un sólido blanco. LC MS m/z = 381 (MH+) Rt = 1,78 min.

b) 1,5-difenil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 161, excepto usando el producto del ejemplo 167 (a) en lugar del producto del ejemplo 3, dio el compuesto del título como un sólido blanco amorfo. pf 220-222°C, LC MS m/z = 333 (MH+) Rt = 1,94 min.

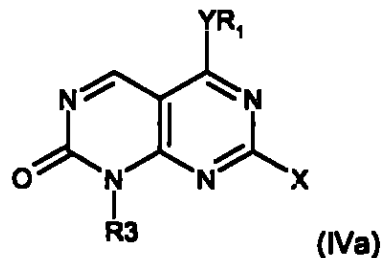
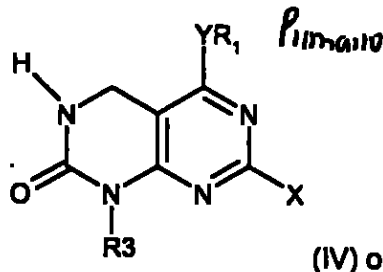
Todas las publicaciones, incluidas, pero sin limitarse a ellas, las de patentes y solicitudes de patentes citadas en esta memoria descriptiva, se incorporan aquí como referencia como si se indicase específica e individualmente que cada publicación indi-
15 vidual se incorpora como referencia aquí como si estuviese expuesta íntegramente.

La descripción anterior expone íntegramente la invención, incluidas las realizaciones específicas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones descritas específicamente aquí están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin más elaboración, se cree que un experto en la técnica
20 puede, utilizando la descripción precedente, utilizar la presente invención en su extensión más amplia. Por lo tanto, los ejemplos aquí expuestos se han de interpretar como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ningún modo. Las realizaciones de la invención en las que recae una propiedad o un privilegio exclusivo se definen a continuación.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



en las que

R_1 es un arilo o un anillo heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

R_2 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , resto heterocíclico, o un resto heterocíclicil-alquilo C_{1-10} ; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;

R_3 es un alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquil C_{3-7} -alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo, heteroaril-alquilo C_{1-10} , resto heterocíclico, o un resto heterocíclicil-alquilo C_{1-10} ; y en el que cada uno de estos restos están opcionalmente sustituidos;

Y es un enlace, CR_b , $C(O)$, $N(R_d)$, oxígeno, o $S(O)_m$;

R_b es hidrógeno, alquilo C_{1-2} , NR_c , hidroxil, tio, alcoxi C_{1-2} , $S(O)_m$ -alquilo C_{1-2} ;

R_c es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

R_d es hidrógeno o alquilo C_{1-2} ;

X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$ o $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nNR_2R_4$;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

R_4 y R_{14} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, o R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_g , y en el que el anillo está opcionalmente sustituido;

R_6 es hidrógeno, alquilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-7} , heterociclilo, heterociclil-alquilo C_{1-10} , arilo, aril-alquilo C_{1-10} , heteroarilo o un resto heteroaril-alquilo C_{1-10} , y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;

- 5 R_9 es hidrógeno, $C(Z)R_6$, alquilo C_{1-10} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un aril-alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido;

Z es oxígeno o azufre;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que la estructura es de Fórmula (IV).

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R_3 es un resto arilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_{1-10} , o un resto cicloalquilo.

15

4. El compuesto según la reivindicación, en el que R_1 es un resto arilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en el
20 que el resto está opcionalmente sustituido una o más veces, independientemente con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, o alquilo halosustituido.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es OR_2 .

25

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es $S(O)_mR_2$.

8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el
30 que X es $(CH_2)_nNR_4R_{14}$.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es $(CH_2)_nNR_2$.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es R₂.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Y es CR_b, o C(O).

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Y es N(R_d), oxígeno, o S(O)_m.

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Y es un enlace.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que R₂ es un alquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, o heterocíclico o heterocíclico-alquilo.

15. El compuesto según la reivindicación 14, en el que R₂ es un anillo de imidazol, tetrazol, pirrolidina, piperidina, piperazina, o morfolina opcionalmente sustituido.

16. El compuesto según la reivindicación 15, en el que el anillo está sustituido una o más veces, independientemente, con halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halosustituido, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, o (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₈.

17. El compuesto según la reivindicación 1 que es:
 7-Metilsulfanil-1,5-difenil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-
 1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-metilsulfonil-3,4-dihidro-
 1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 trifluoroacetato de 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-
 (2-piperidin-4-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-1,3-dihidroxiprop-2-il-amino)-
 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 5-(4-Fluoro-2-metilfenil)-7-metilsulfanil-1-((R)-1-feniletil)-3,4-dihidro-

- 1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 5-(4-Fluoro-2-metilfenil)-7-metilsulfanil-1-((S)-1-feniletil)-3,4-dihidro-
 1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperazin-4-il)-3,4- dihidro-
 5 1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperazin-4-il)-3,4-dihidro-
 1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-3,4-dihidro-
 1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 10 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(imidazol-1-yl)-3,4-dihidro-
 1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-Difluorofenil)-7-metilsulfanil-5-fenil-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]-
 pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-Difluorofenil)-7-metilsulfanil-5-(4-fluorofenil)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]-
 15 pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-([2-hidroxietil)-metilamino]-3,4-
 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-piperazin-4-il)-3,4-
 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 20 1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(4-hidroxipiperdin-1-il)-3,4-
 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(4-carboxipiperidin-1-il)-3,4-
 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(4-carboetoxipiperidin-1-il)-3,4-
 25 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(4-hidroximetilpiperdin-1-il)-3,4-
 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-di(etan-2-ol)-amino-3,4-dihidro-
 1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 30 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-il-amino)-3,4-
 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-morfolin-4-il)-3,4-
 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-morfolin-4-il etilamino)-
 35 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-pirrolidin-1-il etilamino)-

- 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-piperidin-1-il etilamino)-
 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona; SB-647851-M
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-piridin-3-il etilamino)-
 5 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-dietilamino etilamino)-
 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-piridin-3-il etilamino)-
 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 10 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-dimetilamino)-3,4-
 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-metilamino)-3,4-dihidro-
 1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(2-metilfenil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-
 15 pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(2-metilfenil)-7-(1-piperazin-4-il)-3,4-dihidro-1H-
 pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(2-metilfenil)-7-(2-dietilamino etilamino)-3,4-
 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 20 1-(2,6-Difluorofenil)-5-fenil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]-
 pirimidin-2-ona;
 1-(2-Fluorofenil)-7-metilsulfanil-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-3,4-dihidro-1H-
 pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-Dimetilfenil)-7-metilsulfanil-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-3,4-dihidro-
 25 1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2-Metilfenil)-7-metilsulfanil-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-3,4-dihidro-1H-
 pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-Ciclohexil-7-metilsulfanil-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-3,4-dihidro-1H-
 pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 30 1-(2-Clorofenil)-7-metilsulfanil-5-(2-metil-4-fluoro)fenil-3,4-dihidro-1H-
 pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-metil-1,3-dihidroxiprop-
 2-ilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-etoxi-3,4-dihidro-1H-
 35 pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((R)-2-hidroxi-1-metil-

- etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-((S)-2-hidroxi-1-metil-
 etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-dimetil-
 5 etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-1,1-bis-hidroxi-
 metil-etilamino)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-etilamino)-3,4-
 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 10 1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(1-metilpiperidin-4-iloxi)-
 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1,5-difenil-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-
 dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 15 1-(2,6-Difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-[[bis-(2-hidroxi-etil)-
 amino]etoxi]-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona;
 1-(2,6-difluorofenil)-5-(4-fluoro-2-metilfenil)-7-(2,3-dihidroxi-propilamino)-
 3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona; o
 una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25

19. Un método para el tratamiento, incluyendo la profilaxis, de una enfermedad mediada por CSBP/RK/p38 cinasa en un mamífero que lo necesite, cuyo método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17.

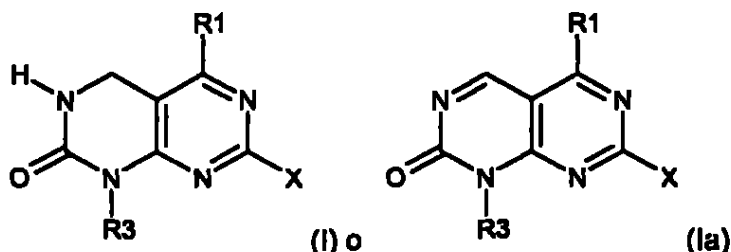
30

20. El método según la reivindicación 19, en el que la enfermedad mediada por CSBP/RK/p38 cinasa es artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis rubeolar, sinovitis aguda, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, malaria cerebral, meningitis, choque isquémico y choque hemorrágico, neurotruma/lesión cerebral cerrada,
 35 asma, síndrome de disnea en el adulto, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica,

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, osteoporosis, restenosis, lesión por reperfusión cardíaca, cerebral y renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de injerto para derivación aorto-coronaria (CABG), trombosis, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica, diabetes, 5 retinopatía diabética, degeneración macular, reacción injerto contra receptor, rechazos de aloinjertos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades neurodegenerativas, degeneración muscular, retinopatía diabética, degeneración macular, crecimiento tumoral y metástasis, enfermedad angiogénica, neumonía inducida por influenza, eczema, dermatitis de contacto, psoriasis, quemaduras solares, o conjuntivitis. 10

21.

Un compuesto de la fórmula :



15

en las que

 R_1 es un anillo arilo o heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

R_2 es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, heterocíclico, o un resto heterocíclicil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;

20

R_3 es un resto alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, o heterocíclicil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos están opcionalmente sustituidos;

25

 X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$ o $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nNR_2R_4$; n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10; m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

R_4 y R_{14} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o un aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al que están unidos for-

30

man un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_g;

R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o un resto heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; y en

5 el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;

R_g es hidrógeno, C(Z)R₆, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

Z es oxígeno o azufre;

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

22. El compuesto según la reivindicación 21, en el que la estructura es de Fórmula (I).

15 23. El compuesto según la reivindicación 22, en el que R₁ y/o R₃ son un arilo opcionalmente sustituido.

24. El compuesto según la reivindicación 23, en el que el arilo está sustituido una o más veces, independientemente, con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, 20 o alquilo halosustituido.

25. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en el que X es R₂, OR₂, o S(O)_mR₂.

25 26. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, en el que X es (CH₂)_nNR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄.

27. El compuesto según la reivindicación 21, que es:
7-Metilsulfanil-5-fenil-1-(1-feniletil)-3,4-dihidro-1H-pirimido[4,5-d]-pirimidin-2-ona; o una 30 de sus sales farmacéuticamente aceptables.

28. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35

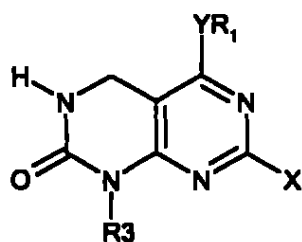
29. Un método para tratar una enfermedad mediada por CSBP/RK/p38 cinasa en un mamífero que lo necesite, cuyo método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) o (Ia) según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27.

5

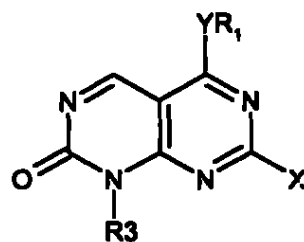
30. El método según la reivindicación 29, en el que la enfermedad mediada por CSBP/RK/p38 cinasa es artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis rubeolar, sinovitis aguda, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas; sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, malaria cerebral, meningitis, choque isquémico y choque hemorrágico, neurotruma/lesión cerebral cerrada, asma, síndrome de disnea en el adulto, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, osteoporosis, restenosis, lesión por reperfusión cardíaca, cerebral y renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de injerto para derivación aorto-coronaria (CABG), trombosis, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica, diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, reacción injerto contra receptor, rechazos de aloinjertos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades neurodegenerativas, degeneración muscular, retinopatía diabética, degeneración macular, crecimiento tumoral y metástasis, enfermedad angiogénica, neumonía inducida por influenza, eczema, dermatitis de contacto, psoriasis, quemaduras solares, o conjuntivitis.

25

31. Un compuesto de la fórmula:



(II) o



(IIa)

en la que

R₁ es un anillo o heteroarilo anillo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

30 R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, resto heterocíclico, o un

resto heterociclil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;

R₃ es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, resto heterocíclico, o un resto heterociclil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos están opcionalmente sustituidos;

Y es CR_b, C(O), N(R_d), oxígeno, o S(O)_m;

R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, NR_c, hidroxilo, tio, alcoxi C₁₋₂, o S(O)_m-alquilo C₁₋₂;

R_c es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;

10 R_d es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;

X es R₂, OR₂, S(O)_mR₂, (CH₂)_n NR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

R₄ y R₁₄ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o un arii-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_g;

15 R_g es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o un heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;

R_g es hidrógeno, C(Z)R₆ o alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

25 Z es oxígeno o azufre;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

32. El compuesto según la reivindicación 31, en el que la estructura es de Fórmula (II).

30

33. El compuesto según la reivindicación 31, en el que R₁ y/o R₃ es un arilo opcionalmente sustituido.

34. El compuesto según la reivindicación 33, en el que el arilo está sustituido una o más veces, independientemente, con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, o alquilo halosustituido.

5 35. El compuesto según la reivindicación 31, en el que X es R_2 , OR_2 , o $S(O)_mR_2$.

36. El compuesto según la reivindicación 31, en el que X es o $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nNR_2R_4$.

10

37. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 25, en el que R_2 es un heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido.

38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según
15 una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 37, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

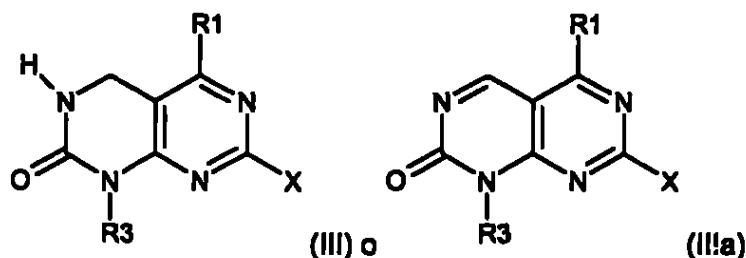
39. Un método para tratar una enfermedad mediada por CSBP/RK/p38
cinasa en un mamífero que lo necesite, cuyo método comprende administrar a dicho
20 mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (II) o (IIa) según una cualquiera de las reivindicaciones 31 a 37.

40. El método según la reivindicación 39, en el que la enfermedad mediada
por CSBP/RK/p38 cinasa es artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis
25 traumática, artritis rubeolar, sinovitis aguda, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, malaria cerebral, meningitis, choque isquémico y choque hemorrágico, neurotruma/lesión cerebral cerrada, asma, síndrome de disnea en el adulto, enfermedad inflamatoria
30 pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, osteoporosis, restenosis, lesión por reperusión cardíaca, cerebral y renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de injerto para derivación aortocoronaria (CABG), trombosis, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica, diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular,
35 reacción injerto contra receptor, rechazos de aloinjertos, enfermedad inflamatoria del

intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades neurodegenerativas, degeneración muscular, retinopatía diabética, degeneración macular, crecimiento tumoral y metástasis, enfermedad angiogénica, neumonía inducida por influenza, eczema, dermatitis de contacto, psoriasis, quemaduras solares, o conjuntivitis.

5

41. Un compuesto de la fórmula:



10 en la que

R₁ es un arilo, o un anillo heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

R₂ es un anillo heterocíclico o heterocíclico-alquilo C₁₋₁₀, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

15 R_{2'} es un anillo heterocíclico, heterocíclico-alquilo C₁₋₁₀, arilo, o heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

R₃ es un anillo arilo o heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

X es R_{2'}, OR₂, S(O)_mR₂ o (CH₂)_nNR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄; con la condición de que, cuando X es (CH₂)_nNR₄R₁₄, entonces R₄R₁₄ debe formar el anillo ciclado opcionalmente sustituido que comprende opcionalmente un resto oxígeno, azufre o nitrógeno;

20

n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

R₄ y R₁₄ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o R₄ y R₁₄ junto con el nitrógeno al que están unidos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_g, y cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

25

R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o un resto heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; y en

30

el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;

R_g es hidrógeno, C(Z)R₆, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o ari-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

5 Z es oxígeno o azufre;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

42. El compuesto según la reivindicación 42, en el que la estructura es de Fórmula (III).

10

43. El compuesto según la reivindicación 41, en el que R₁ y/o R₃ es un arilo opcionalmente sustituido.

44. El compuesto según la reivindicación 43, en el que el arilo está sustituido una o más veces, independientemente, con halógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, o alquilo halosustituido.

15

45. El compuesto según la reivindicación 44, en el que X es OR₂, S(O)_mR₂.

20

46. El compuesto según la reivindicación 34, en el que X es (CH₂)_nNR₄R₁₄, o (CH₂)_nNR₂R₄.

47. El compuesto según la reivindicación 34, en el que X es R₂'.

25

48. El compuesto según la reivindicación 47, en el que R₂' es un anillo heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido.

49. El compuesto según la reivindicación 42, en el que el anillo es un anillo de imidazol, pirrolidina, piperidina, piperazina, o de morfolina opcionalmente sustituido.

30

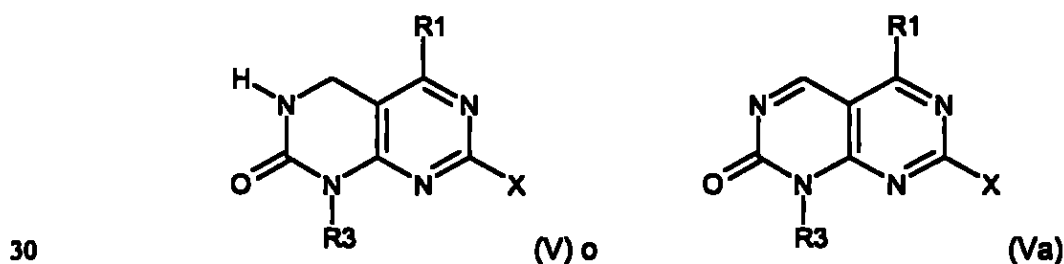
50. El compuesto según la reivindicación 49, en el que el anillo está sustituido una o más veces, independientemente, con halógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ halosustituido, (CR₁₀R₂₀)_nNR₄R₁₄, (CR₁₀R₂₀)_nOR₆, y (CR₁₀R₂₀)_nC(Z)OR₆.

51. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 50, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 52. Un método para tratar una enfermedad mediada por CSBP/RK/p38 cinasa en un mamífero que lo necesite, cuyo método comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o (IIIa) según una cualquiera de las reivindicaciones 42 a 50.

10 53. El método según la reivindicación 52, en el que la enfermedad mediada por CSBP/RK/p38 cinasa es artritis psoriática, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis rubeolar, sinovitis aguda, artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, osteoartritis, artritis gotosa y otras condiciones artríticas, sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa, síndrome de choque tóxico, malaria
15 cerebral, meningitis, choque isquémico y choque hemorrágico, neurotruma/lesión cerebral cerrada, asma, síndrome de disnea en el adulto, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, osteoporosis, restenosis, lesión por reperfusión cardíaca, cerebral y renal, insuficiencia cardíaca congestiva, cirugía de
20 injerto para derivación aortocoronaria (CABG), trombosis, glomerulonefritis, insuficiencia renal crónica, diabetes, retinopatía diabética, degeneración macular, reacción injerto contra receptor, rechazos de aloinjertos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedades neurodegenerativas, degeneración muscular, retinopatía diabética, degeneración macular, crecimiento
25 tumoral y metástasis, enfermedad angiogénica, neumonía inducida por influenza, eczema, dermatitis de contacto, psoriasis, quemaduras solares, o conjuntivitis.

54. Un compuesto de la fórmula:



en la que

- X** es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$ o $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nNR_2R_4$;
- n** es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;
- m** es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;
- R₁** es un anillo arilo opcionalmente sustituido;
- 5 **R₂** es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, resto heterocíclico, o un resto heterocíclicil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno está opcionalmente sustituido;
- R₃** es un anillo arilo opcionalmente sustituido;
- 10 **R₄** y **R₁₄** se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o **R₄** y **R₁₄** junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NRg;
- 15 **R₆** es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterocíclico, heterocíclicil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o un resto heteroaril-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, puede estar opcionalmente sustituido;
- R₉** es hidrógeno, C(Z)**R₆**, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente
- 20 sustituido o un aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;
- Z** es oxígeno o azufre;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55. El compuesto según la reivindicación 54, en el que **R₁** y **R₃** son anillos

25 fenilo opcionalmente sustituidos.

56. El compuesto según la reivindicación 55, en el que el arilo está sustituido una o más veces, independientemente, con halógeno, alquilo, hidroxil, alcoxi, amino, o alquilo halosustituido.

30

57. El compuesto según la reivindicación 56, en el que **R₃** está no sustituido o está sustituido una o más veces, independientemente, con halógeno.

58. El compuesto según la reivindicación 55, en el que R_1 está no sustituido o está sustituido una o más veces, independientemente, con halógeno o alquilo.

59. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 54 a 58, en el que X es OR_2 .

60. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 54 a 58, en el que X es $S(O)_mR_2$.

61. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 54 a 58, en el que X es $(CH_2)_nNR_4R_{14}$.

62. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 54 a 58, en el que X es $(CH_2)_nNR_2$.

63. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 54 a 58, en el que X es R_2 .

→ 64 ?

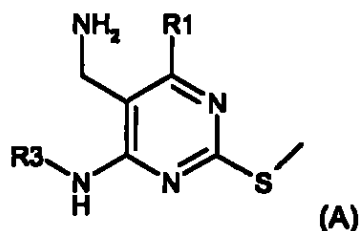
65. El compuesto según la reivindicación 54, en el que R_2 es un resto alquilo, heteroarilo, o heterocíclico opcionalmente sustituido.

66. El compuesto según la reivindicación 65, en el que R_2 es un anillo de imidazol, pirrolidina, piperidina, piperazina, o de morfolina opcionalmente sustituido.

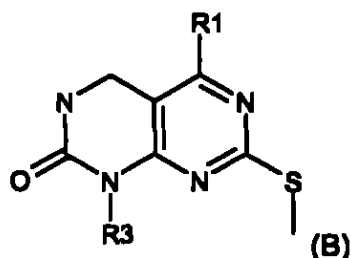
67. El compuesto según la reivindicación 66, en el que el anillo está sustituido una o más veces, independientemente, con halógeno, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} halosustituido, $(CR_{10}R_{20})_nNR_4R_{14}$, $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$, y $(CR_{10}R_{20})_nC(Z)OR_6$.

68. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 54 a 67, en el que la estructura es de Fórmula (V).

69. Un procedimiento para producir un compuesto de Fórmula (IV) según la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en la que R_1 y R_3 son como se definen aquí para la Fórmula (IV); en condiciones de
5 ciclación para dar un compuesto de la fórmula:

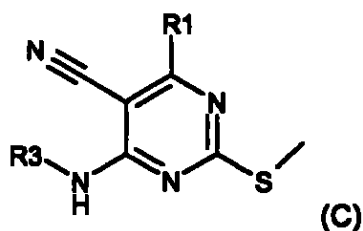


en la que R_1 y R_3 son como se definen aquí para la Fórmula (IV); y, si es necesario,
10 sustituir el sulfóxido o sulfona de Fórmula (B) con un compuesto de la fórmula:



en la que R_2 es como se define para la Fórmula (IV); y X es O/N/S;
para dar un compuesto de Fórmula (IV).

15 70. El procedimiento según la reivindicación 69, en el que el compuesto de Fórmula (A) se produce haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:



en la que R_1 y R_3 son como se definen en la Fórmula (IV); con un agente reductor
20 adecuado para dar un compuesto de Fórmula (A).

RESUMEN

Nuevos compuestos de pirimido[4,5-d]pirimidin-2-ona, y composiciones para usar en terapia como inhibidores de CSBP/p38 cinasa.

5

Ruta de p38/CSBP cinasa

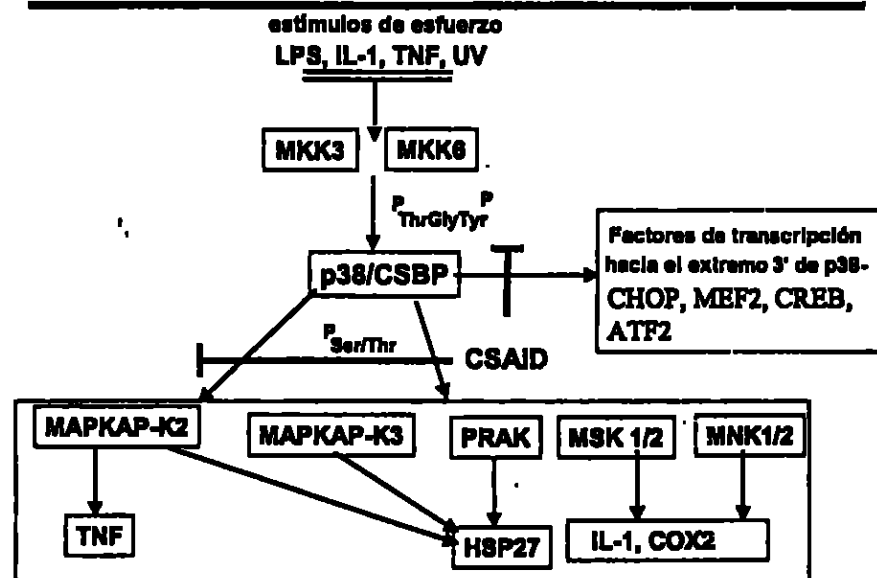


FIGURA 1

M del de t s inducida por ácido cítrico

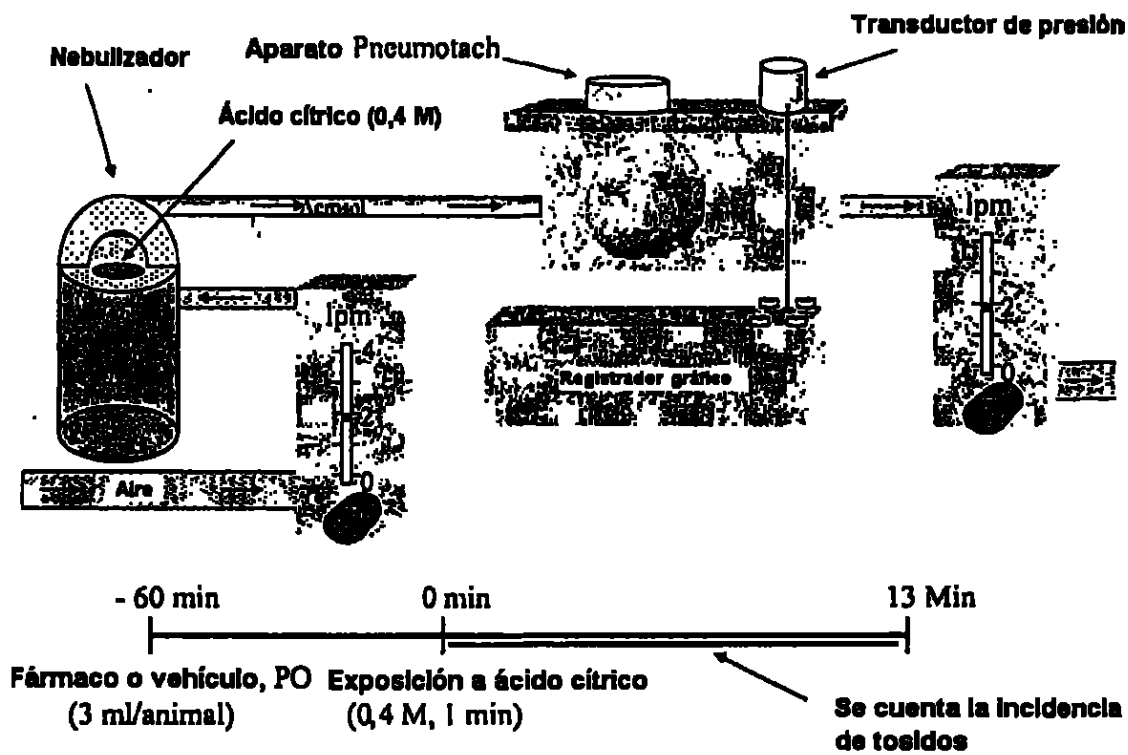
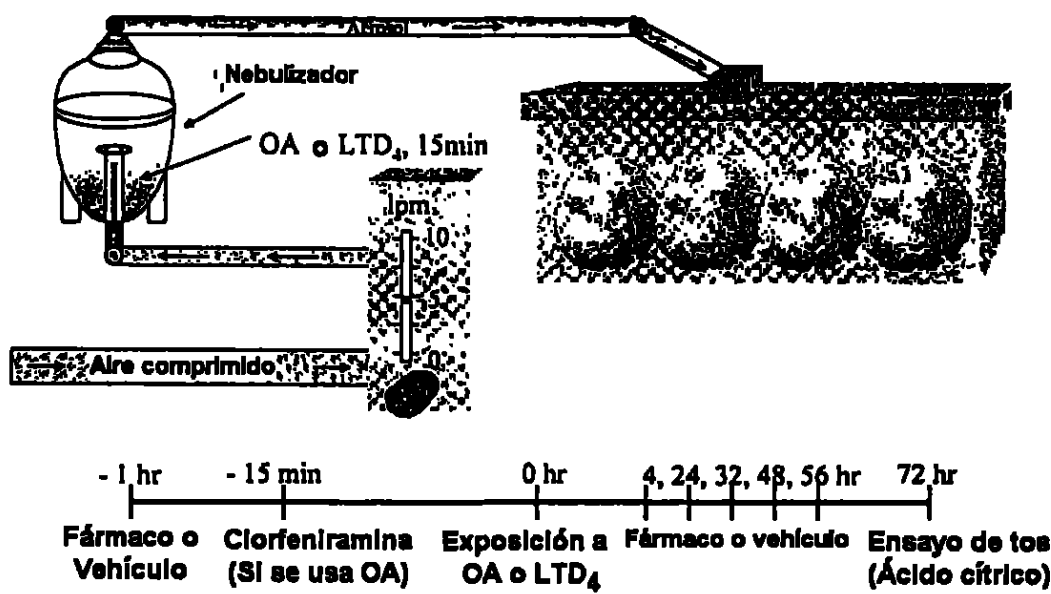


FIGURA 2

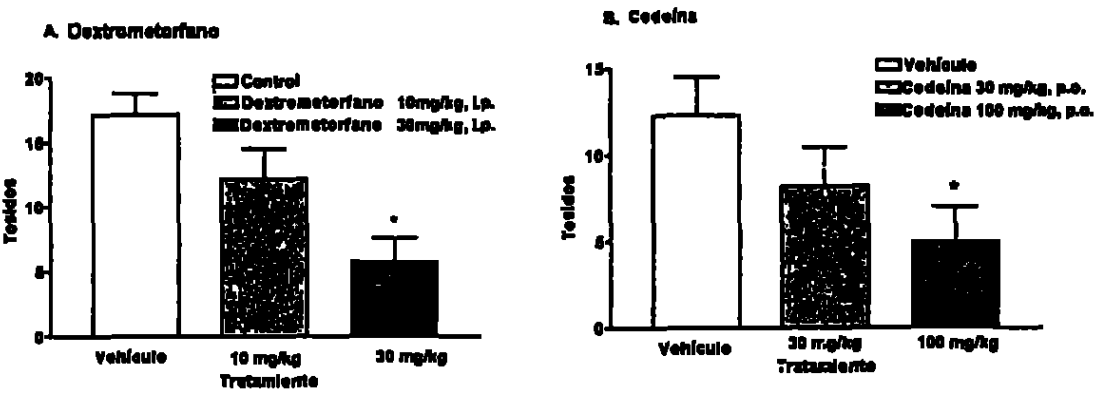
FIGURA 3

Modelo hipertusígeno inducido por
antígeno o LTD₄ en cobayas



112 23

FIGURA 4
Efectos de dextrometorfano o codeína en la tos
Inducida por ácido cítrico en cobayas



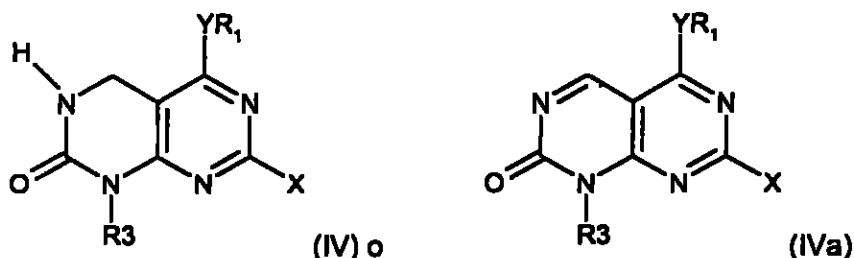
5

(21) No.SOLICITUD: (51) INT.CL:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: (71) SOLICITANTE:
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
(30) PRIORIDAD:
(31) No.DE SOLICITUD: (72) INVENTOR(ES):
Jerry L.ADAMS-Jeffrey C.BOEHM-
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: John J.TAGGART-Ralph F.HALL
(33) PAÍS: (74) APODERADO:
GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: NUEVOS COMPUESTOS

(57) RESUMEN:

1. Un compuesto de la fórmula:



en las que

R₁ es un arilo o un anillo heteroarilo, cuyo anillo está opcionalmente sustituido;

R₂ es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, resto heterocíclico, o un resto heterocíclicil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;

R₃ es un alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, resto heterocíclico, o un resto heterocíclicil-alquilo C₁₋₁₀; y en el que cada uno de estos restos están opcionalmente sustituidos;

Y es un enlace, CR_b, C(O), N(R_d), oxígeno, o S(O)_m;

R_b es hidrógeno, alquilo C₁₋₂, NR_c, hidroxil, tio, alcoxi C₁₋₂, S(O)_m-alquilo C₁₋₂;

R_c es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;

R_d es hidrógeno o alquilo C₁₋₂;

.. X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$ o $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nNR_2R_4$;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 ó 2;

n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

R_4 y R_{14} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, o R_4 y R_{14} junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros cuyo anillo contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, azufre o NR_g , y en el que el anillo está opcionalmente sustituido;

R_6 es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo, heterociclil-alquilo C₁₋₁₀, arilo, aril-alquilo C₁₋₁₀, heteroarilo o un resto heteroaril-alquilo C₁₋₁₀, y en el que cada uno de estos restos, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido;

R_g es hidrógeno, $C(Z)R_6$, alquilo C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o un aril-alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido;

Z es oxígeno o azufre;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Descripción de la invención []
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

483
Firma Responsable

Fecha: _____



170
116

INFORME DE PROTOCOLO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Expediente 01-28471.

Fecha: 10 de mayo del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSONE.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10

Conmutador: 382 0840

Fax: 382 2695

E-mail: info@sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado

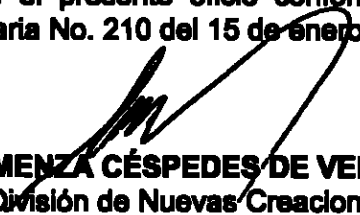
REFERENCIA:	Radicación No.	01-28471
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1495
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Se sugiere adecuar el título, debido a que éste debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención, ubicando al lector en el sector técnico y estar acorde con la descripción y las reivindicaciones.
- Para efectos de entendimiento, y posterior digitalización de la solicitud es importante que los documentos aportados se encuentren completos, por lo cual se sugiere enviar un nuevo capítulo reivindicatorio, ya que el presentado con la solicitud contiene defectos en la numeración.
- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en el petitorio no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha

17 MAYO 2001

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia