



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

03-31717

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPUESTOS QUIMICOS CON ACTIVIDAD DOBLE, PROCEDIMIENTOS PARA SU
PREPARACION Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/05

71. SOLICITANTE

UCB, S.A.

DOMICILIO

BRUSELAS, BELGICA

74. APODERADO

RAMIRO CASTRO DUQUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

12 QT

SS

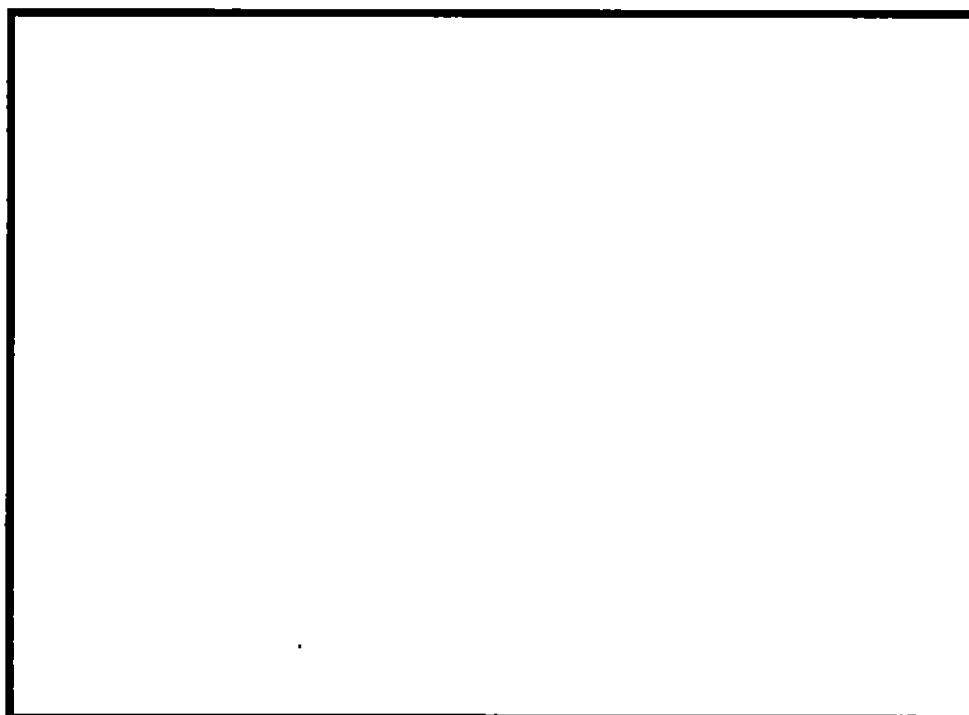
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

1. SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2. SOLICITANTE (71)	Nombre: UCB, S.A. Dirección: Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels, Bélgica Nacionalidad o Domicilio: Bélgica Lugar de Constitución: Bélgica Teléfono: Fax: E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3. REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: RAMIRO CASTRO DUQUE Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 170.322 TP 1003
4. INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Laurent Provins, Berend Jan Van Keulen, John Surtees, Patrice Talaga, Bernard Christophe Dirección: Clos des Platanes 6, B-7060, Soignies, Belgica; Avenue Gabrielle Petit 54 R2, B-1480 Tubize, Belgica; Keizerlaan 7, B-3090 Jezus-Eik (Overijse), Belgica; Avenue E. Van Becelaere 24 A/18, B-1170 Watermael-Boitsfort, Belgica; Rue d'Albroux 10, B-1367 Ramillies, Belgica (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Bélgica, Respectivamente		
5. Título (54): COMPUESTOS QUÍMICOS CON ACTIVIDAD DOBLE. PROCEDIMIENTOS PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS			
6. Clasificación Internacional (51) A 61 K 31 / J05			
7. Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	EP	18-04-2002	02008706.0
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. 03-22.045 y 03-2.633 Fecha 14-04-2003			

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

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$400.000
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. \$112.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Protocolo No. 17181
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una 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.
- ☒ Resumen.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios. (Informales)
- ☐ 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.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



NOMBRE: RAMIRO CASTRO DOQUE

FIRMA:

C.C. 3170322 de Bogotá T.P. 1083 de C.S.

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

Radicación : 53031717 0504/03
 Fecha (Cm): 2003-04-14 17:26:23
 Folios: 101
 Trámite : 602 INTERVENCIONES
 Dep. Nacional Económico de Ingresos Recaudables

NIT : 800176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 22,045
 FECHA : MARZO 25 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
DEPOSITADO : CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-5	2001489	25/03/2003	12,210,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°. _____

RC 4
Faltas 161 m rcio

Indicativa : 05031717 00000000
Fecha (M/D): 2003-04-14 16:00:00
Tramite : 202 Faltas 2 1 RECIBIDO/ 411 PRESENCIA
Defensoria : 2023 FALTAS DE MENOS CREDITOS

RECIBO : 000000000

RECIBO OFICIAL DE PAGO : 01 - 2003
FECHA : ENERO 15 DE 2003

***** COMPROMISO DE PAGO *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	NO. PAGO	FECHA PAGO	VAL. PAGO
SPYKAP I CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00000-0	5774330	24/01/2003	27,133,000.00

***** CONCEPTOS *****

CANT. CONTABILIZADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 2003-01-01 SOLICITUD	02 TRANSFERENCIA DE UNA PRIORIDAD EN UN	110,000.00
	TOTAL :	110,000.00

CON: CIENTO NOVE MIL NOVECIENTOS

RECIBIBLE : _____

RECIBO DE PAGO 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

1
X 6

RWS Group plc de Europa House, Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, Inglaterra, por la presente declara que a su mejor saber y entender lo que sigue, documento preparado por uno de sus traductores competentes y que tiene conocimiento de las lenguas inglesa y española, es una traducción verdadera y exacta del documento en lengua inglesa que acompaña esta traducción.

Firmada en el día 21 de marzo de 2003



S. ANTHONY

Directora

Para RWS Group plc

Compuestos químicos con actividad doble, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas

El presente invento se refiere a compuestos químicos que combinan una afinidad y un antagonismo frente al receptor muscarínico m3 humano con una actividad como agentes inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa IV (PDE IV), a procedimientos para prepararlos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso como productos farmacéuticos.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, de Chronic Obstructive Pulmonary Disease) está caracterizada por una inflamación de las vías respiratorias y una corriente saliente espiratoria perjudicada debido a una bronquitis crónica y/o un enfisema. Las células inflamatorias principales, asociadas con la COPD, son macrófagos, células T CD8⁺ y neutrófilos.

Los reflejos colinérgicos parasimpáticos son los más potentes reguladores tónicamente activos de la constricción bronquial y de la exocitosis de las glándulas submucosales y de la secreción en las vías respiratorias. Los receptores m3 post-junturales median en la constricción bronquial colinérgica y la secreción glandular en las vías respiratorias humanas. Los autorreceptores m2 pre-junturales modulan la liberación de acetilcolina, mientras que los receptores m1 situados en ganglios parasimpáticos facilitan inversamente la actividad del nervio parasimpático (Barnes P.J., En: "Lung Biology in Health and Disease: Anticholinergic Agents in the Upper and Lower Airways" [Biología de los pulmones en salud y enfermedad: agentes anticolinérgicos en las vías respiratorias superior e inferior], Volumen 134, Spector S.L. (Coordinador de edición), (1999), 31-57).

La mucosa nasal en la vía respiratoria superior está también inervada por fibras nerviosas parasimpáticas, cuya activación da como resultado una hipersecreción glandular procedente tanto de las

8
9

células caliciformes como de las glándulas seromucosas submucosales. La activación de los receptores m1 y m3 da como resultado una secreción a partir de glándulas mucosas y serosas. El subtipo de receptores m3, también
5 presente en vasos sanguíneos, puede desempeñar un cometido adicional en una congestión nasal por favorecer a la dilatación vascular.

De este modo, los agentes antagonistas de receptores muscarínicos M₃ y M₁ están indicados para el
10 tratamiento de enfermedades asociadas con el estrechamiento de las vías respiratorias y/o con una hipersecreción de mucosidad (Morley, J. Parasympatholytics in Asthma. Pulmonary Pharmacology [Agentes parasimpatolíticos en el asma. Farmacología
15 pulmonar] (1994), 7, 159-168).

Los agentes dilatadores bronquiales anticolinérgicos, particularmente los agentes antagonistas selectivos M₃ muscarínicos son actualmente la elección preferida para tratar una COPD, puesto que
20 son más eficaces y tienen menos efectos colaterales en comparación con los agentes agonistas de adrenoceptores β_2 . Los agentes dilatadores bronquiales mejoran los síntomas pero no afrontan la inflamación crónica subyacente ni los cambios en la estructura de las vías
25 respiratorias (Hay D.W.P., Current Opinion in Chemical Biology [Opinión actual en la química biológica] (2000), 4, 412-419).

Entre las fosfodiesterasas, la PDE IV es el subtipo predominante en células inflamatorias,
30 incluyendo células cebadas o mastocitos, eosinófilos, linfocitos T, neutrófilos y macrófagos. Es también el subtipo dominante en células estructurales tales como nervios sensoriales y células epiteliales (Torphy T.J., Am. J. Resp. Crit. Care Med. (1998), 157, 351-370).

35 Un tratamiento clásico con corticoesteroides como agentes anti-inflamatorios ha demostrado una limitada eficacia (Culpitt S.V., Maziak W., Loukidis S., Nightingale J.A., Matthews J.L., Barnes P.J., Am. J. Resp. Crit. Care Med. (1999), 160, 1635-9); Keatings

V.M., Jatakanon A., Wordsell Y.M., Barnes P.J., Am. J. Resp. Crit. Care Med. (1997), 155, 542-8). Los agentes inhibidores selectivos de la PDE IV, sin embargo, han probado ser muy eficientes para atenuar las respuestas de diversas células inflamatorias por medio de su capacidad para elevar los niveles de AMP cíclico. Son conocidos por modular la actividad, la migración y la apoptosis de neutrófilos por inhibición de la producción y la liberación de quimiocinas, radicales libres de superóxidos, leucotrienos y enzimas granulares proteolíticas y tóxicas (Torphy T.J., Am. J. Resp. Crit. Care Med. (1998), 157, 351-370).

Se ha encontrado ahora que una combinación de estas dos actividades terapéuticas, la dilatación bronquial con un agente antagonista muscarínico M₃ y la actividad anti-inflamatoria con un agente inhibidor selectivo de la PDE IV, en un único compuesto, proporciona un enfoque nuevo y sorprendentemente efectivo en el tratamiento de una COPD.

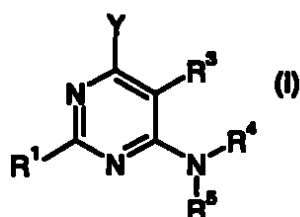
Los compuestos de acuerdo con este invento son útiles para tratar trastornos respiratorios en conexión con una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

Los compuestos preferidos tienen afinidad para el receptor muscarínico m₃ humano en unas concentraciones que varían desde 100 nM hasta casi 1 nM e incorporan una actividad como agentes inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa IV (PDE IV) en unas concentraciones que varían desde 2,5 µM hasta casi 50 nM. Estos compuestos reconocen también a los receptores m₁, m₂, m₄ y m₅ con selectividad variable para los subtipos de receptores.

Los compuestos preferidos han probado antagonizar una contracción inducida por carbacol en la tráquea de un cobaya *in vitro*.

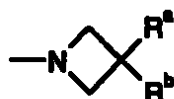
En un aspecto, el invento proporciona compuestos que tienen la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

79

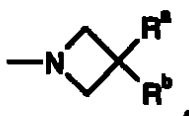


en los que

Y es $-NH-R^2$ o un grupo de fórmula



- 5 R^1 es cicloalquilo o alquilo no sustituido,
 R^2 es cicloalquilo,
 R^3 es hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxí,
alcoxi o amino,
o R^2R^3 es un grupo de puente de alquilenó,
10 R^a es hidrógeno, alquilo, alquénilo, alquínilo,
halógeno, hidroxí, alcoxi, amino, alquilamino,
alquilsulfonilo, ciano, carboxi, éster o amido,
 R^b es hidrógeno, alquilo o halógeno,
o R^aR^b es carbonilo,
15 R^4 es hidrógeno o alquilo,
 R^5 es cicloalquilo, arilalquilo o heterociclil-
alquilo,
o NR^4R^5 es un heterociclilo, que puede estar
sustituido, que contiene solamente un heteroátomo
20 que es un átomo de nitrógeno o contiene dos
heteroátomos de los que uno es un átomo de
nitrógeno y el otro es un átomo de azufre no
oxidado, con la condición de que cuando Y es $-NHR^2$
y R^2R^3 es un grupo de puente de alquilenó o cuando
25 Y es un grupo de
fórmula

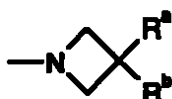


R^1 ha de ser un cicloalquilo.

30 Los compuestos en los que Y es $-NHR^2$ se denominan
compuestos Ia.

X
10

Los compuestos en los que Y representa un grupo de fórmula



se denominan compuestos Ib.

- 5 El término "alquilo", como se usa en este contexto, es definido como que incluye radicales hidrocarbilo monovalentes saturados que tienen restos lineales, ramificados o cíclicos, o combinaciones de éstos, y que contienen 1-20 átomos de carbono, 10 preferiblemente 1-6 átomos de carbono para un alquilo no cíclico y 3-8 átomos de carbono para un cicloalquilo (en estos dos casos preferidos, a menos que se especifique otra cosa distinta, "alquilo inferior") e incluye restos de alquilo sustituidos con 1 a 5 15 sustituyentes seleccionados independientemente entre el conjunto que consta de halógeno, hidroxil, tiol, amino, nitro, ciano, un derivado acílico, un derivado sulfonílico, un derivado sulfinílico, alquilamino, carboxi, éster, éter, amido, azido, cicloalquilo, ácido 20 sulfónico, sulfonamido, un tio-derivado, éster-oxi, amido-oxi, heterociclilo, vinilo, alcoxi C1-6, ariloxi C6-10, arilo C6-10 y oxo. El término "alquilo no sustituido" representa radicales hidrocarbilo monovalentes saturados, que tienen restos lineales, 25 ramificados o cíclicos o combinaciones de éstos y que contienen 1-20 átomos de carbono, preferiblemente 1-6 átomos de carbono para un alquilo no cíclico y 3-8 átomos de carbono para un cicloalquilo (en estos dos casos preferidos, a menos que se especifique otra cosa 30 distinta, "alquilo inferior").

Grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso- o terc-butilo y 2,2-dimetilpropilo.

- 35 El término "cicloalquilo", como se usa en este contexto, se refiere a un grupo monovalente de 3 a 18 carbonos, que se deriva de un hidrocarburo cíclico o policíclico saturado tal como adamantilo, que puede

opcionalmente estar sustituido con cualquier grupo apropiado, inclusive, pero sin limitarse a, uno o más restos seleccionados entre alquilo inferior o arilo C6-10. Ejemplos no limitativos son ciclopropilo, 5 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[3.2.1]octilo o adamantilo.

El término "alquenilo" como se usa en este contexto, es definido como que incluye radicales hidrocarbilo insaturados ramificados, no ramificados y 10 cíclicos, que tienen por lo menos un doble enlace y que están sustituidos opcionalmente con cualquier grupo apropiado, inclusive, pero sin limitarse a, uno o más restos seleccionados entre alquilo inferior u otros grupos como antes se describen para los grupos alquilo.

15 Usualmente, "alquenilo" representa radicales hidrocarbilo insaturados ramificados, no ramificados y cíclicos, que tienen por lo menos un doble enlace tales como etenilo (= vinilo), 1-metil-1-etenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (= alilo), 1- 20 butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, y similares.

El término "alquinilo" como se usa en este contexto, es definido como que incluye un radical 25 hidrocarbilo ramificado, no ramificado y cíclico, que contiene por lo menos un triple enlace de carbono con carbono y que opcionalmente está sustituido con cualquier grupo apropiado, inclusive, pero sin limitarse a, uno o más restos seleccionados entre 30 alquilo inferior u otros grupos como antes se describen para los grupos alquilo. Usualmente, "alquinilo" representa un radical hidrocarbilo ramificado, no ramificado y cíclico que contiene por lo menos un triple enlace de carbono con carbono tal como etinilo, 35 2-propinilo (= propargilo) y similares.

El término "alquileno" como se usa en este contexto, es definido como que incluye radicales hidrocarbilo divalentes ramificados, no ramificados y cíclicos, que contienen 1-12 átomos de carbono,

12

preferiblemente 1-4 átomos de carbono, que están opcionalmente sustituidos con cualquier grupo apropiado, que incluye pero no se limita a, uno o más restos seleccionados entre alquilo inferior u otros grupos como se han descrito antes para los grupos alquilo.

Cuando está presente en forma de grupos de puente, el alquilo representa cadenas lineales o ramificadas de alquileno C1-12, preferiblemente C1-4.

10 Los grupos en los que los derivados ramificados son cualificados convencionalmente por prefijos tales como "n", "sec", "iso" y similares (p.ej. "n-propilo", "sec-butilo") están en la forma n (normal) a menos que se señale otra cosa distinta.

15 El término "halógeno", como se usa en este contexto, incluye un átomo de Cl, Br, F, I.

El término "hidroxi", como se usa en este contexto, representa un grupo de la fórmula -OH.

20 El término "amino", como se usa en este contexto, representa un grupo de la fórmula -NH₂.

El término "tiol", como se usa en este contexto, representa un grupo de la fórmula -SH.

El término "ciano", como se usa en este contexto, representa un grupo de la fórmula -CN.

25 El término "nitro", como se usa en este contexto, representa un grupo de la fórmula -NO₂.

El término "alcoxi", como se usa en este contexto, es definido como que incluye grupos -O-R⁶ en los que R⁶ representa un grupo alquilo o cicloalquilo. Ejemplos no limitativos son metoxi y etoxi.

30 El término "arilalquilo", como se usa en est contexto, representa un grupo de la fórmula -R⁷-arilo en el que R⁷ es alquileno lineal, ramificado o cíclic C1-12. Ejemplos no limitativos son bencilo, halobencilo, cianobencilo, metoxibencilo, nitrobencilo, 2-feniletilo, difenilmetilo, (4-metoxifenil)difenilmetilo y antracenilmetilo.

El término "arilo" como se usa en este contexto, es d finido como que incluye un radical orgánic

13

derivado de un hidrocarburo aromático que consta de 1-3 anillos y que contiene 6-30 átomos de carbono, por eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo y naftilo cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, tiol, amino, nitro, ciano, alcoxi C1-6, alquiltio C1-6, alquilo C1-6, haloalquilo C1-6. Los radicales arilo son preferiblemente monocíclicos que contienen 6-10 átomos de carbono. Los grupos arilo preferidos son fenilo y naftilo cada uno de ellos opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes, seleccionados independientemente entre halógeno, nitro, amino, azido, alcoxi C1-6, alquiltio C1-6, alquilo C1-6 y haloalquilo C1-6.

El término "alquiltio", como se usa en este contexto, es definido como que incluye grupos -S-R^{6a} en los que R^{6a} representa un grupo alquilo o cicloalquilo. Ejemplos no limitativos son metiltio, etiltio, propiltio y butiltio.

El término "heterociclilo", como se usa en este contexto, es definido como que incluye un resto alquilo, alquenoilo o alquinoilo cíclico aromático o no aromático, como antes se define, que tiene por lo menos un átomo de O, S y/o N interrumpiendo a la estructura de anillo carbocíclico y, opcionalmente, uno de los carbonos de la estructura de anillo carbocíclico puede estar reemplazado por un carbonilo. Ejemplos no limitativos de heterociclicos aromáticos son piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tetrazolilo, quinazolinilo, quinolizininilo, naftiridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, pirazolilo, indolilo, indolizininilo, purinilo, isoindolilo, carbazolilo, tiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, tieno(2,3-b)furanilo, furopiranilo, benzofuranilo, benzoxepinilo, isooxazolilo, oxazolilo, tiantrenilo, benzotiazolilo, o benzoxazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, fenantridinilo, acridinilo, perimidinilo,

fenantrolinilo, fenotiazinilo, furazanilo,
isocromanilo, indolinilo, xantenilo, hipoxantinilo,
pteridínilo, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo,
triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo,
5 pirrolopirimidinilo, y pirazolopirimidinilo
opcionalmente sustituidos con alquilo o como se ha
descrito antes para los grupos alquilo. Ejemplos no
limitativos de heterociclicos no aromáticos son
tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo,
10 piperidilo, piperazinilo, imidazolidinilo, morfolino,
morfolinilo, 1-oxaespíro(4.5)dec-2-ilo, pirrolidinilo,
2-oxo-pirrolidinilo, 8-tia-biciclo[3.2.1]ciclooctanilo,
1,4-ditiepanilo, tetrahidro-2H-tiopiranilo, azepanilo,
azocanilo, o los mismos que opcionalmente pueden estar
15 sustituidos con cualquier grupo apropiado, que
incluyen, pero no están limitados, a uno o más restos
seleccionados entre alquilo inferior, alquilideno u
otros grupos como antes se han descrito para los grupos
alquilo. El término "heterociclico" incluye también
20 grupos espíro, bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos,
en los que cualquiera de los anteriores anillos
heterocíclicos está condensado con uno o dos anillos
seleccionados independientemente entre un anillo de
arilo, un anillo de cicloalquilo, un' anillo de
25 cicloalquenilo u otro anillo heterocíclico monocíclico
o en que un grupo heterocíclico monocíclico está
puenteado por un grupo alquileno, tal como
quinuclidinilo, 7-azabiciclo(2.2.1)heptanilo, 7-
oxabiciclo(2.2.1)heptanilo, 8-azabiciclo(3.2.1)octanilo.
30 El término "heterociclico-alquilo", como se usa en
este contexto, representa un grupo de la fórmula -R⁷-
heterociclico en el que R⁷ es alquileno lineal,
ramificado o cíclico C1-12. Ejemplos no limitativos son
tiofenometilo, tiofenoetilo, piridilmetilo y
35 piridiletilo.

El término "amido", como se usa en este contexto,
es definido como que incluye un grupo de fórmula
-CONR⁸R⁹ en el que R⁸ y R⁹ son iguales o diferentes y

✓ 15

cada uno es independientemente un grupo hidrógeno, alquilo o arilo como antes se ha definido.

El término "alquilamino", como se usa en este contexto, es definido como que incluye un grupo de fórmula

-NR¹⁰R¹¹ en el que R¹⁰ y R¹¹ son iguales o diferentes y cada uno es independientemente hidrógeno o un grupo alquilo como antes se ha definido, con la condición de que por lo menos uno de los R¹⁰ y R¹¹ no ha de ser hidrógeno.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", de acuerdo con el invento incluye las formas de sales no tóxicas de bases y ácidos, terapéuticamente activas, que los compuestos de fórmula I son capaces de formar.

La forma de sal por adición de ácido de un compuesto de fórmula I que se presenta en su forma libre como una base, se puede obtener tratando la base libre con un ácido apropiado tal como un ácido inorgánico, por ejemplo, un hidrácido halogenado tal como ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o un ácido orgánico tal como, por ejemplo, los ácidos acético, hidroxiacético, propanoico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-amino-salicílico, pamoico y similares.

Los compuestos de fórmula I que contienen protones de carácter ácido pueden ser convertidos en sus formas de sales por adición de bases no tóxicas, terapéuticamente activas, p.ej. sales de metales amins, por tratamiento con apropiadas bases orgánicas e inorgánicas. Las apropiadas formas de sales con bases incluyen, por ejemplo, sales de amonio, sales de metales alcalinos y metales alcalino-térreos, p.ej. sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases orgánicas, p.ej. N-metil-D-glucamina, sales de hidrabamina, y sales con

aminoácidos tales como, por ejemplo, arginina, lisina y similares.

Inversamente, dichas formas de sales pueden ser convertidas en las formas libres por tratamiento con una base o un ácido que se adecue.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales pueden estar en la forma de un solvato, que está incluido dentro del alcance del presente invento. Dichos solvatos incluyen por ejemplo hidratos, alcoholatos y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula I y algunos de sus compuestos intermedios tienen por lo menos un centro estereógeno en su estructura. Este centro estereógeno puede estar presente en una configuración R ó S, usándose dicha notación de R y S en correspondencia con las reglas descritas en Pure Appl. Chem., 45 (1976) 11-30.

El invento se refiere también a todas las formas estereoisómeras tales como formas enantiómeras y diastereoisómeras de los compuestos de fórmula I o sus mezclas (inclusive todas las posibles mezclas de estereoisómeros). Se pretende que la referencia a un compuesto o a varios compuestos abarque ese compuesto en cada una de sus formas isómeras posibles y sus mezclas, a menos que sea citada específicamente la forma isómera particular.

Algunos de los compuestos de fórmula I pueden existir también en formas tautómeras. Se pretende que dichas formas estén incluidas dentro del alcance del presente invento, aunque no se indique explícitamente en la fórmula anterior.

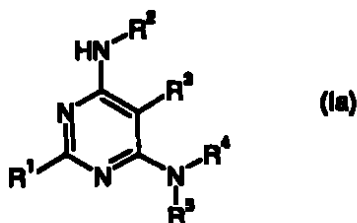
El invento incluye también dentro de su alcance las formas de profármacos de los compuestos de fórmula I y sus diversos sub-alcances y sub-grupos.

El término "profármaco" como se usa en el presente contexto, incluye formas de compuestos que son transformadas rápidamente *in vivo* en el compuesto progenitor de acuerdo con el invento, por ejemplo por hidrólisis en la sangre. Los profármacos son compuestos

17

que llevan grupos que son eliminados por biotransformación antes de exhibir su acción farmacológica. Dichos grupos incluyen restos que son disociados con facilidad *in vivo* a partir del compuesto que los lleva, cuyo compuesto, después de la disociación, permanece o se vuelve activo farmacológicamente. Los grupos disociables metabólicamente forman una clase de grupos bien conocida para los practicantes profesionales en la especialidad. Estos incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como alcanóilo (es decir, acetilo, propionilo, butirilo, y similares), aroílo carbocíclico sin sustituir y sustituido (tal como benzoílo, benzoílo sustituido y 1- y 2-naftoílo), alcoxicarbonilo (tal como etoxicarbonilo), trialquilsililo (tal como trimetil- y trietilsililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (tales como succinilo), fosfato, sulfato, sulfonato, sulfonilo, sulfinilo y similares. Los compuestos que llevan los grupos disociables metabólicamente tienen la ventaja de que pueden exhibir una biodisponibilidad mejorada como resultado de una solubilidad aumentada y/o de un grado de absorción conferido al compuesto progenitor en virtud de la presencia del grupo disociable metabólicamente. T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery System" [Profármacos como nuevo sistema de suministro], Volumen 14 de la A.C.S. Symposium Series; "Bioreversible Carriers in Drug Design" [Vehículos biorreversibles en el diseño de fármacos], coordinador de edición Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Compuestos de acuerdo con una primera realización del invento son compuestos de la fórmula Ia



78

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en los/las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como antes se han definido.

5 Usualmente, R^1 es cicloalquilo C3-7 o alquilo sin sustituir.

Usualmente, R^2 es cicloalquilo C3-7, siendo R^3 como se ha definido anteriormente, o R^2R^3 es un grupo de puente de alquileno C2-4.

10 Usualmente, R^3 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, hidroxilo, alcoxi o amino, siendo R^2 como se ha definido anteriormente, o R^2R^3 es un grupo de puente de alquileno C2-4.

Usualmente, R^4 es hidrógeno o alquilo C1-4, siendo R^5 como se ha definido anteriormente, o NR^4R^5 es un heterociclilo, que puede estar sustituido, que contiene solamente un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno o que contiene dos heteroátomos de los que uno es un átomo de nitrógeno y el otro es un átomo de azufre no oxidado.

20 Usualmente, R^5 es cicloalquilo C3-7, arilalquilo o heterociclíalquilo, siendo R^4 como se ha definido anteriormente, o NR^4R^5 es un heterociclilo, que puede estar sustituido, que contiene solamente un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno o que contiene dos heteroátomos de los que uno es un átomo de nitrógeno y el otro es un átomo de azufre no oxidado.

30 Generalmente, R^1 es un alquilo sin sustituir, un cicloalquilo sin sustituir, un cicloalquilo sustituido con un alquilo inferior, o un alquilo sustituido con un cicloalquilo.

35 Preferiblemente, R^1 es alquilo C3-4 o cicloalquilo C3-5, más preferiblemente R^1 se selecciona entre el conjunto formado por ciclopropilo, isopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 2-metil-ciclopropilo y ciclopropilmetilo.

Generalmente, R^2 es un cicloalquilo sin sustituir, o un cicloalquilo sustituido con un alquilo inferior un arilo.

22
19

Preferiblemente, R^2 es cicloalquilo C3-4 sin sustituir. Más preferiblemente, R^2 se selecciona entre ciclopropilo o ciclobutilo.

5 Generalmente, R^3 es hidrógeno, halógeno, amino, alcoxi sin sustituir o un alquilo sin sustituir.

Preferiblemente, R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, un átomo de Cl, un átomo de F, un átomo de Br, amino o metoxi.

10 En otras realizaciones preferidas R^2R^3 es un grupo de puente de alquileo seleccionado entre etileno, propileno y butileno.

Generalmente, R^4 es hidrógeno o un alquilo sin sustituir.

15 Preferiblemente, R^4 es hidrógeno o alquilo C1-4. Más preferiblemente R^4 es hidrógeno o metilo.

Preferiblemente, R^5 es 2-(2-tienil)etilo, 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 4-piridinilmetilo, bencilo, 2-(metilsulfanil)bencilo, 2,6-difluorobencilo, 2-fluorobencilo, 2-nitrobencilo, 3,5-bis(trifluorometil)-bencilo, 3,5-difluorobencilo, 20 ciclohexilo, cicloheptilo, 4-metilciclohexilo, o 2,2-difeniletilo.

En otras realizaciones preferidas, NR^4R^5 es 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1-azepanilo, 1-azocañilo, 3,5-dimetil-1-piperidinilo, 4-(2-metoxifenil)-1-piperidinilo, 4-(hidroxi(difenil)metil)-1-piperidinilo, 4-(trifluorometil)-1-piperidinilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 4,4-dimetil-1-piperidinilo, 4-carbamóil-1-piperidinilo, 4-bencil-1-piperidinilo, 4-carboxi-1-piperidinilo, 4-ciano-4-fenil-1-piperidinilo, 4-etoxicarbonil-1-piperidinilo, 4-etil-1-piperidinilo, 4-etil-4-metil-1-piperidinilo, 4-hidroxil-1-piperidinilo, 4-hidroxil-4-fenil-1-piperidinilo, 4-hidroximetil-1-piperidinilo, 4-metil-1-piperidinilo, 4-metileno-1-piperidinilo, 4-oxo-1-piperidinilo, 3,6-dihidro-1(2H)-piridinilo, 3-azabicciclo[3.2.1]oct-3-ilo, 4-tiomorfolinilo, 2-ona-1-azepanilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-ilo,

20

1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-ilo, octahidro-2(1H)-isoquinolinilo o 8-azaespiro[4.5]dec-8-ilo.

Se prefieren especialmente ciertas combinaciones de uno o más de estos grupos de compuestos preferidos.

5 . Compuestos Ia más preferidos son:

6-(1-azepanil)-2-ciclobutil-N-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 6-(1-azepanil)-5-cloro-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina; 6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-5-fluoro-4-pirimidinamina; 6-azepan-1-il-5-bromo-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina; 6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina; 6-(1-azepanil)-N⁴,2-diciclopropil-4,5-pirimidinadiamina; 6-(1-azepanil)-N-ciclopropil-2-isopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 6-(1-azepanil)-N-ciclopropil-5-metil-2-(2-metilciclopropil)-4-pirimidinamina; 6-(1-azocanil)-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-5-metil-6-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-6-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-6-(4,4-dimetil-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-6-(4-etil-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-5-etil-6-(4-metil-1-piperidinil)-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-5-metil-6-(4-metil-1-piperidinil)-4-pirimidinamina; N-ciclopropil-5-metil-2-(2-metilciclopropil)-6-(4-metil-1-piperidinil)-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-5-metil-6-(4-metileno-1-piperidinil)-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-6-(3,6-dihidro-1(2H)-piridinil)-5-metil-4-pirimidinamina; 6-(3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-5-etil-6-(4-tiomorfolinil)-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-5-metil-6-(4-tiomorfolinil)-4-pirimidinamina; N⁴,2-diciclopropil-N⁶-(2,6-difluorobencil)-5-metil-4,6-pirimidinadiamina; N⁴-ciclohexil-N⁶-ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiamina; N⁴,2-diciclopropil-5-metil-N⁶-(4-metilciclohexil)-4,6-pirimidinadiamina; 6-(1-azepanil)-

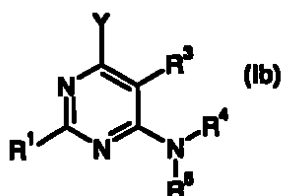
21

2-ciclopentil-N-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina;
 4-azepan-1-il-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-
 pirido[2,3-d]pirimidina; 4-azepan-1-il-2-ciclopropil-
 6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-b]azepina; N,2-
 5 diciclopropil-5-metil-6-(1-piperidinil)-4-
 pirimidinamina; 6-(3-azabicciclo[3.2.2]non-3-il)-N,2-
 diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; N,2-
 diciclopropil-5-metil-6-(2-metil-1-piperidinil)-4-
 pirimidinamina y N,2-diciclopropil-5-metil-6-(1-
 10 pirrolidinil)-4-pirimidinamina, sus formas
 estereoisómeras o mezclas, o sus sales
 farmacéuticamente aceptables.

Compuestos Ia sumamente preferidos son:

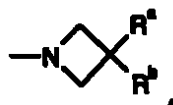
6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-5-metil-4-
 15 pirimidinamina; N,2-diciclopropil-6-(4,4-dimetil-1-
 piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina; N,2-
 diciclopropil-5-metil-6-(4-metil-1-piperidinil)-4-
 pirimidinamina; 6-(3-azabicciclo[3.2.1]oct-3-il)-N,2-
 diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; N,2-
 20 diciclopropil-5-metil-6-(4-tiomorfolinil)-4-
 pirimidinamina; 4-azepan-1-il-2-ciclopropil-5,6,7,8-
 tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidina y 4-azepan-1-il-2-
 ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-b]azepina,
 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 De acuerdo con otra realización del invento, los
 compuestos son compuestos Ib o una de sus sales
 farmacéuticamente aceptables,



en los que

30 Y es un grupo de fórmula



22

y R^1 , R^3 , R^a , R^b , R^4 y R^5 son como antes se han definido.

Usualmente, R^1 es cicloalquilo C3-7.

Usualmente, R^3 es hidrógeno, alquilo C1-4,
5 halógeno, hidroxí, alcoxi o amino.

Usualmente, R^a es hidrógeno, alquilo C1-4,
alquénilo C2-6, alquínilo C2-6, halógeno, hidroxí,
alcoxi, amino, alquilamino, alquilsulfoniloxi, ciano,
carboxi, éster o amido, siendo R^b como se ha definido
10 anteriormente, o R^aR^b es carbonilo.

Usualmente, R^b es hidrógeno, alquilo C1-4 o
halógeno, siendo R^a como se ha definido anteriormente,
o R^aR^b es carbonilo.

Usualmente, NR^4R^5 es un heterociclilo, que puede
15 estar sustituido, que contiene solamente un heteroátomo
que es un átomo de nitrógeno o que contiene dos
heteroátomos de los que uno es un átomo de nitrógeno y
el otro es un átomo de azufre no oxidado.

Generalmente, R^1 es un cicloalquilo C3-7 sin
20 sustituir o un cicloalquilo C3-7 sustituido con un
alquilo inferior.

Preferiblemente, R^1 es cicloalquilo C3-4. Más
preferiblemente, R^1 es ciclopropilo.

Generalmente, R^3 es hidrógeno, halógeno, amino,
25 alcoxi sin sustituir o un alquilo C1-4 sin sustituir.

Preferiblemente, R^3 es hidrógeno o alquilo C1-4.
Más preferiblemente, R^3 es hidrógeno o metilo.

Generalmente, R^a es hidrógeno, alquilo C1-4,
halógeno, hidroxí, alcoxi, alquilsulfoniloxi o ciano.

Preferiblemente, R^a es hidrógeno, metilo, hidroxí,
30 metoxi, metilsulfoniloxi, un átomo de Br, un átomo de F
o ciano. Más preferiblemente, R^a es hidrógeno, metilo,
hidroxí o un átomo de F.

Generalmente, R^b es hidrógeno o alquilo C1-4.

Preferiblemente, R^b es hidrógeno o metilo. Más
35 preferiblemente, R^b es hidrógeno.

En otras realizaciones preferidas, R^aR^b es
carbonilo.

Preferiblemente, NR^4R^5 es un heterociclico de 5 a 9 miembros que puede estar sustituido, que contiene solamente un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno, o que contiene dos heteroátomos de los que uno es un átomo de nitrógeno y el otro es un átomo de azufre no oxidado. Más preferiblemente, NR^4R^5 es 1-azepanilo.

Son especialmente preferidas ciertas combinaciones de uno o más de estos grupos de compuestos preferidos.

Compuestos Ib más preferidos son:

10 1-(6-azetidin-1-il-2-ciclopropil-5-metilpirimidin-4-il)azepano; 1-[2-ciclopropil-5-metil-6-(3-metilazetidin-1-il)pirimidin-4-il]azepano; 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-ol; 1-[2-ciclopropil-6-(3-metilazetidin-1-il)pirimidin-4-il)azepano; 1-(6-azetidin-1-il-2-ciclopropilpirimidin-4-il)azepano y 1-[2-ciclopropil-6-(3-fluoroazetidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il]azepano, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Compuestos Ib sumamente preferidos son:

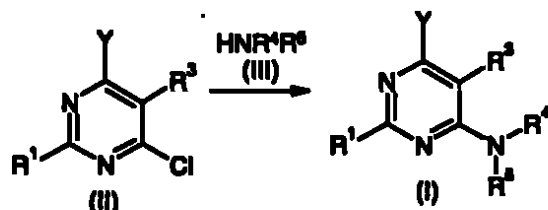
20 1-(6-azetidin-1-il-2-ciclopropil-5-metilpirimidin-4-il)azepano y 1-[2-ciclopropil-5-metil-6-(3-metilazetidin-1-il)pirimidin-4-il]azepano, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

El presente invento concierne 'también a procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I.

La siguiente descripción de procedimientos expone ciertos procedimientos de síntesis de una manera ilustrativa. Otros métodos alternativos y/o análogos resultarán fácilmente evidentes a los expertos en esta especialidad.

A. De acuerdo con una realización, los compuestos que tienen la fórmula general I en los que $R^3 = H$, alquilo, halógeno, alcoxi o hidroxí se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula II en el que $R^3 = H$, alquilo, halógeno, alcoxi o hidroxí, con una amina de fórmula III de acuerdo con la ecuación:

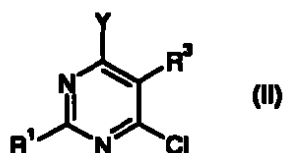
1
2
24



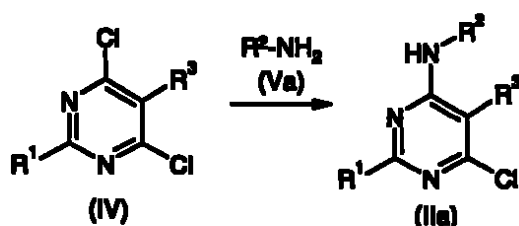
Esta reacción se puede llevar a cabo sin ningún disolvente en el caso de aminas de fórmula III con alto punto de ebullición, o en un alcohol con alto punto de ebullición (p.ej.: 1-metoxi-2-propanol) como disolvente en el caso de aminas de fórmula III sólidas o de bajo punto de ebullición, entre 80 y 130°C.

Los compuestos de fórmula III están comercialmente disponibles o se pueden preparar por cualesquiera métodos convencionales conocidos por una persona experta en la especialidad.

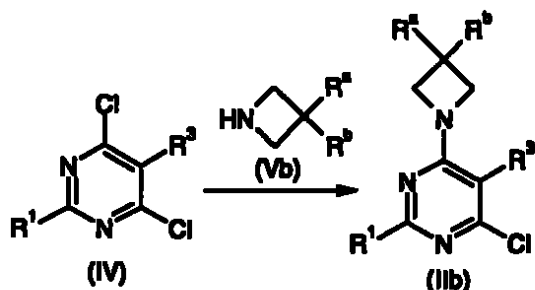
Compuestos de fórmula II



en los que $R^3 = H$, alquilo, halógeno, alcoxi o hidroxilo se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula IV en el que $R^3 = H$, alquilo, halógeno, alcoxi o hidroxilo, ya sea con una amina primaria de fórmula Va (conduciendo a compuestos de fórmula IIa), o con una azetidina de fórmula Vb (conduciendo a compuestos de fórmula IIb) de acuerdo con las ecuaciones:



25



Estas reacciones se pueden llevar a cabo sin ningún disolvente o en el seno de diclorometano como un disolvente, entre 30 y 60°C, en la presencia de una base tal como carbonato de potasio en el caso de un hidrocloreuro de azetidina.

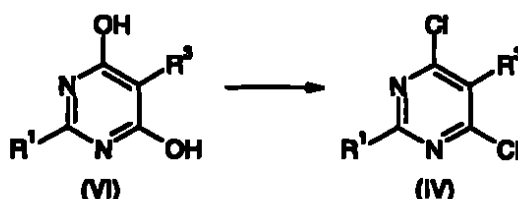
Los compuestos de fórmula Va están disponibles comercialmente y los compuestos de fórmula Vb están disponibles comercialmente o se pueden preparar por cualquier método convencional conocido por una persona experta en la especialidad.

Como un ejemplo, el hidrocloreuro de 3-fluoroazetidina se puede preparar por hidrogenación catalítica de 1-benzhidril-3-fluoroazetidina. Esta reacción puede ser realizada por cualquier persona experta en la especialidad.

La 1-benzhidril-3-fluoroazetidina se puede preparar por fluoración de 1-benzhidril-3-metanosulfonilo-azetidina. Esta reacción se puede llevar a cabo en el seno de acetonitrilo en ebullición en la presencia de fluoruro de tetrabutilamonio como un agente de fluoración tal como se describe en: Berkin A., Szarek W.A., Kisilevsky R., Carbohydr. Res. (2000), 326, 250-263.

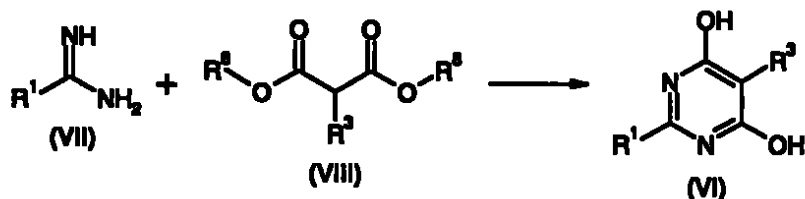
Los compuestos de fórmula IV en los que R³ = H, alquilo, halógeno, alcoxi o hidroxí se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula VI en el que R³ = H, alquilo, halógeno, alcoxi o hidroxí con oxícloruro de fósforo de acuerdo con la ecuación:

26



Esta reacción se puede llevar a cabo en el seno de oxiclорuro de fósforo en ebullición en presencia de un equivalente de N,N-dietilanilina como se ha descrito en: Evans R.F., Savage G.P., Gough D.A., Aust. J. Chem. (1990), 43, 733-740 o en: Biagi G., Giorgi I., Livi O., Scartoni V., Lucacchini A., Farmaco (1997), 52, 61-66.

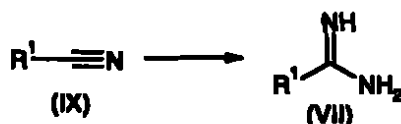
Los compuestos de fórmula VI en los que R³ = H, alquilo, halógeno, alcoxi o hidroxí se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula VII con un malonato de dialquilo de fórmula VIII en el que R³ = H, alquilo, halógeno, alcoxi o hidroxí y R⁸ = alquilo C1-4 de acuerdo con la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo en el seno de un disolvente alcohólico, por ejemplo metanol o etanol, en la presencia de 2 equivalentes de sodio metálico como una base entre 60 y 80°C, como se ha descrito en: Gershon H., Braun R., Scala A., Rodin R., J. Med. Chem. (1964), 7, 808.

Los compuestos de fórmula VIII están comercialmente disponibles o se pueden preparar por cualquier método convencional conocido por una persona experta en la especialidad.

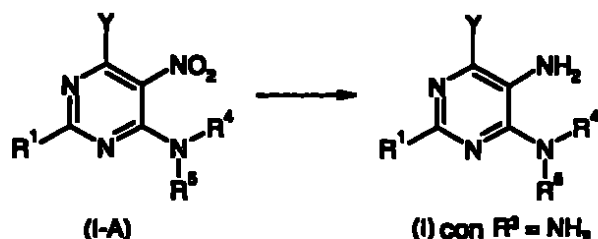
Los compuestos de fórmula VII están comercialmente disponibles o se pueden preparar a partir del correspondiente nitrilo IX de acuerdo con la ecuación:



27

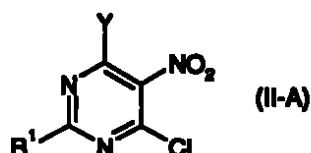
Esta reacción se puede llevar a cabo como se ha descrito en: Moss R.A., Liu W., Krogh-Jespersen K., Tetrahedron Lett. (1993), 34, 6025-6028.

B. De acuerdo con otra realización, los compuestos que tienen la fórmula general I en los que $R^3 = NH_2$ se pueden preparar por reducción del correspondiente compuesto de fórmula I-A de acuerdo con la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo por cualquier método convencional conocido por una persona experta en la especialidad, por ejemplo con ditionito de sodio acuoso en dioxano en la presencia de amoníaco, como se ha descrito en: Chorvat R.J. y colaboradores, J. Med. Chem. (1999), 42, 833-848.

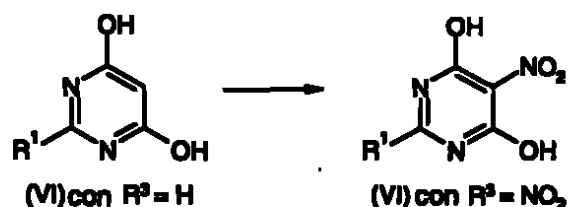
Los compuestos de fórmula I-A en los que $R^3 = NO_2$ se pueden preparar a partir de un compuesto VI en el que $R^3 = NO_2$ siguiendo el procedimiento descrito en A, usando un compuesto de fórmula



como un compuesto intermedio.

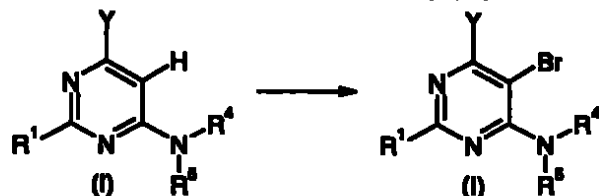
Los compuestos de fórmula VI en los que $R^3 = NO_2$ se pueden preparar por reacción del correspondiente compuesto de fórmula VI en el que $R^3 = H$ con ácido nítrico de acuerdo con la ecuación:

28



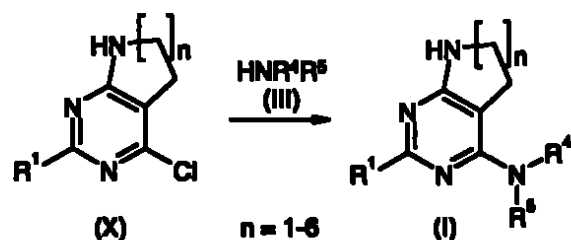
Esta reacción se puede llevar a cabo usando ácido nítrico fumante en ácido acético glacial entre 30 y 40°C como se ha descrito en: Beck J.P. y colaboradores, Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9, 967 o en: Bagli J. y colaboradores, J. Med. Chem. (1988), 31, 814.

C. De acuerdo con otra realización, los compuestos que tienen la fórmula general I en los que $R^3 = Br$ se pueden preparar por bromación, usando N-bromosuccinimida (NBS), de un compuesto de fórmula I en el que $R^3 = H$ de acuerdo con la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo en el seno de cloroformo como se ha descrito en: Chen C., Dagnino R., De Souza E.B., Grigoriadis, D.E., Huang C.Q., J. Med. Chem. (1996) 39, 4358-4360.

D. De acuerdo con otra realización, los compuestos que tienen la fórmula general Ia en los que R^2R^3 es un grupo de puente de alquileo de fórmula $-(CH_2)_n-CH_2-$, con $n = 1-6$ se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula X en el que $n = 1-6$ con una amina de fórmula III de acuerdo con la ecuación:



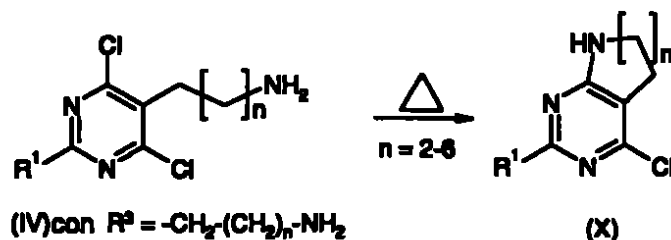
Esta reacción se puede llevar a cabo sin ningún disolvente en el caso de aminas de alto punto de ebullición de fórmula III, o en el seno de un alcohol

29

de alto punto de ebullición (p.ej.: 1-metoxi-2-propanol) como disolvente en el caso de aminas sólidas o de bajo punto de ebullición de fórmula III entre 80 y 130°C.

5

D.1 Los compuestos de fórmula X en los que $n = 2-6$ se pueden preparar por calentamiento de un compuesto de fórmula IV en el que R^3 representa $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ con $n = 2-6$ de acuerdo con la ecuación:



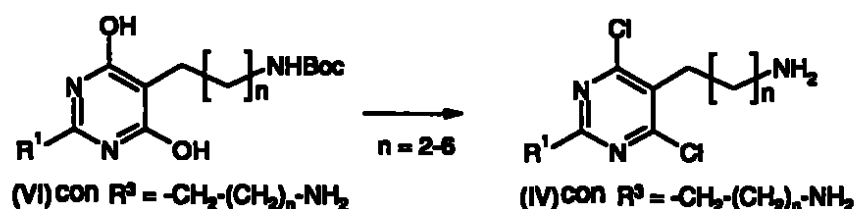
10

Esta reacción se puede llevar a cabo en el seno de un alcohol de alto punto de ebullición (p.ej.: 1-metoxi-2-propanol) como disolvente, entre 120 y 140°C.

15

Los compuestos de fórmula IV en los que R^3 representa $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, con $n = 2-6$, se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula VI en el que R^3 representa $\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-\text{NHBoc}$, con $n = 2-6$, con oxicloruro de fósforo de acuerdo con la ecuación:

20



25

Esta reacción se puede llevar a cabo en el seno de oxicloruro de fósforo en ebullición en la presencia de 1 equivalente de N,N-diétlanilina como se ha descrito en Evans R.F., Savage G.P., Gough D.A., Aust. J. Chem. (1990), 43, 733-740 o

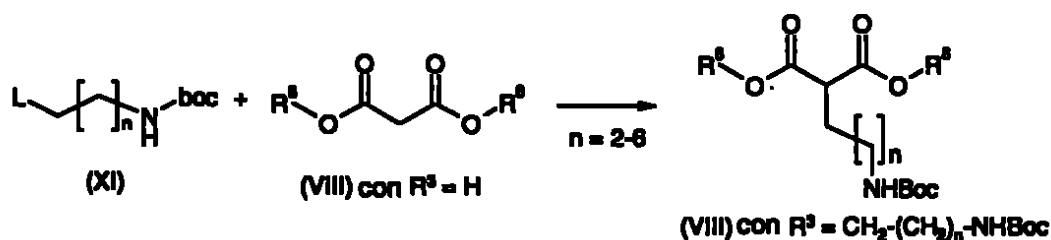
30

1730

en: Biagi G., Giorgi I., Livi O., Lucacchini A.,
Farmaco (1997), 52, 61-66.

5 Los compuestos de fórmula VI en los que R³
representa -CH₂-(CH₂)_n-NHBoc, con n = 2-6, se
pueden preparar por reacción de un compuesto de
fórmula VII con un malonato de dialquilo de
fórmula VIII en el que R³ representa -CH₂-(CH₂)_n-
NHBoc, con n = 2-6, de acuerdo con el
10 procedimiento que se ha descrito en A.

Los compuestos de fórmula VIII en los que R³
representa -CH₂-(CH₂)_n-NHBoc, con n = 2-6, se
pueden preparar por reacción del correspondiente
compuesto de fórmula VIII en el que R³ = H y R⁸ =
15 alquilo C1-4 con un compuesto de fórmula XI en el
que L es un grupo lábil de acuerdo con la
ecuación:



20 Esta reacción se puede llevar a cabo comenzando a
partir de alquil aminas protegidas que llevan un
grupo lábil L (p.ej.: halógeno, mesilato) en el
seno de un disolvente alcohólico, por ejemplo
25 metanol o etanol, en la presencia de 2
equivalentes de sodio metálico como una base entre
60 y 80°C.

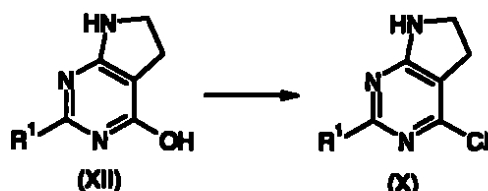
Los compuestos de fórmula VIII están disponibles
comercialmente.

30 Los compuestos de fórmula XI se pueden preparar
por cualesquiera métodos convencionales conocidos
por una persona experta en la especialidad.

35 D.2 Los compuestos de fórmula X en los que n = 1 se
pueden preparar por reacción de un compuesto de

231

fórmula XII con oxícloruro de fósforo de acuerdo con la ecuación:

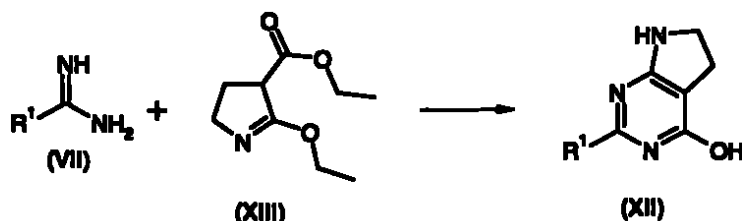


5

Esta reacción se puede llevar a cabo en el seno de oxícloruro de fósforo en ebullición.

10

Los compuestos de fórmula XII se pueden preparar por reacción de un compuesto de fórmula VII con el éster etílico de ácido 2-etoxi-4,5-dihidro-3H-pirrol-3-carboxílico (XIII) de acuerdo con la ecuación:



15

Esta reacción se puede llevar a cabo en el seno de un disolvente alcohólico, por ejemplo metanol o etanol, en la presencia de 1 equivalente de sodio metálico como una base entre 60 y 80°C como se ha descrito en: Gershon H., Braun R., Scala A., Rodin R., J. Med. Chem. (1964), 7, 808 y en: Granik V.G., Glushkov R.G., Pharm. Chem. J. (traducción al inglés) (1967), 5, 247-249.

20

25

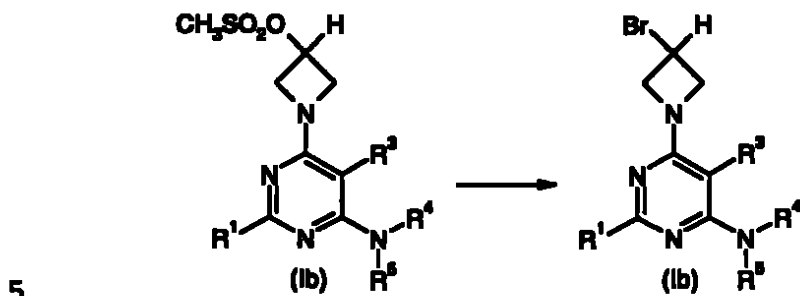
El éster etílico de ácido 2-etoxi-4,5-dihidro-3H-pirrol-3-carboxílico de fórmula (XIII) se puede preparar como se ha descrito en: Granik V.G., Glushkov R.G., Pharm. Chem. J. (traducción al inglés) (1967), 5, 247-249 y en: Lindstrom K.J., Crooks S.L., Synth. Commun. (1990), 2335-2337.

30

E. De acuerdo con otra realización, los compuestos que tienen la fórmula general Ib en los que R^a = Br se

32

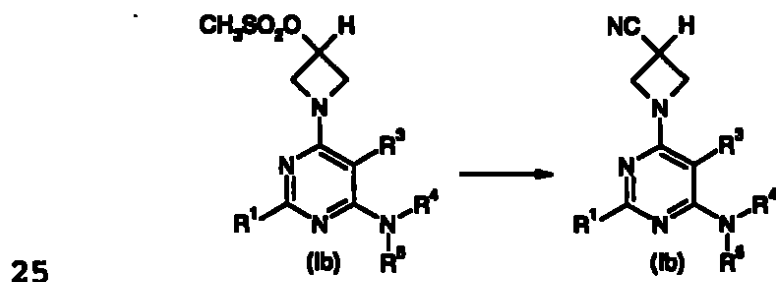
pueden preparar por bromación, mediando uso de bromuro de sodio, de un compuesto de fórmula Ib en el que $R^a = \text{OSO}_2\text{CH}_3$ de acuerdo con la ecuación:



Esta reacción se puede llevar a cabo en el seno de N,N-dimetilformamida entre 80 y 120°C como se ha descrito en: Okada T., Ezumi K., Yamakawa M., Sato H.,
 10 Tsuji T., Chem Pharm. Bull. (1993), 41, 126-131.

Los compuestos que tienen la fórmula general Ib en los que $R^a = \text{OSO}_2\text{CH}_3$ se pueden preparar por mesilación, mediando uso de cloruro de metanosulfonilo,
 15 de un compuesto de fórmula Ib en el que $R^a = \text{OH}$. Esta reacción se puede llevar a cabo por cualquier persona experta en la especialidad.

F. De acuerdo con otra realización, los compuestos
 20 que tienen la fórmula general Ib en los que $R^a = \text{CN}$ se pueden preparar por cianación, mediando uso de cianuro de sodio, de un compuesto de fórmula Ib en el que $R^a = \text{OSO}_2\text{CH}_3$ de acuerdo con la ecuación:



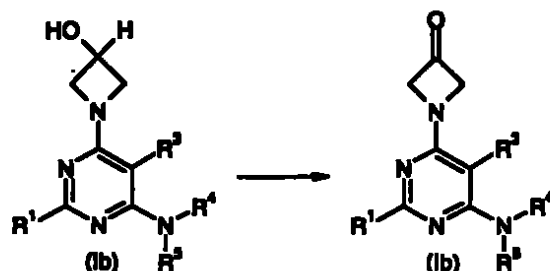
Esta reacción se puede llevar a cabo en el seno de N,N-dimetilformamida entre 80 y 120°C como se ha

33

descrito en: Frigola J., Pares J., Corbera J., Vano D.,
Merce R., J. Med. Chem. (1993), 36, 801-810.

5 G. De acuerdo con otra realización, los compuestos
que tienen la fórmula general Ib en los que $R^aR^b =$
carbonilo se pueden preparar por oxidación, mediando
uso de un complejo de trióxido de azufre y piridina de
un compuesto de fórmula Ib en el que $R^a = OH$ de acuerdo
con la ecuación:

10



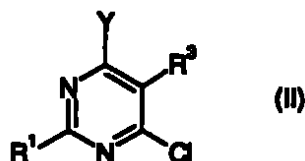
15 Esta reacción se puede llevar a cabo en el seno de
dimetilsulfóxido a la temperatura ambiente como se ha
descrito en: Katritzky A.R., Cundy D.J., Chen J., J.
Heterocyclic Chem. (1994), 31, 271-276.

20 Cuando los compuestos de fórmula I presentan uno o
varios centros estereógenos y se usan métodos no
estéreo-selectivos de síntesis, la resolución de la
mezcla de estereoisómeros se puede efectuar de manera
óptima en una o varias etapas, que implican
generalmente una separación secuencial de mezclas de
diastereoisómeros en sus racematos constituyentes,
25 usando de modo preferible separaciones por
cromatografía en una fase aquiral o quiral de un modo
inverso o preferiblemente de un modo directo, seguido
por al menos una etapa final de resolución de cada
racemato en sus enantiómeros, usando lo más
30 preferiblemente la separación por cromatografía en una
fase quiral de un modo inverso o preferiblemente de un
modo directo. Alternativamente, cuando se usan métodos
de síntesis parcialmente selectivos estéreamente, la
etapa final puede ser una separación de

34

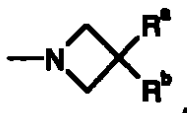
diastereoisómeros, usando preferiblemente separaciones por cromatografía en una fase aquiral o quiral de un modo inverso o preferiblemente de un modo directo.

- 5 En otra realización, el presente invento concierne también a los compuestos intermedios de síntesis de fórmula II



- 10 en los que Y, R¹ y R² son como antes se han definido, R³ es hidrógeno, alquilo, halógeno, alcoxi o hidroxilo, R^a es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, ciano, carboxi, éster o
- 15 amido, y R^b es hidrógeno, alquilo o halógeno o R^aR^b es carbonilo.

En compuestos intermedios de síntesis de fórmula II, cuando Y representa un grupo de fórmula



20

- entonces R¹ es preferiblemente cicloalquilo, más preferiblemente ciclopropilo y R³ es preferiblemente hidrógeno o alquilo, más preferiblemente hidrógeno o
- 25 metilo.

- En una realización preferida, el presente invento concierne también a los compuestos intermedios de síntesis que se seleccionan entre el conjunto que
- 30 consta de 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-fluoro-4-pirimidinamina; 6-cloro-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina; 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 5,6-dicloro-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina; 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinamina; 6-clor -N,2-diciclopropil-5-etil-4-
- 35

35

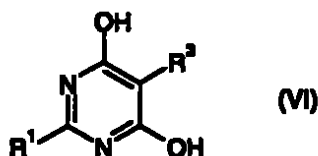
pirimidinamina; N-[6-cloro-2-(2-trans-metilciclopropil)-4-pirimidinil]-N-ciclopropilamina y sus enantiómeros; 6-cloro-N-ciclopropil-5-metil-2-(2-trans-metilciclopropil)-4-pirimidinamina; 6-cloro-N-ciclopropil-5-metil-2-(2-cis-metilciclopropil)-4-pirimidinamina; N-[6-cloro-2-(ciclopropilmetil)-5-metil-4-pirimidinil]-N-ciclopropilamina; 6-cloro-2-ciclobutil-N-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 6-cloro-N-ciclobutil-2-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 6-cloro-N-ciclopropil-2-isopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 6-cloro-2-ciclopentil-N-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-N-(2-metilciclopropil)-4-pirimidinamina; 6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-pirimidinamina; 6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-N-(2-fenilciclopropil)-4-pirimidinamina; 4-(1-azetidínil)-6-cloro-2-ciclopropil-5-metilpirimidina; 4-(1-azetidínil)-6-cloro-2-ciclopropilpirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-5-metil-6-(3-metil-1-azetidínil)pirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-metil-1-azetidínil)pirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3,3-dimetil-1-azetidínil)-5-metilpirimidina; 1-(6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinil)-3-azetidinol; 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-fluoro-1-azetidínil)-5-metilpirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-fluoro-1-azetidínil)pirimidina y 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-metoxi-1-azetidínil)-5-metilpirimidina.

30 En otra realización, el presente invento concierne al siguiente compuesto intermedio de síntesis de fórmula II-A: 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-nitro-4-pirimidinamina.

35 En otra realización, el presente invento concierne al siguiente compuesto intermedio de síntesis de fórmula VII: 2-metilciclopropanocarboximidamida.

27/36

En otra realización, el presente invento concierne a los compuestos intermedios de síntesis de fórmula VI



5

en los que R¹ es alquilo o cicloalquilo y R³ es alcoxi. Usualmente, R¹ es alquilo o cicloalquilo C3-5.

En una realización preferida, el presente invento se refiere también a los compuestos intermedios de síntesis seleccionados entre el conjunto que consta de: 2-ciclopropil-5-fluoro-4,6-pirimidinadiol; 5-cloro-2-ciclopropil-4,6-pirimidinadiol; 2-ciclopropil-5-metoxi-4,6-pirimidinadiol; 2-ciclopropil-5-etil-4,6-pirimidinadiol; 2-(2-metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiol; 5-metil-2-(2-metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiol; 2-(ciclopropilmetil)-5-metil-4,6-pirimidinadiol; 2-ciclobutil-5-metil-4,6-pirimidinadiol; 2-isopropil-5-metil-4,6-pirimidinadiol; 2-ciclopentil-5-metil-4,6-pirimidinadiol; éster terc-butílico de ácido [3-(2-ciclopropil-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-propil]-carbámico y éster terc-butílico de ácido [4-(2-ciclopropil-4,6-dihidroxipirimidin-5-il)-butil]-carbámico.

25

En otra forma de realización, el presente invento se refiere a los siguientes compuestos intermedios de síntesis de fórmula IV: 4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-fluoropirimidina; 4,5,6-tricloro-2-ciclopropilpirimidina; 4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-pirimidinil-metil-éter; 4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-etilpirimidina; 4,6-dicloro-2-(2-metilciclopropil)pirimidina; 4,6-dicloro-5-metil-2-(2-metilciclopropil)pirimidina; 4,6-dicloro-2-(ciclopropilmetil)-5-metilpirimidina; 4,6-dicloro-2-ciclobutil-5-metilpirimidina; 4,6-dicloro-2-isopropil-

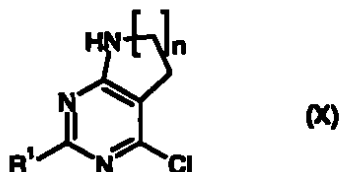
30

35

5-metilpirimidina y 4,6-dicloro-2-ciclopentil-5-metilpirimidina.

En otra realización, el presente invento se refiere al siguiente compuesto intermedio de síntesis de fórmula I-A: 6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-5-nitro-4-pirimidinamina.

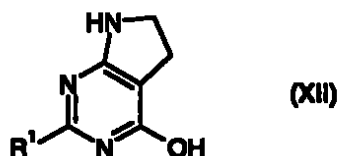
En otra realización, el presente invento se refiere a los compuestos intermedios de síntesis de fórmula X



en los que n es 1-6 y R¹ es cicloalquilo.

Preferiblemente, los compuestos intermedios de síntesis de fórmula X se seleccionan entre el conjunto que consta de: 4-cloro-2-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidina y 4-cloro-2-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b]azepina.

En otra realización, el presente invento se refiere a los compuestos intermedios de síntesis de fórmula XII



en los que R¹ es cicloalquilo.

Preferiblemente, el compuesto intermedio de síntesis de fórmula XII es 2-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-ol.

4
38

Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en una diversidad de indicaciones farmacéuticas.

5 Por ejemplo, los compuestos de acuerdo con el invento son útiles para el tratamiento de trastornos respiratorios en conexión con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

10 Estos compuestos se pueden usar también para tratar síntomas relacionados con trastornos tales como bronquitis crónica, enfisema, tos, ya sea vinculada directamente con la COPD o no, y también fibrosis cística, fibrosis pulmonar, el síndrome de angustia respiratoria de adultos, rinitis y asma.

15 Los compuestos preferidos tienen una actividad antagonista contra el receptor muscarínico m3 humano en concentraciones que varían desde 100 nM hasta casi 1 nM e incorporan actividad como agentes inhibidores
20 selectivos de la fosfodiesterasa IV (PDE IV) a unas concentraciones que varían desde 2,5 µM hasta casi 50 nM. Estos compuestos reconocen también a los receptores m1, m2, m4 y m5 con una selectividad variable para subtipos de receptores.

25 Se ha probado que los compuestos preferidos antagonizan la contracción inducida por carbacol de la tráquea de un cobaya *in vitro*.

Además los compuestos de acuerdo con el invento se
30 pueden usar en el tratamiento de los siguientes síntomas que están relacionados con PDE IV o M₃:

Relacionados con PDE IV

Entre las PDEs, la PDE IV es muy selectiva para
35 CAMP. Se han identificado cuatro subtipos de PDE IV humanos, con distinta distribución tisular y celular. Se pone de manifiesto que la PDE IVA está distribuida ubicuamente. La PDE IVB es expresada en el corazón, el cerebro, los músculos del esqueleto y los pulmones. La

39

PDE IVC es abundante en un tejido neuronal pero está ausente de células inmunitarias e inflamatorias. La PDE IVD es abundante en células inmunitarias e inflamatorias. Efectos funcionales, tales como los asociados con secreción de ácidos gástricos, relajación del miometrio, relajación bronquial y diuresis en el riñón, han sido atribuidos al efecto de la inhibición de PDE IV. Esto proporciona argumentos en favor del interés de dicho enfoque para tratar trastornos del GI (tracto gastrointestinal), disfunción renal, trastornos respiratorios e inflamatorios.

Además, la PDE IV puede tener también importancia biológica y relevancia terapéutica en indicaciones terapéuticas del sistema nervioso central (SNC) tales como depresión y demencia. La hipótesis consiste en que una disponibilidad acrecentada de cAMP, producida por inhibición de la PDE IV, estimula el aumento en la función de noradrenalina producida por agentes antidepresivos clásicos tales como imipramina al nivel post-sináptico (Wachtel H., Pharmacopsychiatry (1990), 23, 27-32). Se ha mostrado también que la denbufilina aumenta la cantidad de cAMP en tajadas corticales, indicando un potencial en el tratamiento del deterioro cognitivo (Nicholson C.D., Psychopharmacology (1990), 101, 147-159).

Además, la enzima PDE IV puede ser también una diana potencial para una terapia contra el cáncer, debido a su efecto inhibitor sobre el crecimiento de células tumorales (Drees M., Zimmermann R., Eisenbrand G., Cancer Res. (1993), 53, 3058-3061), y la inhibición de la PDE IV puede ser beneficiosa en el trasplante de tejidos (Pinsky D., Oz M., Morris S., J. Clin. Invest. (1993), 92, 2994-3002) y para enfermedades cardiovasculares, que incluyen aterosclerosis e hipertensión (Demouliou-Mason C., Exp. Opin. Ther. Patents (1994), 4, 813-823).

Relacionados con M₃

Trastornos del tracto urinario inferior:

X
40

El sistema nervioso parasimpático es la inervación excitatoria principal para el músculo liso detrusor de la vejiga urinaria. La acetilcolina, liberada desde nervios colinérgicos post-gangliónicos, activa a los

5 receptores muscarínicos post-junturales en el detrusor lo que causa una contracción de la vejiga que está coordinada con una relajación de la salida y conduce a la evacuación de orina (De Groat W.C., Booth A.M., Yoshimura N., En: "Nervous control of the urogenital

10 system" [Control nervioso del sistema urogenital], Maggi, C.A. (Coordinador de edición), Harwood Academic Publishers, Amsterdam, (1993), 227-290). Ambos receptores muscarínicos m2 y m3 son expresados en el músculo liso del detrusor de la vejiga (Hegde S.S.,

15 Eglen R.M., Life Science (1999), 64, 419-428). Los receptores m3 muscarínicos desempeñan un cometido clave en la mediación del efecto contráctil de la acetilcolina (ACh) pero los receptores m2 pueden contribuir también a la micción aunque oponiéndose al

20 efecto relajador del tono simpático adrenérgico. Pueden estar implicados también los receptores muscarínicos facilitadores m1 pre-junturales.

Un envejecimiento, una inflamación o agentes irritantes y un trauma neurológico pueden dar como

25 resultado una actividad aumentada aferente y eferente de los nervios y que una vejiga hiperactiva se convierta en una causa directora de perturbación e inquietud, presentando algunos síntomas tales como urgencia y apremio así como micción frecuente e

30 incontinencia.

Por lo tanto, los agentes antagonistas de M₃ muscarínicos no selectivos tienen utilidad en el tratamiento de trastornos de la vejiga, que incluyen incontinencia urinaria apremiante y mixta, polaquiuria,

35 vejiga neurógena o inestable, hiperreflexia y cistitis crónica (Gillberg P.G., Sundquist S., Nilvebrant L., Eur. J. Pharmacol. (1998), 349, 285-292; Schwantes U., Topfmeler P., International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics (1999), 37, 209-218;

41

Andersson K.E. y colaboradores, En: "Incontinence. 1st International Consultation on Incontinence [Incontinencia. 1ª Consulta Internacional sobre Incontinencia] - 28 de junio - 1 de julio de 1998 - Monaco", Abrams P., Khouri S., Wein A., Les Editions Vingt et Un, Paris, (1999), 447-486).

Trastornos gastrointestinales:

La contractilidad del músculo liso del tracto gastrointestinal se encuentra bajo el control del tono parasimpático y de acetilcolina (ACh). La contracción del músculo liso intestinal es dependiente principalmente de una activación de receptores m3 muscarínicos aunque la estimulación de receptores muscarínicos m2 puede presentar sinergismo con respuestas mediadas por m3 (Sawyer G.W., Ehler F.J., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1998), 284, 269-277).

La secreción gástrica está también bajo el control del sistema nervioso parasimpático. Un efecto secretagogo de la ACh depende de la activación de receptores m3 post-junturales mientras que receptores m1 situados en los nervios post-gangliónicos del plexo mientérico tienen un cometido facilitador sobre la actividad del nervio parasimpático.

Por lo tanto, los agentes antagonistas de receptores muscarínicos m3 y m1 son potencialmente útiles para tratar trastornos gastrointestinales asociados con una hipermotilidad intestinal tales como el síndrome de intestino irritable, colitis espástica y diverticulosis (Wallis R.M., Napier C.M., Life Science (1999), 64, 395-401) y con el fin de reducir la secreción de ácidos, la motilidad gástrica, ayudar a la curación de úlceras pépticas y tratar una enfermedad de reflujo gastroesofágico y el síndrome erosivo relacionado con el estrés (Rademaker J.W., Hunt R.H., Scand. J. Gastroenterol. (1990), 25, 19-26; Coruzzi G., Adami M., Bertaccini G., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. (1989), 302, 232-241).

42

SNC - Trastornos cognitivos

La liberación de acetilcolina a partir de nervios colinérgicos centrales se encuentra bajo el control autoinhibidor mediante autorreceptores m2 ó m4.

- 5 Por lo tanto, los antagonistas M₂ ó M₄ pueden reducir los niveles de ACh liberada y pueden ofrecer un enfoque potencial para el tratamiento de trastornos cognitivos relacionados causalmente con un deterioro o un déficit de neuronas colinérgicas corticales, tal como en una demencia senil y en la enfermedad de Alzheimer (Doods H.N., Quinrion R., Mihm G., Life Science (1993), 52, 497-503).

SNC - Trastornos locomotores

- 15 El cuerpo estriado negro (nigrostriatum) tiene muchos más receptores m4 que cualquier otro tejido (Santiago M.P., Potter L.T., Brain Res. (2001), 894, 12-20). Estos receptores ejercen un control inhibitor sobre la estimulación locomotriz mediada por receptores de dopamina (D1) (Gomez J., Zhang L., Kostenis E., Felder C., Bymaster F., Brodtkin J., Shannon H., Xia B., Deng C., Wess J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA. (1999), 96, 10483-10488).

- 25 Por lo tanto, los agentes 'antagonistas muscarínicos M₄ activos centralmente pueden tener el potencial de tratar trastornos de Parkinson y discinesia, que se cree que se relacionan causalmente con un deterioro de las neuronas dopaminérgicas en el cuerpo estriado negro (Salamone J.D., Carlson B.B., Correa M., Wisniecki A., Nisenbaum E., Nisenbaum L., Felder C., En: "Society for Neuroscience 30th Annual Meeting New Orleans, Nov 2000" [Sociedad de ciencia neurológica 30 Congreso anual de Nueva Orleans, Noviembre del 2000], Mayorga y colaboradores, (1999), Resúmen 278.5; Mayorga A.J., Cousins M.S., Trevitt J.T., Conlan A., Gianutsos G., Salamone J.D., Eur. J. Pharmacol. (1999), 364, 7-11).

SNC - Trastornos de alimentación

La activación de los receptores m3 muscarínicos situados en el hipotálamo lateral contribuyen al comportamiento de alimentación (Yamada M. y colaboradores, Nature (2001), 410, 207-212).

5 Por lo tanto, los agentes antagonistas M₃ pueden ofrecer nuevas perspectivas terapéuticas para el tratamiento de la obesidad, la bulimia y el síndrome metabólico.

10 SNC - Trastornos del sueño

La activación de receptores m1 y m3 en el tegmento pontino mediodorsal da como resultado un señalado aumento en el sueño paradójico indicando que los agentes antagonistas M₃ activos centralmente pueden ser
15 útiles para tratar trastornos del sueño (Imeri L., Bianchi S., Angeli P., Mancina M., Brain Res. (1994), 636, 68-72; Sakai, K., Onoe H., Eur. J. Neurosci. (1997), 9, 415-23).

20 Trastornos cardiovasculares

El ritmo cardíaco está bajo el tono parasimpático a través de receptores m2 muscarínicos en el nodo del SA (área simpática).

Por lo tanto, los agentes antagonistas de
25 receptores m₂ tienen valor potencial en el tratamiento de urgencia de un infarto de miocardio agudo, en el que la influencia autonómica dominante sobre el corazón se efectúa a través del nervio vago, causando una bradicardia sinusoidal o nodal (Van Zwieten P.A., Doods
30 H.N., Cardiovascular Drugs and Therapy (1995), 9, 159-167).

Por lo tanto el presente invento se refiere a un compuesto de fórmula I o a una de sus sales
35 farmacéuticamente aceptables para su uso como medicamento.

En un aspecto adicional, el presente invento se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la

L
X 44

producción de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos relacionados con la PDE IV y/o con M_3 , tal como se ha mencionado anteriormente.

En particular, el presente invento se refiere al
5 uso de un compuesto de fórmula I o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de una COPD o de síntomas relacionados con trastornos tales como
10 bronquitis crónica, enfisema, tos, fibrosis cística, fibrosis pulmonar, síndrome de angustia respiratoria de adultos, rinitis y asma.

45

El presente invento se refiere también a un método para tratar una COPD o síntomas relacionados con trastornos tales como bronquitis crónica, enfisema, tos, fibrosis cística, fibrosis pulmonar, síndrome de angustia respiratoria de adultos, rinitis y asma en un mamífero que necesita de dicho tratamiento, que comprende administrar a un paciente por lo menos un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 El término "tratamiento", como se usa en el presente contexto, incluye el tratamiento curativo y el tratamiento profiláctico. Por tratamiento "curativo" se entiende la eficacia para tratar un episodio sintomático corriente de un trastorno o una condición.
- 15 Por tratamiento "profiláctico" se entiende la prevención de la aparición o la recurrencia de un trastorno o una condición.

- Para tratar enfermedades, los compuestos de fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en una dosificación diaria efectiva y administrar en la forma de una composición farmacéutica.
- 20

- Por lo tanto, otra realización del presente invento se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25

- Para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con el invento, uno o más de los compuestos de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se mezclan íntimamente con un diluyente o vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas farmacéuticas convencionales que sean conocidas para un practicante profesional experto.
- 30
- 35

Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de acuerdo con el invento se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral o parenteral, a saber intravenosa, intramuscular, subcutánea o por

X/46

inhalación (por vía oral o intranasal). En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se administran por inhalación.

5 Las composiciones farmacéuticas apropiadas para su administración por vía oral pueden ser sólidas o líquidas y, por ejemplo, pueden estar en la forma de tabletas, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes, aerosoles, polvos para inhalación y similares. Se prefieren las composiciones
10 farmacéuticas que son apropiadas para la administración por inhalación.

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para finalidades ilustrativas.

15

A menos que se especifique otra cosa distinta en los Ejemplos, la caracterización de los compuestos se realizó de acuerdo con los siguientes métodos:

Los espectros de NMR [resonancia magnética
20 nuclear] se registran en un espectrómetro de NMR con Transformada de Fourier BRUKER AC 250 acoplado con un ordenador Aspect 3000 y una cabeza de sonda doble de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ de 5 mm o un espectrómetro BRUKER DRX 400 FT NMR acoplado con un ordenador SG Indigo2 y una cabeza de
25 sonda triple de $^1\text{H}/^{13}\text{C}/^{15}\text{N}$ con geometría inversa de 5 mm. El compuesto es estudiado en una solución en DMSO- d_6 (ó CDCl_3) a una temperatura de la sonda de 313 K y a concentraciones que fluctúan entre 2 y 20 mg/ml. El instrumento es enclavado en la señal para deuterio de
30 DMSO- d_6 (ó CDCl_3). Los desplazamientos químicos se dan en ppm a partir de TMS (tetrametil-silano) tomado como patrón interno.

Las mediciones por espectrometría de masas en el modo LC/MS se realizan de la siguiente manera:

35

Condiciones de HPLC

Los análisis se realizan usando un sistema de HPLC (cromatografía de líquido a alta presión) WATERS Alliance HPLC System montado con una columna INERTSIL ODS 3-, DP 5 μm , de 250 x 4,6 mm.

47

El gradiente va desde 100 % del disolvente A (acetonitrilo, agua, TFA (10/90/0,1, v/v/v)) hasta 100 % del disolvente B (acetonitrilo, agua, TFA (90/10/0,1, v/v/v)) en 7 min con un mantenimiento con 100 % de B durante 4 min. El caudal se ajusta a 2,5 ml/min y se usa una separación de 1/10 justamente delante de la fuente de API. La cromatografía se lleva a cabo a 30°C.

Condiciones de MS

Las muestras se disuelven en una mezcla de acetonitrilo y agua, 70/30, v/v a la concentración de aproximadamente 250 µg/ml. Los espectros de API (+ ó -) se realizan usando un espectrómetro de masas con trampa de iones LCQ de FINNIGAN (San José, CA, EE.UU.). La fuente de APCI funciona a 450°C y el calentador capilar funciona a 160°C. La fuente de ESI funciona a 3,5 kV y el calentador capilar funciona a 210°C.

Las mediciones por espectrometría de masas (MS) en el modo EI/DIP se realizan de la siguiente manera: las muestras se vaporizan calentando la sonda desde 50°C a 250°C en 5 min. Los espectros de EI (de Electron Impact = Impacto de Electrones) se registran usando un espectrómetro de masas con cuádrupolo en tándem de TSQ 700 de FINNIGAN (San José, CA, EE.UU.). La temperatura de la fuente se ajusta a 150°C.

La rotación específica se registra en un polarímetro MC241 o MC341 de Perkin-Elmer. El ángulo de rotación se registra a 25°C en soluciones al 1 % en MeOH. Para algunas moléculas, el disolvente es CH₂Cl₂ o DMSO, debido a los problemas de solubilidad.

El contenido en agua se determina usando un valorador de Karl Fischer microcoulométrico de Metrohm.

Las separaciones por cromatografía preparativa se realizan en presencia de gel de sílice 60 de Merck, tamaño de partículas 15-40 µm, referencia 1.15111.9025 usando columnas de compresión axial (con un diámetro interno (d.i.) de 80 mm) del tipo Jobin Yvon modificado en nuestros laboratorios, con unos caudales comprendidos entre 70 y 150 ml/min. La cantidad de gel

48

de sílice y las mezclas de disolventes son como se describen en procesos individuales.

Las separaciones por cromatografía quiral preparativa se realizan en una columna DAICEL Chiralpak AD 20 μ m, 100*500 mm usando un instrumento construido en nuestros laboratorios con diversas mezclas de alcoholes inferiores y alcanos lineales, ramificados o cíclicos de C5 a C8 a $\pm$ 350 ml/min. Las mezclas de disolventes son como se han descrito en procesos individuales.

Los puntos de fusión se determinan en un fusionómetro Büchi 535 ó 545 del tipo de Tottoli, y no están corregidos, o por la temperatura de comienzo en un calorímetro de barrido diferencial Perkin Elmer DSC 7.

A menos que se especifique otra cosa distinta en los Ejemplos, los compuestos se obtienen en la forma neutra.

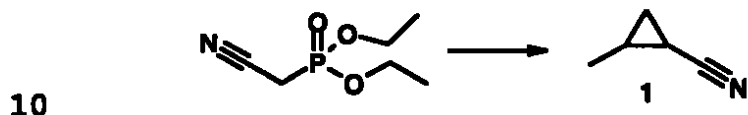
En las Tablas, la información estereoquímica está contenida en las tres columnas encabezadas por "datos de configuración". La segunda columna indica si un compuesto no tiene un centro estereógeno (AQUIRAL), es un isómero de configuración o enantiómero puro (PURO), un racemato (RAC) o es una mezcla de dos o más estereoisómeros, posiblemente en proporciones desiguales (MIXT). La primera columna contiene la asignación estereoquímica para cada centro reconocido, siguiendo la numeración IUPAC usada en la columna precedente. Un número a solas indica la existencia de ambas configuraciones en ese centro. Un número seguido por "R" o "S" indica la configuración absoluta conocida en ese centro. Un número seguido por "\$" indica la existencia de solamente una configuración absoluta pero desconocida en ese centro. La letra (A, B, C, D) situada en frente es una manera de distinguir los diversos isómeros de configuración, enantiómeros o racematos de la misma estructura. La tercera columna precisa la isomería cis o trans.

10/49

En las tablas, los puntos de fusión son determinados en la mayor parte de los casos por el comienzo de la curva de DSC. Cuando se da un punto de fusión visual (fusionómetro) el valor está entre paréntesis.

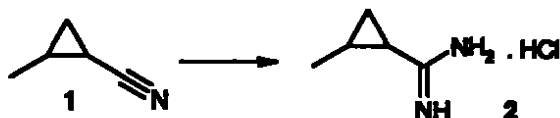
EJEMPLO 1: Síntesis de amidinas de fórmula VII.

1.1 Síntesis de 2-metilciclopropanocarbonitrilo 1.



A una suspensión de hidruro de sodio (11 g, 0,28 mol, al 60 % en un aceite, lavada dos veces con n-hexano) en tetrahidrofurano (150 ml) se le añade cianometilfosfonato de dietilo (45,5 g, 0,25 mol) durante 0,5 h, a la temperatura ambiente. La mezcla se agita durante 0,25 h. Se añade gota a gota a la temperatura ambiente óxido de propileno (16,3 g, 0,28 mol) y la solución se agita durante 1 h y luego se calienta a reflujo durante 4 h. La mezcla se enfría y se añade cloruro de amonio (115 g). El disolvente se destila, el residuo se vierte sobre hielo, triturado y se extrae tres veces con dietil-éter. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran (a la presión atmosférica) y el residuo final se destila bajo presión reducida (75°C, 70 mm de Hg) para proporcionar 2-metilciclopropanocarbonitrilo 1 puro (7,5 g, 33 %) como un aceite.

1.2 Síntesis de hidroccloruro de 2-metilciclopropanocarbonitrilo 2.

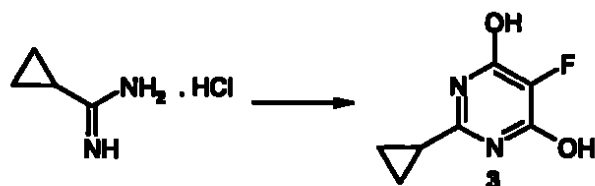


Se hace pasar ácido clorhídrico (cloruro de hidrógeno) gaseoso a través de una solución de 2-metilciclopropanocarbonitrilo 1 (7,5 g, 92 mmol) en

etanol (8,5 ml) a 0°C hasta que se hayan absorbido 7 g. La mezcla resultante se mantiene en el frigorífico durante 48 h. Luego se añade etanol (150 ml) y se hace pasar amoníaco gaseoso a través de la solución a -5°C durante 4 h. El disolvente se evapora en vacío. Se añade ácido clorhídrico en dietil-éter (solución 3 N, 3 ml) y la solución se concentra y se seca en vacío para proporcionar hidrocloreuro de 2-metilciclopropanocarboximidamida 2 (6,15 g, 50 %) como una pasta que se usa sin purificación adicional.

EJEMPLO 2: Síntesis de derivados de 4,6-pirimidinadiol de fórmula VI.

2.1 Síntesis de 2-ciclopropil-5-fluoro-4,6-pirimidinadiol 3.



Se disuelve sodio (646 mg, 28 mmol) en metanol (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añade en una sola porción hidrocloreuro de ciclopropanocarboximidamida (3,40 g, 28 mmol). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 0,25 h y luego se filtra a través de hyflocel. El material filtrado se concentra en vacío. Esta base libre se añade a una solución de sodio (1,29 g, 56 mmol) en metanol (50 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, a la temperatura ambiente. Se añade fluoromalonato de dietilo (5 g, 28 mmol) y la mezcla se agita a 60°C durante 5 h. El disolvente se evapora y el material sólido amarillento que se ha obtenido se disuelve en 60 ml de agua. El pH se ajusta a 6 con una solución 5 N de HCl y el precipitado de color blanco que se ha formado, se filtra y se seca. Se obtiene 2-ciclopropil-5-fluoro-4,6-pirimidinadiol 3 (3,6 g, 76 %) como un

polvo de color blanco y se usa en la siguiente operación sin purificación adicional.

^1H NMR (250 MHz, DMSO): 0,95 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 12,1 (bs, 2H).

5

Los compuestos descritos en la Tabla 1 se pueden sintetizar de una manera análoga.

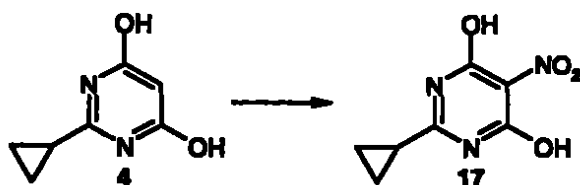
13
52

Tabla 1

4	2-ciclopropil-4,6-pirimidinadiol	Patent Geigy 1966, NL6513321
5	2-ciclopropil-5-metil-4,6-pirimidinadiol	MS (M ⁺): 166
6	5-cloro-2-ciclopropil-4,6-pirimidinadiol	MS (M ⁺): 187/189
7	2-ciclopropil-5-metoxi-4,6-pirimidinadiol	MS (M ⁺): 182
8	2-ciclopropil-5-etil-4,6-pirimidinadiol	MS (M ⁺): 180
9	2-(2-metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiol	¹ H NMR (250 MHz, DMSO): 0,83 (m, 1H), 1,11 (d, 3H), 1,18 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 5,03 (s, 1H)
10	5-metil-2-(2-metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiol	MS (MH ⁺): 181
11	2-(ciclopropilmetil)-5-metil-4,6-pirimidinadiol	MS (MH ⁺): 181
12	2-ciclobutil-5-metil-4,6-pirimidinadiol	MS (M ⁺): 180
13	2-isopropil-5-metil-4,6-pirimidinadiol	MS (MH ⁺): 169
14	2-ciclopentil-5-metil-4,6-pirimidinadiol	MS (M ⁺): 194
15	Éster terc-butílico de ácido [3-(2-ciclopropil-4,6-dihidroxi-pirimidin-5-il)-propil]-carbámico	MS (MH ⁺): 310
16	Éster terc-butílico de ácido [4-(2-ciclopropil-4,6-dihidroxi-pirimidin-5-il)-butil]-carbámico	MS (MH ⁺): 324

2.2 Síntesis de 2-ciclopropil-5-nitro-4,6-pirimidinadiol 17.

53



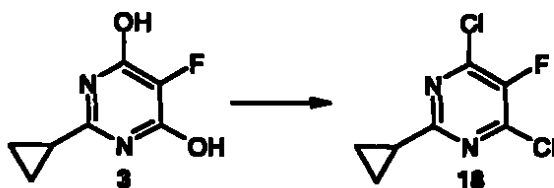
Se añade ácido acético glacial (90 ml) al ácido nítrico fumante (40 ml) a 0°C. La solución se calienta a 30°C y se añade en porciones 2-ciclopropil-4,6-pirimidinadiol 4 (35 g, 0,25 mol). La temperatura se mantiene entre 30 y 40°C. Después de 1 h, la mezcla se vierte sobre hielo triturado y se filtra. El material filtrado se concentra hasta 50 ml en vacío. Se añade metanol y el precipitado se filtra y se seca. Se obtiene 2-ciclopropil-5-nitro-4,6-pirimidinadiol 17 puro (39,8 g, 81 %) y se usa en la siguiente operación sin purificación adicional.

MS (M⁺·): 197.

EJEMPLO 3: Síntesis de derivados de 4,6-dicloropirimidina de fórmula IV.

3.1 Síntesis de

4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-fluoropirimidina 18:



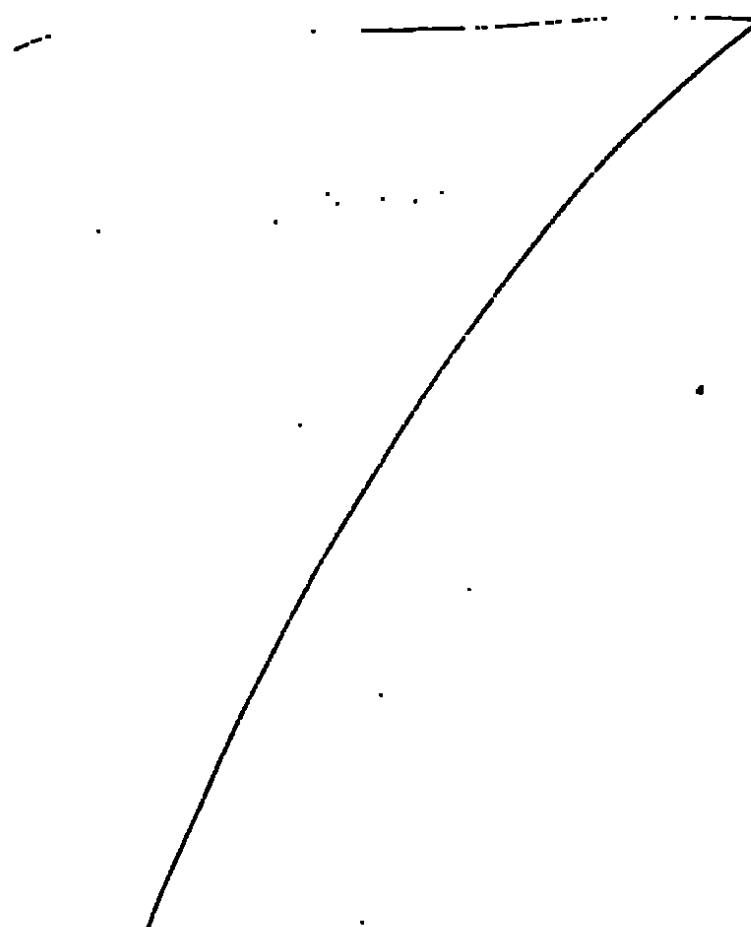
Se suspende 2-ciclopropil-5-fluoro-4,6-pirimidinadiol 3 (3,51 g, 21 mmol) en oxocloruro de fósforo (15 ml). Se añade gota a gota a la suspensión a 0°C una mezcla de N,N-dietilanolina (3,08 g, 21 mmol) y oxocloruro de fósforo (15 ml). La mezcla resultante se agita a 110°C durante 2 h, y luego se enfría a la temperatura ambiente. La solución de color pardo se vierte sobre hielo triturado y se extrae cinco veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan tres veces con una solución 1 N de HCl, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para

54

proporcionar 4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-fluoropirimidina 18 como un aceite de color anaranjado (4,80 g, 100 %) que se usa en la siguiente operación sin purificación adicional.

5 MS (M^+): 205/207/209.

Los compuestos descritos en la Tabla 2 se pueden sintetizar de una manera análoga.



755

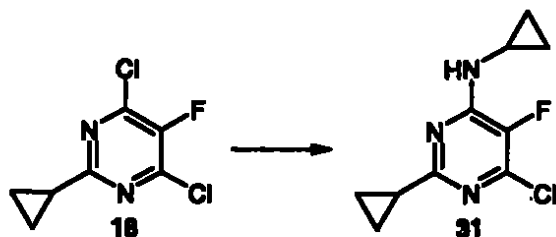
Tabla 2

19	4,6-dicloro-2-ciclopropilpirimidina	MS (M ⁺): 189/191/193
20	4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-metilpirimidina	MS (M ⁺): 202/204/206
21	4,5,6-tricloro-2-ciclopropilpirimidina	MS (M ⁺): 222/224/226
22	4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-pirimidinil-metil-éter	MS (M ⁺): 218/220/222
23	4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-etilpirimidina	¹ H NMR (250 MHz, CDCl ₃): 1,12 (m, 4H), 1,20 (t, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,85 (q, 2H)
24	4,6-dicloro-2-(2-metilciclopropil)-pirimidina	p.eb. = 85°C/1 mm de Hg
25	4,6-dicloro-5-metil-2-(2-metilciclopropil)-pirimidina	MS (M ⁺): 216/218/220
26	4,6-dicloro-2-(ciclopropilmetil)-5-metilpirimidina	MS (MH ⁺): 217/219/221
27	4,6-dicloro-2-ciclobutil-5-metilpirimidina	MS (MH ⁺): 216/218/220
28	4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-nitropirimidina	MS (M ⁺): 233/235/237
29	4,6-dicloro-2-isopropil-5-metilpirimidina	MS (M ⁺): 204/206/208
30	4,6-dicloro-2-ciclopentil-5-metilpirimidina	MS (M ⁺): 230/232/234

EJEMPLO 4: Síntesis de compuestos de fórmulas II y II-A.

5 4.1 Síntesis de 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-fluoro-4-pirimidinamina 31.

56



Se añade ciclopropilamina (11,4 g, 0,200 mol) a 4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-fluoropirimidina 18 (4,80 g, 23 mmol) y la solución se agita a la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluye con dietiléter, se lava dos veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-fluoro-4-pirimidinamina 31 como un aceite de color amarillo (4,99 g, 95 %), que se utiliza en la siguiente operación sin purificación adicional.

MS (M^+): 227/229.

Los compuestos descritos en la Tabla 3 se pueden sintetizar de una manera análoga.

57

Tabla 3

32	6-cloro-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 210/212
33	6-cloro-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 223/225
34	5,6-dicloro-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 244/246/248
35	6-cloro-N,2-diciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 240/242
36	6-cloro-N,2-diciclopropil-5-etil-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 238/240
37	N-[6-cloro-2-(2-trans-metilciclopropil)-4-pirimidinil]-N-ciclopropilamina (i)	MS (MH ⁺): 224/226
38	N-[6-cloro-2-(2-trans-metilciclopropil)-4-pirimidinil]-N-ciclopropilamina	MS (MH ⁺): 224/226 [α] _D ²⁵ = +87,28 (c=1, CH ₂ Cl ₂)
39	N-[6-cloro-2-(2-trans-metilciclopropil)-4-pirimidinil]-N-ciclopropilamina	MS (MH ⁺): 224/226 [α] _D ²⁵ = -83,80 (c=1, CH ₂ Cl ₂)
40	6-cloro-N-ciclopropil-5-metil-2-(2-trans-metilciclopropil)-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 238/240
41	6-cloro-N-ciclopropil-5-metil-2-(2-cis-metilciclopropil)-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 238/240
42	N-[6-cloro-2-(ciclopropilmetil)-5-metil-4-pirimidinil]-N-ciclopropilamina	MS (MH ⁺): 238/240
43	6-cloro-2-ciclobutil-N-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 237/239
44	6-cloro-N,2-diciclopropil-5-nitro-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 255/257
45	6-cloro-N-ciclobutil-2-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 238/240

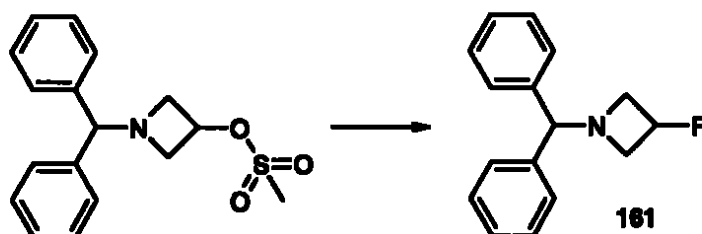
12/58

46	6-cloro-N-ciclopropil-2-isopropil-5-metil-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 226/228
47	6-cloro-2-ciclopentil-N-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 252/254
158	6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-N-(2-metilciclopropil)-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 238/240
159	6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 238/240
160	6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-N-(2-fenilciclopropil)-4-pirimidinamina	MS (MH ⁺): 300/302

(i) El compuesto 37 se resolvió en sus enantiómeros 38 (primer material eluido) y 39 (segundo material eluido) por cromatografía sobre un soporte 5 quiral (Daicel Chiralpak AD, mezcla de isopropanol y n-hexano 1/99, 20°C).

4.2 Síntesis de 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-fluoroazetidin-1-il)-pirimidina 163.

10 4.2.1 Síntesis de 1-benzhidril-3-fluoroazetidina 161.



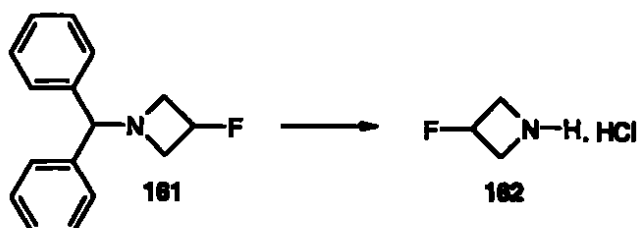
Una solución de fluoruro de N-tetrabutilamonio 15 (solución 1 M en THF, 32 ml, 32 mmol) se añade gota a gota a una solución de éster de 1-benzhidril-azetidin-3-ilo con ácido metanosulfónico (10,75 g, 32 mmol) en acetonitrilo (250 ml). La solución se lleva a reflujo durante 30 horas y luego se concentra en vacío. La 20 mezcla se diluye con diclorometano y se lava dos veces

659

con agua. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar 10,5 g de una mezcla bruta que se purifica por cromatografía en columna (con una mezcla de diclorometano y hexano 3/1) para proporcionar 1-benzhidril-3-fluoroazetidina 161 pura (4,3 g, 55 %).

MS (MH⁺): 242.

4.2.2 Síntesis de hidrocloreuro de 3-fluoroazetidina 162.

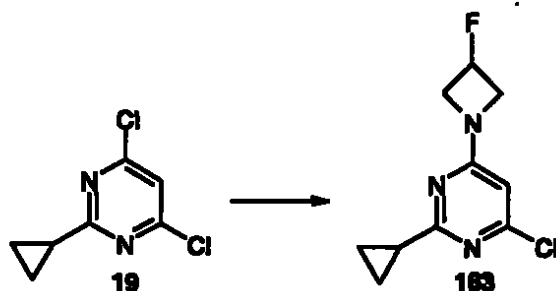


Paladio sobre sulfato de bario (al 5 %, 1,5 g) se suspende en metanol (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añade 1-benzhidril-3-fluoroazetidina 161 (4,3 g, 18 mmol) conjuntamente con agua (0,6 ml), metanol (80 ml) y una solución de ácido clorhídrico 3 N en metanol (16 ml). La mezcla se pone bajo una presión de hidrógeno de 50 psi y se calienta a 55°C durante 3 días. El catalizador se filtra y el material filtrado se concentra en vacío. La mezcla se diluye con agua y se lava tres veces con hexano. Las capas acuosas combinadas se concentran en vacío para proporcionar hidrocloreuro de 3-fluoroazetidina 162 (2,1 g, 99 %) que se usa en la siguiente operación sin purificación adicional.

MS (MH⁺): 76.

4.2.3 Síntesis de 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-fluoroazetidín-1-il)-pirimidina 163.

1060



Una mezcla de 4,6-dicloro-2-ciclopropilpirimidina 19 (1,05 g, 5,5 mmol), hidrocloreuro de 3-fluoroazetidina 162 (0,68 g, 6 mmol) y carbonato de potasio (2,48 g, 18 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (10 ml) se calienta a 65°C durante 2 horas. La mezcla se enfría, se concentra en vacío, se diluye con diclorometano y se lava tres veces con agua. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-fluoro-azetidin-1-il)-pirimidina 163 (1,16 g, 92 %) como un aceite de color amarillo que se usa en la siguiente operación sin purificación adicional.

MS (MH⁺): 228/230.

Los compuestos descritos en la Tabla 4 se pueden sintetizar de acuerdo con este método.

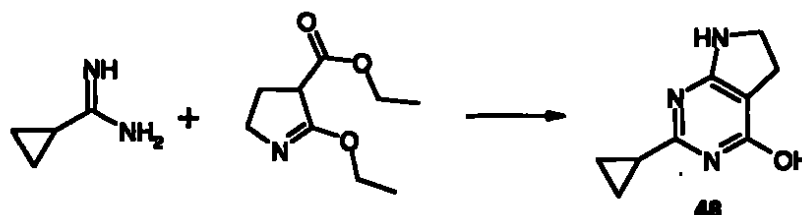
Tabla 4:

24
661

	NOMBRE SEGÚN IUPAC	MS (LC-MS)
164	4-(1-azetidínil)-6-cloro-2-ciclopropil-5-metilpirimidina	224/226
165	4-(1-azetidínil)-6-cloro-2-ciclopropilpirimidina	210/212
166	4-cloro-2-ciclopropil-5-metil-6-(3-metil-1-azetidínil)pirimidina	238/240
167	4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-metil-1-azetidínil)pirimidina	224/226
168	4-cloro-2-ciclopropil-6-(3,3-dimetil-1-azetidínil)-5-metilpirimidina	252/254
169	1-(6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinil)-3-azetidínol	240/242
170	4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-fluoro-1-azetidínil)-5-metilpirimidina	242/244
171	4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-metoxi-1-azetidínil)-5-metilpirimidina	254/256

EJEMPLO 5: Síntesis de 4-hidroxipirimidinas de fórmula XII

- 5 5.1 Síntesis de 2-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol 48.



- 10 Se disuelve sodio (0,417 g, 18,1 mmol) en metanol (65 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añade en una porción hidrocloruro de ciclopropanocarboximidamida (2,19 g, 18,1 mmol). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 0,25 h y luego se filtra a través de hyflocel. El material filtrado se concentra en vacío hasta 30 ml. Esta base libre se añade a una solución de sodio (0,834 g, 36,2 mmol) en metanol (130 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno, a la temperatura
- 15

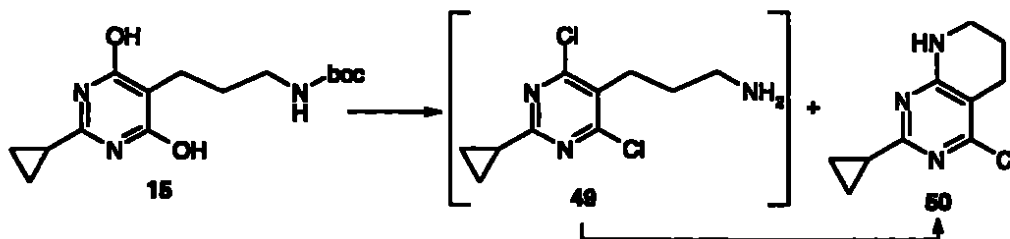
62

ambiente. Se añade éster etílico de ácido 2-etoxi-4,5-dihidro-3H-pirrol-3-carboxílico (3,4 g, 18,1 mmol) en metanol y la mezcla se agita a 60°C durante una noche. Después de haber enfriado, el disolvente se evapora, y el material sólido obtenido se disuelve en agua. El pH se ajusta a 5 con una solución 5 N de HCl y el precipitado de color blanco formado se filtra y se seca. Se obtiene 2-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-ol 48 (1,88 g, 59 %) como un polvo de color blanco y se usa en la siguiente operación sin purificación adicional.

MS (MH⁺): 178.

EJEMPLO 6: Síntesis de 4-cloropirimidinas de fórmula X.

6.1 Síntesis de 4-cloro-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidina 50.



El éster terc-butílico de ácido [3-(2-ciclopropil-4,6-dihidroxi-pirimidin-5-il)-propil]-carbámico 15 (1,4 g, 4,5 mmol) se suspende en oxicloruro de fósforo (10 ml). Se añade gota a gota a la suspensión a la temperatura ambiente una mezcla de N,N-dietil-anilina (0,744 g, 5 mmol) y oxicloruro de fósforo (10 ml). La mezcla resultante se agita a 100°C durante una noche. La solución se vierte sobre hielo triturado y se extrae dos veces con diclorometano. La capa acuosa se alcaliniza usando una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio (pH 8), se extrae dos veces con diclorometano, se vuelve a acidificar usando HCl 5 N (pH 3) y se extrae de nuevo con diclorometano. Las capas acuosas combinadas se alcalinizan (a pH 10) y el precipitado de color blanco formado se filtra y se

10 63

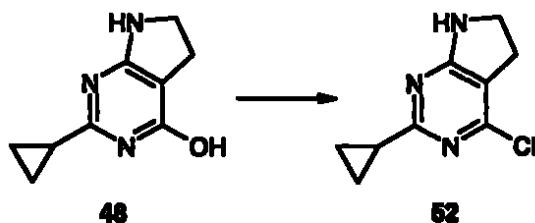
seca. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar una mezcla de 4-cloro-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidina 50 y de 3-(4,6-dicloro-2-ciclopropil-pirimidin-5-il)propilamina no ciclizada 49. Esta mezcla se disuelve en 1-metoxi-2-propanol y se calienta a 140°C durante 5 h. Después de haber enfriado, la solución se diluye con diclorometano y se lava con agua (2 veces) y con una solución (1 N) de ácido clorhídrico. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío. La mezcla bruta resultante se purifica por cromatografía en placas preparativas de gel de sílice (mezcla de diclorometano, etanol y amoníaco 97/3/0,3) para proporcionar un material sólido, que se combina con el precipitado primeramente formado. La 4-cloro-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidina pura 50 se obtiene como un material sólido de color anaranjado (209 mg, 20 %).

MS (MH⁺): 210/212.

La 4-cloro-2-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b]azepina 51 se puede sintetizar de una manera análoga.

MS (MH⁺): 224/226

6.2 Síntesis de 4-cloro-2-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidina 52.



30

Se suspende 2-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-ol 48 (0,5 g, 2,8 mmol) en oxicloruro de fósforo (0,7 ml). Una mezcla de N,N-dietilanilina (0,46 g, 3,1 mmol) y oxicloruro de

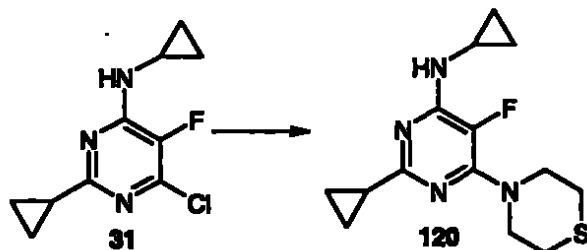
35

fósforo (0,7 ml) se añade gota a gota a la suspensión a la temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita a 120°C durante 3 h. La solución se vierte sobre hielo triturado y se extrae dos veces con diclorometano. La
5 capa acuosa se alcaliniza (pH 10) y se extrae cuatro veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío. La mezcla bruta (370 mg, 68 %, pureza 91 %) se usa en la siguiente operación sin purificación
10 adicional, debido a la inestabilidad del compuesto.

MS (MH⁺): 196/198

EJEMPLO 7: Síntesis de compuestos de fórmula I.

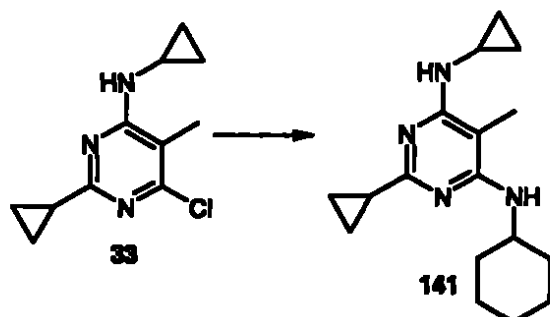
7.1 Síntesis de N,2-diciclopropil-5-fluoro-6-(4-
15 tiomorfolinil)-4-pirimidinamina 120.



Una mezcla de tiomorfolina (2,27 g, 22 mmol) y de 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-fluoro-4-pirimidinamina 31 (1 g, 4,4 mmol) se agita a 110°C durante 18 horas.
20 Después de haber enfriado, la solución de color pardo se diluye con diclorometano, se lava dos veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo alto vacío para proporcionar un
25 aceite de color pardo. El aceite bruto se purifica por cromatografía en columna (con una mezcla de hexano y acetato de etilo: 80/20) para dar N,2-diciclopropil-5-fluoro-6-(4-tiomorfolinil)-4-pirimidinamina 120 (915 mg, 71 %) como un material sólido de color
30 amarillento.

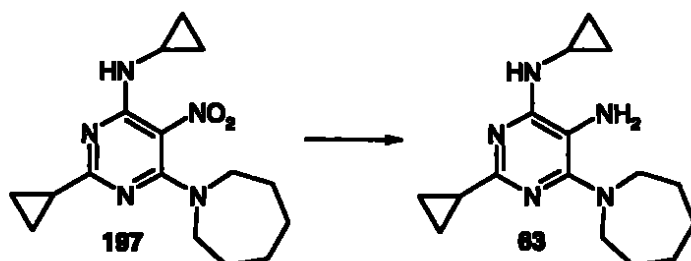
7.2 Síntesis de N⁴-ciclohexil-N⁶,2-diciclopropil-5-metil-4,6-pirimidinadiamina 141.

65



Una mezcla de ciclohexilamina (1,78 g, 18 mmol) y 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina 33 (0,70 g, 3 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (2 ml) se agita a 125°C durante 120 horas. Después de haber enfriado, la solución de color pardo se diluye con diclorometano, se lava dos veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo alto vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite bruto se purifica por cromatografía en columna (con una mezcla de diclorometano y metanol: 97,3/2,7) para dar N⁴-ciclohexil-N⁶,2-diciclopropil-5-metil-4,6-pirimidinadiazina pura 141 (0,150 g, 17 %).

7.3 Síntesis de 6-(1-azepanil)-N⁴,2-diciclopropil-4,5-pirimidinadiazina 63.



20

La 6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-5-nitro-4-pirimidinamina 197 se sintetizó tal como se ha descrito en 7.1 usando 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-nitro-4-pirimidinamina 44 y azepano como materiales de partida.

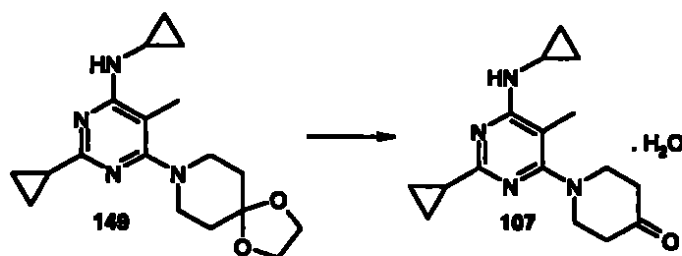
MS (MH⁺): 318.

66

A una suspensión de 6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-5-nitro-4-pirimidinamina 197 (0,5 g, 16 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) y agua (35 ml) se le añaden hidrosulfito de sodio (2,19 g, 13 mmol) y amoníaco (solución al 25 %, 1,2 ml). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 10 h, luego se diluye con acetato de etilo y se lava tres veces con agua. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar un aceite de color amarillo. El aceite bruto se purifica por cromatografía en columna (con una mezcla de diclorometano, etanol y amoníaco: 95/5/0,5) para dar 6-(1-azepanil)-N⁴,2-diciclopropil-4,5-pirimidinadiazina pura 63 (137 mg, 30 %) como un material sólido rojizo.

15

7.4 Síntesis de hidrato de 1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)-5-metil-4-pirimidinil]-4-piperidinona 107.



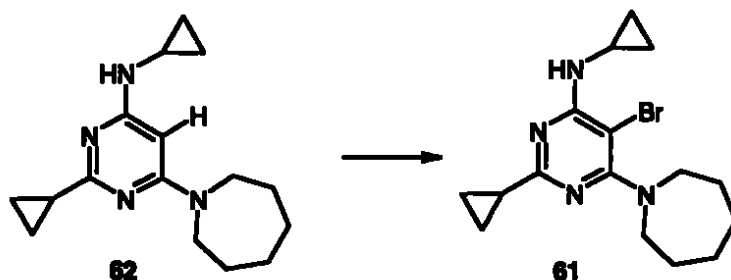
20

Una solución de HCl 1 N (15 ml) se añade a una solución de N,2-diciclopropil-6-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-5-metil-4-pirimidinamina 149 (285 mg, 0,86 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 18 h, luego se diluye con diclorometano y se lava tres veces con bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar una pasta de color blanco. El compuesto se seca bajo vacío para dar hidrato de 1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)-5-metil-4-pirimidinil]-4-piperidinona puro 107 (160 mg, 61 %) como una pasta de color blanco.

30

67

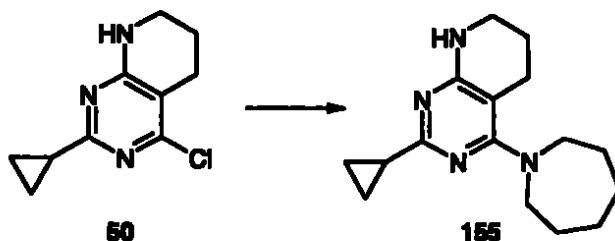
7.5 Síntesis de 6-azepan-1-il-5-bromo-N,2-diciclopropilpirimidin-4-amina 61.



5

Se añade N-bromosuccinimida (0,39 g, 2,2 mmol) a una solución de 6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina 62 (0,5 g, 1,84 mmol) en cloroformo (2 ml). La mezcla se agita a 60°C durante una noche y luego se enfría, se diluye con diclorometano y se lava dos veces con agua. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío. La mezcla bruta se purifica por cromatografía en columna (con una mezcla de diclorometano y etanol: 97/3) para dar 6-azepan-1-il-5-bromo-N,2-diciclopropilpirimidin-4-amina pura 61 (134 mg, 21 %) como una pasta de color parduzco.

7.6 Síntesis de 4-azepan-1-il-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidina 155.



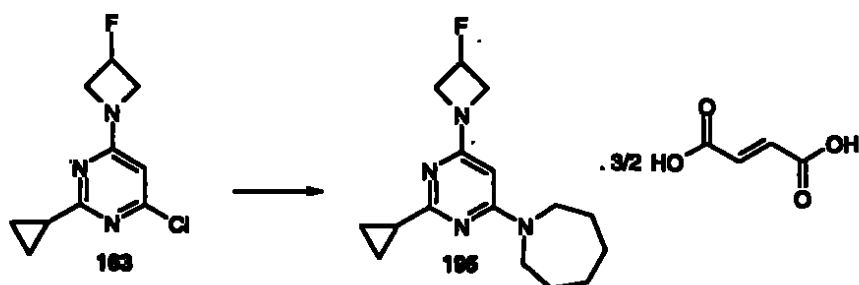
Una mezcla de azepano (18,2 ml, 142 mmol) y de 4-cloro-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidina 50 (0,851 g, 4,06 mmol) se agita durante cuatro días a 110°C. Después de haber enfriado, la solución de color pardo se diluye con diclorometano y se lava dos veces con agua. Las capas orgánicas

30

16
68

combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo alto vacío para proporcionar un aceite de color pardo. El aceite bruto se purifica por cromatografía en columna (con una mezcla de diclorometano, etanol y amoníaco: 90/10/1) para dar 4-azepan-1-il-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidropirido[2,3-d]pirimidina pura 155 como un material sólido de color pardo.

10 7.7 Síntesis de 1-[2-ciclopropil-6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-pirimidin-4-il]azepano fumarato (3:2) 195.



15 Una mezcla de hexametenimina (2,87 g, 29 mmol) y de 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-pirimidina 163 (1,1 g, 4,8 mmol) en 1-metoxi-2-propanol (2 ml) se agita a 110°C durante 6 horas. Después de haber enfriado, la solución se diluye con
20 diclorometano, y se lava dos veces con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo alto vacío para proporcionar un aceite de color pardo (2,15 g). El aceite bruto se purifica
25 por cromatografía en columna (con una mezcla de diclorometano y metanol 99,5/0,5) para dar 1-[2-ciclopropil-6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-pirimidin-4-il]azepano puro (1 g, 72 %).

MS (MH⁺): 291.

30

Una solución de ácido fumárico (0,6 g) en isopropanol (4 ml) se añade a una solución de 1-[2-ciclopropil-6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-pirimidin-4-il]azepano en diisopropil-éter (10 ml). La mezcla se

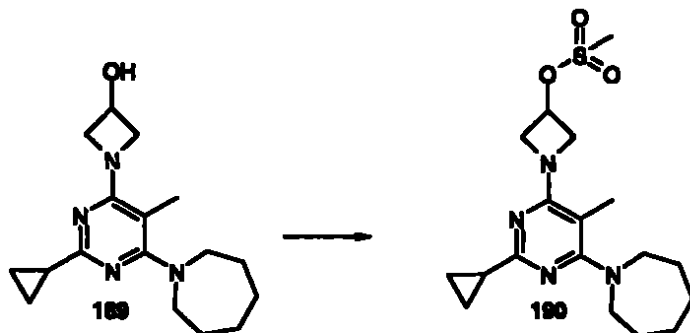
10
69

tritadura, luego se filtra, se recristaliza a partir de diisopropil-éter y se seca en vacío para proporcionar 1-[2-ciclopropil-6-(3-fluoro-azetidín-1-il)-pirimidín-4-il]azepano fumarato (3:2) puro 195 (1,2 g, 58 %).

5 MS (MH⁺): 291.

7.8 Síntesis del éster 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metil-pirimidín-4-il)-azetidín-3-ílico de ácido metanosulfónico 190.

10



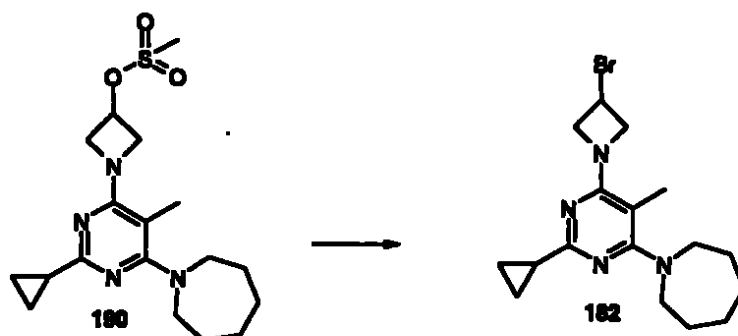
Una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,63 ml, 7,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se añade
15 gota a gota a una solución de 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metil-pirimidín-4-il)-azetidín-3-ol 189 (1,90 g, 6,3 mmol) y trietilamina (1,74 ml, 13 mmol) en diclorometano (90 ml) a 0°C. La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C y durante 1 hora a la temperatura
20 ambiente. Se añade agua (40 ml) y la mezcla se extrae tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar el éster 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metil-pirimidín-4-il)-
25 azetidín-3-ílico de ácido metanosulfónico puro 190 (2,66 g, 100 %).

MS (MH⁺): 381.

7.9 Síntesis de 1-[6-(3-bromo-azetidín-1-il)-2-ciclopropil-5-metil-pirimidín-4-il]-azepano 182.

30

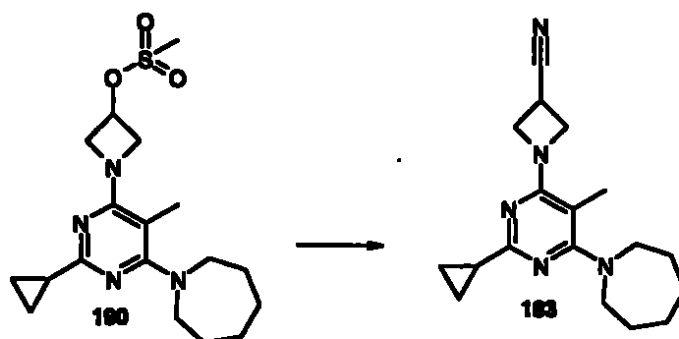
70



Una mezcla del éster 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metil-pirimidin-4-il)-azetidín-3-ílico de
 5 ácido metanosulfónico 190 (0,4 g, 1 mmol) y de bromuro de sodio (0,103 g, 1 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se calienta a 100°C durante 6 días. La mezcla se enfría luego y se concentra en vacío. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava dos veces con agua.
 10 Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar 0,4 g de una mezcla bruta, que se purifica por cromatografía en columna (con una mezcla de diclorometano y metanol 98/2). Se obtiene 1-[6-(3-bromo-azetidín-1-il)-2-ciclopropil-5-metil-pirimidin-4-il]-azepano 182 (0,11 g, 30 %).

MS (MH⁺): 365/367.

7.10 Síntesis de 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metil-pirimidin-4-il)-azetidina-3-carbonitrilo
 20 183.



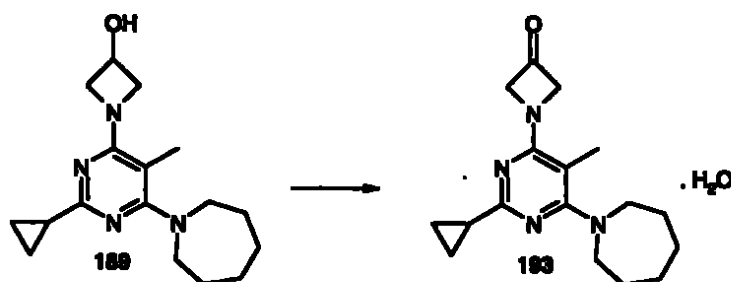
25 Una mezcla del éster 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metil-pirimidin-4-il)-azetidín-3-ílico de ácido metanosulfónico 190 (0,3 g, 0,8 mmol) y de

27

cianuro de sodio (0,047 g, 1,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se calienta a 120°C durante 24 horas. La mezcla se enfría luego y se concentra en vacío. La mezcla se diluye con diclorometano y se lava dos veces con agua. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar 0,4 g de una mezcla bruta, que se purifica por cromatografía en columna (con una mezcla de diclorometano y etanol 98/2). Se obtienen 0,10 g (60 %) de 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metil-pirimidin-4-il)azetidina-3-carbonitrilo 183.

MS (MH⁺): 312.

7.11 Síntesis de 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metil-pirimidin-4-il)-azetidina-3-ona 193.



Una solución de un complejo de trióxido de azufre y piridina (1,4 g, 8,8 mmol) en DMSO (3,5 ml) se añade gota a gota a una solución de 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metil-pirimidin-4-il)-azetidina-3-ol 189 (0,3 g, 0,7 mmol) y de trietilamina (1 ml) en DMSO (7 ml). La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte sobre hielo, se diluye con acetato de etilo y se lava dos veces con agua. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar 0,4 g (96 %) de hidrato de 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metil-pirimidin-4-il)-azetidina-3-ona puro 193.

MS (MH⁺): 319.

Los compuestos descritos en la Tabla 5 se pueden sintetizar de acuerdo con uno de estos métodos.

Tabla 5

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfap
53	1 HCl		aquir al		N,2-diciclopropil-6-(1,3-tiazolidin-3-il)-4-pirimidinamina	(262)	181,3	
54	1 HCl		aquir al		N-ciclopropil-2-isopropil-6-(1,3-tiazolidin-3-il)-4-pirimidinamina	(264)	204,4	
55	1 maleato		aquir al		6-(1-azepanil)-2-ciclobutil-N-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	301		
56	1 maleato		aquir al		6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	287		
57	3/2 fumarato		aquir al		6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	287	149,9	
58	1 maleato		aquir al		6-(1-azepanil)-N-ciclobutil-2-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	301		
59	1 maleato		aquir al		6-(1-azepanil)-5-cloro-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina	307	85,2	
60	1 maleato		aquir al		6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-5-fluorq-4-pirimidinamina	291	111,2	
61			aquir al		6-azepan-1-il-5-bromo-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina	351/353		
62			aquir al		6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina	273	124,6	
63			aquir al		6-(1-azepanil)-N ⁴ ,2-diciclopropil-4,5-pirimidinadamina	288	(76,9)	

72

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfap
64	1 maleato		aquir al		6-(1-azepanil)-N-ciclopropil-2-isopropil- 5-metil-4-pirimidinamina	289		
65	1 maleato	A-1,2	rac	trans	6-(1-azepanil)-N-ciclopropil-5-metil-2- (2-metilciclopropil)-4-pirimidinamina	301		
66	1 maleato	B-1,2	rac	cis	6-(1-azepanil)-N-ciclopropil-5-metil-2- (2-metilciclopropil)-4-pirimidinamina	301		
67		B- 1\$,2\$	puro	trans	6-(1-azepanil)-N-ciclopropil-5-metil-2- (2-metilciclopropil)-4-pirimidinamina	301		-58,79
68		A- 1\$,2\$	puro	trans	6-(1-azepanil)-N-ciclopropil-5-metil-2- (2-metilciclopropil)-4-pirimidinamina	301		+57,65
69	1 maleato		aquir al		6-(1-azepanil)-N-ciclopropil-2- (ciclopropilmetil)-5-metil-4- pirimidinamina	301		
70		A-1,2	rac	trans	6-(1-azepanil)-5-cloro-N-ciclopropil-2- (2-metilciclopropil)-4-pirimidinamina	321		
71		A-1,2	rac	trans	6-(1-azepanil)-N-ciclopropil-2-(2- metilciclopropil)-4-pirimidinamina	287		
72	0,2 iPrOH, 1 maleato		aquir al		6-(1-azocanil)-N,2-diciclopropil-5-metil- 4-pirimidinamina	301		
73		A-1,2	rac	trans	6-(1-azocanil)-N-ciclopropil-2-(2- metilciclopropil)-4-pirimidinamina	301	108,5	

[Handwritten signature]

74

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfa _D
74		3,5	mixto		N,2-diciclopropil-6-(3,5-dimetil-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina	301	91,2	
75	1 maleato		aquir al		N,2-diciclopropil-6-[4-(2-metoxifenil)-1-piperidinil]-5-metil-4-pirimidinamina	379	123,6	
76	1 iPrOH, 1 maleato		aquir al		{1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)-5-metil-4-pirimidinil]-4-piperidinil} (difetil)metanol	455	86,1	
77			aquir al		N,2-diciclopropil-5-metil-6-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-4-pirimidinamina	341	(86,4)	
78	1 maleato		aquir al		N,2-diciclopropil-6-(4,4-difluoro-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina	309	121,9	
79			aquir al		N,2-diciclopropil-6-(4,4-dimetil-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina	301		
80	1 HCl		aquir al		N,2-diciclopropil-6-(4,4-dimetil-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina	301		
81			aquir al		1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)-5-metil-4-pirimidinil]-4-piperidinacarboxamida	316	230,6	
82	1 maleato		aquir al		6-(4-bencil-1-piperidinil)-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	363	132,1	

75

75

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ ·)	DSC °C (p.f.)	alfap
83			aquir al		Ácido 1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)-5-metil-4-pirimidinil]-4-piperidinacarboxílico	317	219,6	
84			aquir al		1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)-5-metil-4-pirimidinil]-4-fenil-4-piperidinacarbonitrilo	374	145,3	
85	1 maleato		aquir al		1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)-5-metil-4-pirimidinil]-4-piperidinacarboxilato de etilo	345	118,9	
86			aquir al		N,2-diciclopropil-6-(4-etil-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina	301		
87	1 HCl		aquir al		N,2-diciclopropil-6-(4-etil-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina	301		
88			aquir al		N,2-diciclopropil-6-(4-etil-4-metil-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina	315		
89	1 HCl		aquir al		N,2-diciclopropil-6-(4-etil-4-metil-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina	315		
90			aquir al		1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)-5-metil-4-pirimidinil]-4-piperidinol	289	150,0	
91			aquir al		1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)-5-metil-4-pirimidinil]-4-fenil-4-piperidinol	365		

76

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfap
92			aquir al		1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)- 5-fluoro-4-pirimidinil]-4-fenil-4- piperidinol	369		
93			aquir al		{1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)- 5-metil-4-pirimidinil]-4- piperidinil}metanol	303	113,9	
94	1 maleato		aquir al		N,2-diciclopropil-5-etil-6-(4-metil-1- piperidinil)-4-pirimidinamina	301		
95	1 maleato		aquir al		N,2-diciclopropil-5-metil-6-(4-metil-1- piperidinil)-4-pirimidinamina	287	97,9	
96			aquir al		N,2-diciclopropil-5-fluoro-6-(4-metil-1- piperidinil)-4-pirimidinamina	291		
97		A-1,2	rac	trans	N-ciclopropil-5-metil-2-(2- metilciclopropil)-6-(4-metil-1- piperidinil)-4-pirimidinamina	301	91,3	
98	1 maleato	B-1,2	rac	cis	N-ciclopropil-5-metil-2-(2- metilciclopropil)-6-(4-metil-1- piperidinil)-4-pirimidinamina	301		
99		A- 1\$,2\$	puro	trans	N-ciclopropil-5-metil-2-(2- metilciclopropil)-6-(4-metil-1- piperidinil)-4-pirimidinamina	301		61,65

76

77

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfap
100		B- 1S,2S	puro	trans	N-ciclopropil-5-metil-2-(2-metilciclopropil)-6-(4-metil-1-piperidinil)-4-pirimidinamina	301		-63,51
101		A-1,2	rac	trans	N-ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-6-(4-metil-1-piperidinil)-4-pirimidinamina	287	120,3	
102	1 HCl	A-1,2	rac	trans	N-ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-6-(4-metil-1-piperidinil)-4-pirimidinamina	287	148,1	
103	1 maleato	A-1,2	rac	trans	N-ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-6-(4-metil-1-piperidinil)-4-pirimidinamina	287	132,1	
104		A- 1S,2S	puro	trans	N-ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-6-(4-metil-1-piperidinil)-4-pirimidinamina	287		65,61
105		B- 1S,2S	puro	trans	N-ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-6-(4-metil-1-piperidinil)-4-pirimidinamina	287		-70,6
106	1 HCl		aquir al		N,2-diciclopropil-5-metil-6-(4-metilen-1-piperidinil)-4-pirimidinamina	285		
107	1 H ₂ O		aquir al		1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)-5-metil-4-pirimidinil]-4-piperidinona	305		
108			aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-N ⁶ ,5-dimetil-N ⁶ -[2-(2-tienil)etil]-4,6-pirimidinadiazina	329		
109	1 maleato		aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-5-metil-N ⁶ -[2-(2-tienil)etil]-4,6-pirimidinadiazina	315	129,1	
110	1 maleato		aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-N ⁶ -(2-furilmetil)-N ⁶ ,5-dimetil-4,6-pirimidinadiazina	299		

77

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ ·)	DSC °C (p.f.)	alfap
111	1 maleato		aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-5-metil-N ⁶ -(2- tienilmetil)-4,6-pirimidinadiazina	301	151,9	
112	1 maleato		aquir al		N,2-diciclopropil-6-(3,6-dihidro-1(2H)- piridinil)-5-metil-4-pirimidinamina	271	118,9	
113		A-1,2	rac	trans	N-ciclopropil-6-(3,6-dihidro-1(2H)- piridinil)-2-(2-metilciclopropil)-4- pirimidinamina	271	107,4	
114	1 HCl	A-1,2	rac	trans	N-ciclopropil-6-(3,6-dihidro-1(2H)- piridinil)-2-(2-metilciclopropil)-4- pirimidinamina	271		
115	1 maleato		aquir al		6-(3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N,2- diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	299		
116	1 maleato		aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-5-metil-N ⁶ -(4- piridinilmetil)-4,6-pirimidinadiazina	296	165,3	
117	2 maleato	A-1,2	rac	trans	N ⁴ -ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-N ⁶ - (4-piridinilmetil)-4,6-pirimidinadiazina	296		
118	1 maleato		aquir al		N,2-diciclopropil-5-etil-6-(4- tiomorfolinil)-4-pirimidinamina (1:1)	305	99,5	
119	1 HCl		aquir al		N,2-diciclopropil-5-metil-6-(4- tiomorfolinil)-4-pirimidinamina	(290)	224,4	
120			aquir al		N,2-diciclopropil-5-fluoro-6-(4- tiomorfolinil)-4-pirimidinamina	295	(87)	

79

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfap
121			aquir al		N,2-diciclopropil-6-(4-tiomorfolinil)-4- pirimidinamina	(276)		
122			aquir al		N,2-diciclopropil-5-metoxi-6-(4- tiomorfolinil)-4-pirimidinamina	307		
123	1 maleato		aquir al		N-ciclopropil-2-isopropil-5-metil-6-(4- tiomorfolinil)-4-pirimidinamina	293	89,64	
124	1 HCl	A- 1\$,2\$	puro	trans	N-ciclopropil-5-metil-2-(2- metilciclopropil)-6-(4-tiomorfolinil)-4- pirimidinamina	(304)		+48,7
125	1 HCl	B- 1\$,2\$	puro	trans	N-ciclopropil-5-metil-2-(2- metilciclopropil)-6-(4-tiomorfolinil)-4- pirimidinamina	(304)		-52,0
126	1 HCl	A- 1\$,2\$	puro	trans	N-ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-6- (4-tiomorfolinil)-4-pirimidinamina	(290)		+66,9
127	1 HCl	B- 1\$,2\$	puro	trans	N-ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-6- (4-tiomorfolinil)-4-pirimidinamina	(290)		-68,6
128	1 maleato		aquir al		N ⁴ -bencil-N ⁶ ,2-diciclopropil-5-metil-4,6- pirimidinadiazina	295		
129	1 maleato		aquir al		N ⁴ -bencil-N ⁶ ,2-diciclopropil-N ⁴ ,5- dimetil-4,6-pirimidinadiazina	309	74,5	
130	1 HBr	A-1,2	rac	trans	N ⁴ -bencil-N ⁶ -ciclopropil-2-(2- metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiazina	(294)		

[Handwritten signature]

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfap
131	1 maleato		aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-5-metil-N ⁶ -[2- (metilsulfanil)bencil]-4,6- pirimidinadiazina	341	132,7	
132	1 maleato		aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-N ⁶ -(2,6- difluorobencil)-5-metil-4,6- pirimidinadiazina	331	162,7	
133	1 maleato		aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-N ⁶ -(2-fluorobencil)-5- metil-4,6-pirimidinadiazina	313	141,9	
134	1 HCl	A-1,2	rac	trans	N ⁴ -ciclopropil-N ⁶ -metil-2-(2- metilciclopropil)-N ⁶ -(2-nitrobencil)-4,6- pirimidinadiazina	354		
135	1 maleato		aquir al		N ⁴ -[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-N ⁶ ,2- diciclopropil-5-metil-4,6- pirimidinadiazina	431	170,8	
136	1 maleato		aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-N ⁶ -(3,5- difluorobencil)-5-metil-4,6- pirimidinadiazina	331	184,9	
137	1 maleato		aquir al		N ⁴ -cicloheptil-N ⁶ ,2-diciclopropil-5- metil-4,6-pirimidinadiazina	301	136,1	
138	1 maleato	A-1,2	rac	trans	N ⁴ -cicloheptil-N ⁶ -ciclopropil-2-(2- metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiazina	301		
139	1 maleato		aquir al		N ⁴ -ciclohexil-N ⁶ ,2-diciclopropil-N ⁴ ,5- dimetil-4,6-pirimidinadiazina	301	(136- 137)	

[Handwritten signature]

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfap
140	1 maleato		aquir al		5-cloro-N ⁴ -ciclohexil-N ⁶ ,2-diciclopropil-4,6-pirimidinadiazina	307/309	62,9	
141	1 maleato		aquir al		N ⁴ -ciclohexil-N ⁶ ,2-diciclopropil-5-metil-4,6-pirimidinadiazina	287	159,7	
142	1 maleato	A-1,2	rac	trans	N ⁴ -ciclohexil-N ⁶ -ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiazina	287	174,3	
143		A-1,2	puro	trans	N ⁴ -ciclohexil-N ⁶ -ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiazina	287		65,25
144		B-1,2	puro	trans	N ⁴ -ciclohexil-N ⁶ -ciclopropil-2-(2-metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiazina	287		-54,4
145	1 maleato		mixto	cis & trans	N ⁴ ,2-diciclopropil-5-metil-N ⁶ -(4-metilciclohexil)-4,6-pirimidinadiazina	301	166,0	
146		A	puro	cis o trans	N ⁴ ,2-diciclopropil-5-metil-N ⁶ -(4-metilciclohexil)-4,6-pirimidinadiazina	301		
147			aquir al		1-[2-ciclopropil-6-(ciclopropilamino)-5-metilpirimidin-4-il]azepan-2-ona	301		
148	1 maleato		aquir al		N,2-diciclopropil-6-(3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinil)-5-metil-4-pirimidinamina	321	196,0	
149			aquir al		N,2-diciclopropil-6-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-5-metil-4-pirimidinamina	331	111,0	
150	1 maleato		aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-N ⁶ -(2,2-difeniletíl)-5-metil-4,6-pirimidinadiazina	385	157,4	

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfa _D
151	1 maleato	1,5	mixto		N,2-diciclopropil-5-metil-6-(1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]oct-6-il)-4-pirimidinamina	341		
152	1 maleato	A- 4a,8a	rac	trans	N,2-diciclopropil-5-metil-6-octahidro-2(1H)-isoquinolinil-4-pirimidinamina	327		
153	1 HCl		aquir al		6-(8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	327		
154	1 maleato		aquir al		6-(1-azepanil)-2-ciclopentil-N-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	315		
155			aquir al		4-azepan-1-il-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidina	273		
156			aquir al		4-azepan-1-il-2-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-b]azepina	287		
157			aquir al		4-azepan-1-il-2-ciclopropil-6,7-dihidro-pirrolo[2,3-d]pirimidina			
172	1 fumarato	1R,2R & 1S,2S	rac	trans	6-(1-azepanil)-2-ciclopropil-5-metil-N-(2-metilciclopropil)-4-pirimidinamina	301	138,0	
173	1 maleato	1,2	rac	trans	{1-[6-(ciclopropilamino)-2-(2-metilciclopropil)-4-pirimidinil]-4-piperidinil}metanol	303	127,6	
174	1,5 fumarato		aquir al		6-(1-azepanil)-2-ciclopropil-5-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-pirimidinamina	301		

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfap
175	1 maleato		aquir al		N,2-diciclopropil-5-metil-6-(1- piperidinil)-4-pirimidinamina	273	110,1	
176	1 maleato		aquir al		6-(3-azabicciclo[3.2.2]non-3-il)-N,2- diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina	313		
177	1 fumarato	2	rac		N,2-diciclopropil-5-metil-6-(2-metil-1- piperidinil)-4-pirimidinamina	287	186,3	
178			aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-N ⁶ -(4-fluorobencil)- 5-metil-4,6-pirimidinadiazina	313		
179			aquir al		N ⁴ ,2-diciclopropil-5-metil-N ⁶ -(2- metilbencil)-4,6-pirimidinadiazina	309		
180			aquir al		N,2-diciclopropil-5-metil-6-(1- pirrolidinil)-4-pirimidinamina	259		
181	1 fumarato	1R,2S & 1S,2R	rac	trans	6-(1-azepanil)-2-ciclopropil-5-metil-N- (2-fenilciclopropil)-4-pirimidinamina	363	156,2	
182			aquir al		1-[6-(3-bromoazetidín-1-il)-2- ciclopropil-5-metilpirimidín-4-il]azepano	365/367	88,0	
183			aquir al		1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5- metilpirimidín-4-il)azetidina-3- carbonitrilo	312		
184	1 maleato		aquir al		1-(6-azetidín-1-il-2-ciclopropil-5- metilpirimidín-4-il)azepano	287	102,6	

[Handwritten signature]

	Sal/ solvato	Datos de configuración	Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfap
185		aquir al	1-[2-ciclopropil-5-metil-6-(3-metilazetidin-1-il)pirimidin-4-il]azepano	301		
186	1,5 fumarato	aquir al	1-[2-ciclopropil-5-metil-6-(3-metilazetidin-1-il)pirimidin-4-il]azepano	301	96,5	
187	2 fumarato	aquir al	1-[2-ciclopropil-5-metil-6-(3-metilazetidin-1-il)pirimidin-4-il]azepano	301	102,2	
188		aquir al	1-[2-ciclopropil-6-(3,3-dimetilazetidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il]azepano	315		
189	1 maleato	aquir al	1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-ol	303	137,7	
190		aquir al	Metanosulfonato de 1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-ilo	381	100,4	
191	1 fumarato	aquir al	1-[2-ciclopropil-6-(3-metilazetidin-1-il)pirimidin-4-il]azepano	287	159,1	
192		aquir al	1-(6-azetidin-1-il-2-ciclopropilpirimidin-4-il)azepano	273	77,5	
193	1 H ₂ O	aquir al	1-(6-azepan-1-il-2-ciclopropil-5-metilpirimidin-4-il)azetidin-3-ona	319		
194		aquir al	1-[2-ciclopropil-6-(3-fluoroazetidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il]azepano	305		
195	1,5 fumarato	aquir al	1-[2-ciclopropil-6-(3-fluoroazetidin-1-il)pirimidin-4-il]azepano	291	129,9	

85

85

	Sal/ solvato	Datos de configuración			Base libre NOMBRE SEGÚN IUPAC	MH ⁺ (M ⁺ .)	DSC °C (p.f.)	alfap
196	1 maleato		aquir al		1-[2-ciclopropil-6-(3-metoxiazetidin-1-il)-5-metilpirimidin-4-il]azepano	317		

86

~~86~~ 86

El compuesto 97 se resolvió en sus enantiómeros por cromatografía sobre un soporte quirál (Chiralpak AD Daicel, mezcla de isopropanol, isohexano y dietilamina 5/95/0,1 (v/v), 30°C) para dar el compuesto 99 (primer material eluido) y el compuesto 100 (segundo material eluido).

El compuesto 65 se resolvió en sus enantiómeros por cromatografía sobre un soporte quirál (Chiralpak AD Daicel, mezcla de isopropanol, isohexano y dietilamina 5/95/0,1, 30°C) para dar el compuesto 67 (segundo material eluido) y el compuesto 68 (primer material eluido).

El compuesto 142 se resolvió en sus enantiómeros por cromatografía sobre un soporte quirál (Chiralpak AD Daicel, mezcla de isopropanol, isohexano y dietilamina 3/97/0,1, 30°C) para dar el compuesto 143 (primer material eluido) y el compuesto 144 (segundo material eluido).

El compuesto 101 se resolvió en sus enantiómeros por cromatografía sobre un soporte quirál (Chiralpak AD Daicel, mezcla de isopropanol y hexano 4/96, 30°C) para dar el compuesto 104 (primer material eluido) y el compuesto 105 (segundo material eluido).

87

EJEMPLO 8: Afinidad para receptores muscarínicos humanos.

Células de ovario de hámster chino (Chinese Hamster Ovarian = CHO) que expresaban los receptores m1, m2, m3, m4 y m5 recombinantes humanos se cultivaron en un medio F12 de Ham suplementado con 100 UI/ml [unidades internacionales por ml] de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, 400 µg/ml de geneticina y 5 % de suero bovino fetal. Los cultivos celulares se mantuvieron dentro de una incubadora humidificada a 37°C y con 5 % de CO₂.

Células CHO confluyentes que expresaban los receptores muscarínicos m1, m2, m3, m4 y m5 humanos se cosecharon y volvieron a suspender en una solución salina tamponada con fosfato sin calcio ni magnesio. La suspensión celular se centrifugó a 1.500 x g durante 3 min (a 4°C). El sedimento celular se homogeneizó en un tampón de Tris-HCl de 15 mM (de pH 7,5) que contenía 2 mM de MgCl₂, 0,3 mM de EDTA y 1 mM de EGTA. La fracción de membrana bruta se recogió por dos operaciones consecutivas de centrifugación a 40.000 x g durante 25 min (a 4°C). El sedimento final se volvió a suspender a una concentración de proteína que fluctuaba entre 2 y 6 mg/ml en un tampón de Tris-HCl de 7,5 mM (de pH 7,5) que contenía 12,5 mM de MgCl₂, 0,3 mM de EDTA, 1 mM de EGTA y 250 mM de sacarosa y se almacenó en nitrógeno líquido.

Los ensayos de fijación se realizaron de acuerdo con el proceso descrito en: Buckley N.J., Bonner T.I., Buckley C.M., Brann M.R., Mol. Pharmacol. (1989), 35, 469-476, pero con ligeras modificaciones.

Dicho de modo breve, de 25 a 50 µg de proteínas de membrana se incubaron a la temperatura ambiente en 1 ml de un tampón de Tris-HCl de 50 mM (de pH 7,4) que contenía 2 mM de MgCl₂, 0,1 nM de [³H]-NMS (N-metil-escopolamina, 85 Ci/mmol, procedente de Apbiotech, Reino Unido) y concentraciones crecientes del compuesto de ensayo disuelto en DMSO (concentración final 1 %). La fijación no específica se midió en la presencia de 1

Y 88

µM de atropina. Después de una incubación durante 60 min (para m2) o durante 120 min (para m3), los ensayos se detuvieron por rápida filtración en vacío de las muestras a través de filtros de fibra de vidrio (Filtermat A, Wallac, Bélgica) previamente empapados en poli(etilen-imina) al 0,3 % durante al menos 2 h. Las muestras se enjuagaron adicionalmente con 8 ml de un tampón de Tris-HCl de 50 mM (de pH 7,4) enfriado por hielo. La radiactividad atrapada sobre el filtro se contó en un contador Betaplate (Wallac). Las curvas de fijación en competencia se analizaron por regresión no lineal con un programa lógico XLfit software (IDBS, R.U.).

15 EJEMPLO 9: Actividad enzimática de PDE IV.

Fuente de enzimas:

La fracción citosólica procedente de células U937 previamente estimuladas durante 4 h a 37°C con una mezcla de rolipram 30 µM y salbutamol 1 µM (Torphy T.J., Zhou H.L., Cieslinski L.B., J. Pharmacol. Exp. Ther. (1992), 263 (3), 1195-1205).

Ensayo de fosfodiesterasa SPA (Amersham Pharmacia Biotech; Bélgica):

Los ensayos se realizaron en 100 µl de un tampón de Tris-HCl de 50 mM (de pH 7,4) que contenía 5 mM de MgCl₂, 2 mM de EGTA, 20 nM de [³H]-cAMP (40-60 Ci/mmol), la fracción citosólica de 50.000 células U937 y la concentración apropiada del compuesto de ensayo (usualmente 10 µM) disuelto en DMSO (no excediendo de 1 % la concentración de ensayo final). Después de incubación durante 30 min a la temperatura ambiente, se añaden a cada muestra 0,5 mg de glóbulos de silicato de itrio SPA. La radiactividad fijada a los glóbulos (5'-AMP) se determina por escintilación de líquido. La actividad que no es de PDE IV y/o la fijación no específica del substrato marcado a los glóbulos de SPA se define como la radiactividad residual que queda en la presencia de rolipram 32 µM (la actividad que no es de PDE IV representa aproximadamente 40 % de la

89

actividad total). La actividad de PDE IV se determina restando la actividad que no es de PDE IV a partir de la actividad total.

Los compuestos de acuerdo con el invento pusieron
5 de manifiesto unos valores de pIC_{50} que fluctuaban entre 6,5 y 10 para el receptor m_3 y mostraron unos valores de pIC_{50} que fluctuaban entre 5,7 y 8 para PDE IV. Se manifestaron afinidades altas dobles especialmente por los compuestos 55, 56, 57, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65,
10 66, 67, 72, 77, 78, 79, 80, 86, 87, 94, 95, 98, 106, 112, 115, 118, 119, 132, 144, 145, 154, 155, 156, 175, 176, 177, 180, 184, 185, 186, 187, 189, 191, 192 y 194.

EJEMPLO 10: Inhibición in vitro de la contracción
15 inducida por carbacol de la tráquea de un cobaya.

El método fue desarrollado de acuerdo con el procedimiento descrito en la cita de Leff P., Dougall I.G., Harper D., Br. J. Pharmacol. (1993), 110, 239-244. Se extrajeron y prepararon anillos traqueales de
20 un cobaya Dunkin-Hartley macho. Los tejidos se montaron en 20 ml de baños de órganos que contenían una solución de Krebs modificada en la presencia de $3 \cdot 10^{-6}$ M de indometacina, $3 \cdot 10^{-4}$ M de hexametonio y 10^{-6} M de propranolol. La solución para bañar se mantuvo a $37^{\circ}C$ y
25 se gasó con una mezcla de 95 % de O_2 y 5 % de CO_2 . Se dejó que los tejidos se equilibrasen durante un período de tiempo de 60 min bajo una tensión remanente de 1 g. Las contracciones isométricas se midieron mediante transductores de fuerza y desplazamiento acoplados a un
30 sistema de ordenador IOX capaz de controlar la adquisición automática de datos y la separación por lavado del baño mediante circulación automática del fluido a través de válvulas eléctricas en momentos definidos. Los fármacos se inyectaron de modo manual o
35 por autómatas en el baño de acuerdo con la estabilidad de la señal medida.

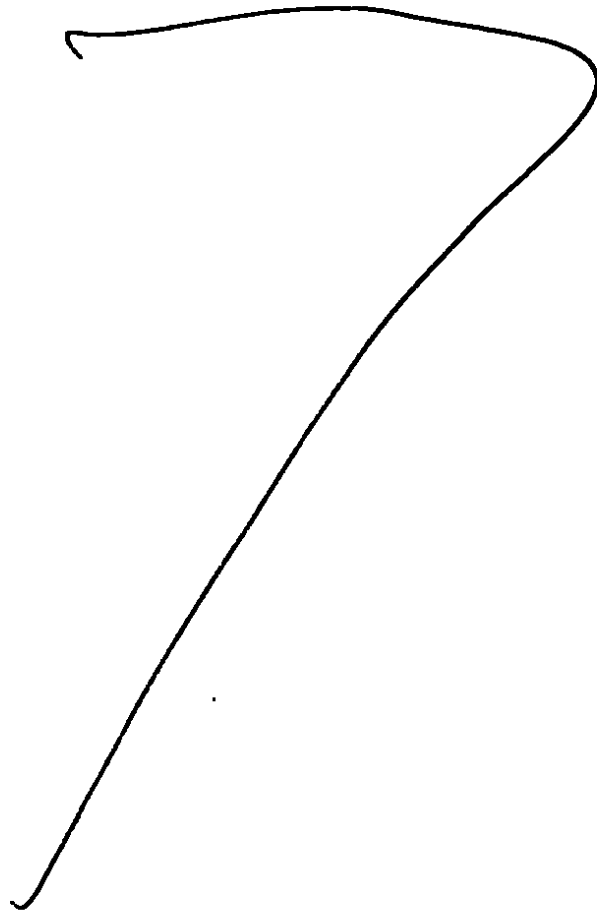
Al final del período de tiempo de estabilización de 60 min, las tráqueas fueron contraídas dos veces con carbacol 10^{-6} M a intervalos de 30 min. Se construyeron

8/90

sucesivamente dos curvas acumulativas de concentración y respuesta, en ausencia o presencia del compuesto de ensayo (tiempo de incubación: 1 hora). Los resultados se obtuvieron a partir de por lo menos 3 ó 4
5 experimentos individuales. Los tejidos testigos se trataron con el disolvente.

La potencia antagonista del compuesto de ensayo se estimó por el cálculo de los valores de pD'_2 y/o pA_2 de acuerdo con los métodos descritos por Van Rossum (Van
10 Rossum J.M., Hurkmans J.A.T.M., Wolters C.J.J., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. (1963), 143, 299-330) o Arunlakshana & Schild (Arunlakshana O., Schild H.O., Br. J. Pharmacol. (1959), 14, 48-58).

Los compuestos preferidos de acuerdo con el
15 invento muestran unos valores de pA_2 que fluctúan típicamente entre 5,5 y 8.

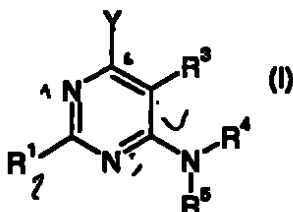


REIVINDICACIONES

92 91

1. Un compuesto que tiene la fórmula I, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

5



en el que

Y es -NH-R² o un grupo de fórmula



10

R¹ es cicloalquilo o alquilo sin sustituir,

R² es cicloalquilo,

R³ es hidrógeno, alquilo, halógeno, hidroxilo, álcoxi o amino,

o R²R³ es un grupo de puente de alquilenos,

15

R^a es hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, halógeno, hidroxilo, álcoxi, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, ciano, carboxi, éster o amido,

R^b es hidrógeno, alquilo o halógeno,

o R^aR^b es carbonilo,

20

R⁴ es hidrógeno o alquilo,

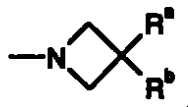
R⁵ es cicloalquilo, arilalquilo o heterociclicilalquilo,

o NR⁴R⁵ es un heterociclico, que puede estar sustituido, que contiene solamente un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno, o que contiene dos heteroátomos de los que uno es un átomo de nitrógeno y el otro es un átomo de azufre no oxidado,

25

con la condición de que cuando Y es -NHR² y R²R³ es un grupo de puente de alquilenos o cuando Y es un grupo de fórmula

30



92

R¹ ha de ser un cicloalquilo.

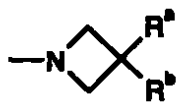
- 5 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
 1 en el que Y es -NH-R².
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
 2 en el que
 R¹ es cicloalquilo C3-7 o alquilo sin
 sustituir;
10 R² es cicloalquilo C3-7,
 R³ es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno,
 hidroxí, alcoxi o amino,
 o R²R³ es un grupo de puente de alquilenos C2-
 4,
15 R⁴ es hidrógeno o alquilo C1-4,
 R⁵ es cicloalquilo C3-7, arilalquilo o
 heterocíclic-alquilo,
 o NR⁴R⁵ es un heterociclilo, que puede estar
 sustituido, que contiene solamente un
20 heteroátomo que es un átomo de nitrógeno, o
 que contiene dos heteroátomos de los que uno
 es un átomo de nitrógeno y el otro es un
 átomo de azufre no oxidado.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación
25 2 o 3 en el que R¹ es alquilo C3-4 o
 cicloalquilo C3-5, preferiblemente
 ciclopropilo, isopropilo, ciclobutilo,
 ciclopentilo, 2-metil-ciclopropilo, o
 ciclopropilmetilo.
- 30 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de
 las reivindicaciones 2 a 4 en el que
 R² es un cicloalquilo C3-4 sin sustituir,
 un cicloalquilo sustituido con un alquilo C1-
 6 o un arilo, preferiblemente ciclopropilo o
35 ciclobutilo,

93

- y/o R^3 es hidrógeno, metilo, etilo, un átomo de Cl, un átomo de F, un átomo de Br, amino o metoxi,
o R^2R^3 es un grupo de puente de alquileo
5 seleccionado entre etileno, propileno y butileno.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 en el que
10 R^4 es hidrógeno o alquilo C1-4, preferiblemente hidrógeno o metilo,
y/o R^5 es 2-(2-tienil)etilo, 2-furilmetilo, 2-tienilmetilo, 4-piridinilmetilo, bencilo, 2-(metilsulfanil)bencilo, 2,6-difluorobencilo, 2-fluorobencilo, 2-nitrobencilo, 3,5-bis(trifluorometil)bencilo, 3,5-difluorobencilo,
15 ciclohexilo, cicloheptilo, 4-metilciclohexilo, o 2,2-difeniletilo,
o NR^4R^5 es 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1-azepanilo, 1-azocanilo, 3,5-dimetil-1-piperidinilo, 4-(2-metoxifenil)-1-piperidinilo, 4-(hidroxi(difenil)metil)-1-piperidinilo, 4-(trifluorometil)-1-piperidinilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 4,4-dimetil-1-piperidinilo, 4-carbamóil-1-piperidinilo, 4-bencil-1-piperidinilo,
20 4-carboxi-1-piperidinilo, 4-ciano-4-fenil-1-piperidinilo, 4-etoxicarbonil-1-piperidinilo, 4-etil-1-piperidinilo, 4-etil-4-metil-1-piperidinilo, 4-hidroxi-1-piperidinilo, 4-hidroxi-4-fenil-1-piperidinilo, 4-hidroximetil-1-piperidinilo, 4-metil-1-piperidinilo, 4-metileno-1-piperidinilo, 4-oxo-1-piperidinilo, 3,6-dihidro-1(2H)-piridinilo, 3-azabíciclo[3.2.1]oct-3-ilo, 4-tiomorfolinilo, 2-ona-1-azepanilo, 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolinilo, 1,4-dioxa-8-
25 azaespiro[4.5]dec-8-ilo, 1,3,3-trimetil-6-azabíciclo[3.2.1]oct-6-ilo, octahidro-2(1H)-isoquinolinil u 8-azaespiro[4.5]dec-8-ilo.
- 30 7. Un compuesto seleccionado entre 6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; N,2-

94

- diciclopropil-6-(4,4-dimetil-1-piperidinil)-5-metil-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-5-metil-6-(4-metil-1-piperidinil)-4-pirimidinamina; 6-(3-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il)-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; N,2-diciclopropil-5-metil-6-(4-tiomorfolinil)-4-pirimidinamina; 4-azepan-1-il-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[2,3-d]pirimidina y 4-azepan-1-il-2-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-pirimido[4,5-b]azepina, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Y es un grupo de fórmula



9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que NR^4R^5 es un heterociclo de 5 a 9 miembros, que puede estar sustituido, que contiene solamente un heteroátomo que es un átomo de nitrógeno o que contiene dos heteroátomos en los que uno es un átomo de nitrógeno y el otro es un átomo de azufre, no oxidado, preferiblemente 1-azepanilo.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que
- R^1 es cicloalquilo C3-7,
- R^3 es hidrógeno, alquilo C1-4, halógeno, hidroxilo, alcoxi o amino,
- R^a es hidrógeno, alquilo C1-4, alqueno C2-6, alquino C2-6, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, ciano, carboxi, éster o amido,
- R^b es hidrógeno, alquilo C1-4 o halógeno, o R^aR^b es carbonilo.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10 en el que R^1 es cicloalquilo C3-4, preferiblemente ciclopropilo.

Ab
95

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11 en el que R^3 es hidrógeno o alquilo C1-4, preferiblemente hidrógeno o metilo.
- 5 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12 en el que R^a es hidrógeno, metilo, hidroxilo, metoxi, metilsulfonilo, un átomo de Br, un átomo de F o ciano, preferiblemente hidrógeno, metilo, hidroxilo o un átomo de F, R^b es hidrógeno o metilo, preferiblemente hidrógeno, o R^aR^b es carbonilo.
- 10 14. Un compuesto seleccionado entre 1-(6-azetidín-1-il-2-ciclopropil-5-metilpirimidín-4-il)azepano y 1-[2-ciclopropil-5-metil-6-(3-metilazetidín-1-il)pirimidín-4-il]azepano, o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes como un enantiómero puro.
- 20 16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 25 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16 para su administración por inhalación.
- 30 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como un medicamento.
- 35 19. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos respiratorios en conexión con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o para el tratamiento de síntomas relacionados con

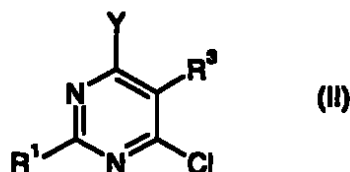
7

7

97
96

bronquitis crónica, enfisema, tos, fibrosis
cística, fibrosis pulmonar, síndrome de angustia
respiratoria de adultos, rinitis o asma.

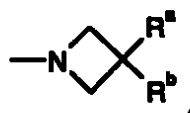
- 5 20. Un método para tratar trastornos respiratorios en
conexión con la enfermedad pulmonar obstructiva
crónica o para tratar síntomas relacionados con
bronquitis crónica, enfisema, tos, fibrosis
cística, fibrosis pulmonar, síndrome de angustia
10 respiratoria de adultos, rinitis o asma, que
comprende administrar por lo menos un compuesto de
acuerdo con las reivindicaciones 1-15 o una de sus
sales farmacéuticamente aceptables a un paciente.
- 15 21. Un compuesto de fórmula II, o una de sus sales
farmacéuticamente aceptables,



en el que

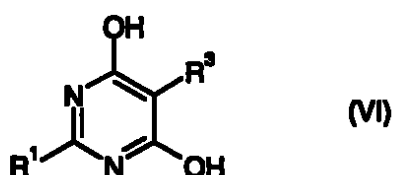
Y es -NH-R² o un grupo de fórmula

20



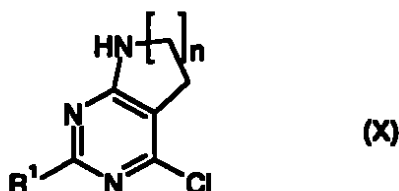
- R¹ es cicloalquilo o alquilo sin sustituir,
R² es cicloalquilo,
25 R³ es hidrógeno, alquilo, halógeno, alcoxi o
hidroxi,
R^a es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo,
halógeno, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino,
alquilsulfonilo, ciano, carboxi, éster o amido,
30 R^b es hidrógeno, alquilo o halógeno,
o R^aR^b es carbonilo.
22. Un compuesto de fórmula VI, o una de sus sales
farmacéuticamente aceptables,

Handwritten signature and number 97



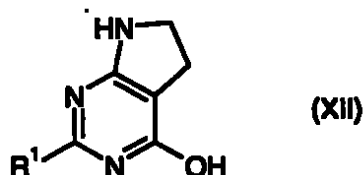
en el que R¹ es cicloalquilo C3-5 o alquilo sin sustituir, y R³ es alcoxi.

- 5 23. Un compuesto de fórmula X, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



10 en el que n es 1-6, y R¹ es cicloalquilo.

24. Un compuesto de fórmula XII, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,



Handwritten signature

15 en el que R¹ es cicloalquilo.

25. Un compuesto seleccionado entre el conjunto que consta de 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-fluoro-4-pirimidinamina; 6-cloro-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina; 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 5,6-dicloro-N,2-diciclopropil-4-pirimidinamina; 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-metoxi-4-pirimidinamina; 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-etil-4-pirimidinamina; N-[6-cloro-2-(2-trans-metilciclopropil)-4-pirimidinil]-N-ciclopropilamina y sus enantiómeros; 6-cloro-N-ciclopropil-5-metil-2-(2-trans-metilciclopropil)-4-pirimidinamina; 6-cloro-N-ciclopropil-5-metil-2-(2-cis-metilciclopropil)-4-pirimidinamina; N-[6-cloro-2-
- 20
- 25
- 30

98

- (ciclopropilmetil)-5-metil-4-pirimidinil]-N-ciclopropilamina; 6-cloro-2-ciclobutil-N-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 6-cloro-N,2-diciclopropil-5-nitro-4-pirimidinamina; 6-cloro-N-ciclobutil-2-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 6-cloro-N-ciclopropil-2-isopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 6-cloro-2-ciclopentil-N-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinamina; 6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-N-(2-metilciclopropil)-4-pirimidinamina; 6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-N-(1-metilciclopropil)-4-pirimidinamina; 6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-N-(2-fenilciclopropil)-4-pirimidinamina; 4-(1-azetidini)-6-cloro-2-ciclopropil-5-metilpirimidina; 4-(1-azetidini)-6-cloro-2-ciclopropilpirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-5-metil-6-(3-metil-1-azetidini)pirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-metil-1-azetidini)pirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3,3-dimetil-1-azetidini)-5-metilpirimidina; 1-(6-cloro-2-ciclopropil-5-metil-4-pirimidinil)-3-azetidinol; 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-fluoro-1-azetidini)-5-metilpirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-fluoro-1-azetidini)pirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-6-(3-metoxi-1-azetidini)-5-metilpirimidina; 2-metilciclopropanocarboximidamida; 2-ciclopropil-5-fluoro-4,6-pirimidinadiol; 5-cloro-2-ciclopropil-4,6-pirimidinadiol; 2-ciclopropil-5-metoxi-4,6-pirimidinadiol; 2-ciclopropil-5-etil-4,6-pirimidinadiol; 2-(2-metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiol; 5-metil-2-(2-metilciclopropil)-4,6-pirimidinadiol; 2-(ciclopropilmetil)-5-metil-4,6-pirimidinadiol; 2-ciclobutil-5-metil-4,6-pirimidinadiol; 2-isopropil-5-metil-4,6-pirimidinadiol; 2-ciclopentil-5-metil-4,6-pirimidinadiol; éster terc-butílico de ácido [3-(2-ciclopropil-4,6-dihidroxi-pirimidin-5-il)-propil]-carbámico; éster terc-butílico de ácido [4-(2-ciclopropil-4,6-dihidroxi-pirimidin-5-il)-

100
X 99

- butil]-carbámico; 4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-fluoropirimidina; 4,5,6-tricloro-2-ciclopropilpirimidina; 4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-pirimidinil-metil-éter; 4,6-dicloro-2-ciclopropil-5-etilpirimidina; 4,6-dicloro-2-(2-metilciclopropil)pirimidina; 4,6-dicloro-5-metil-2-(2-metilciclopropil)pirimidina; 4,6-dicloro-2-(ciclopropilmetil)-5-metilpirimidina; 4,6-dicloro-2-ciclobutil-5-metilpirimidina; 4,6-dicloro-2-isopropil-5-metilpirimidina; 4,6-dicloro-2-ciclopentil-5-metilpirimidina; 6-(1-azepanil)-N,2-diciclopropil-5-nitro-4-pirimidinamina; 4-cloro-2-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-5,6,7,8-tetrahidro-5H-pirido[2,3-d]pirimidina; 4-cloro-2-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-b]azepina; 2-ciclopropil-6,7-dihidro-5H-pirrólo[2,3-d]pirimidin-4-ol; hidrocloruro de 3-fluoroazetidina y 1-benzhidril-3-fluoroazetidina.
-

RESUMEN

El presente invento se refiere a compuestos químicos que combinan una afinidad y un antagonismo contra el receptor muscarínico m3 humano con una actividad como agentes inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa IV (PDE IV), a procedimientos para prepararlos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como productos farmacéuticos.

X
100

REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS
 Radicación: 633-1717
 Fecha (GG): 2003-04-14 16:25:23
 Trámite: 6.2 PATENTES D : REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: DIRECCIÓN DE MARCAS Y PATENTES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 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 ()	()

Firma Responsable:

Andrés Rosse

Fecha:

Folio 103

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado(a)

Oficio No. 08134

REFERENCIA:

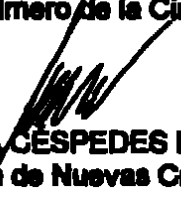
Radicación	03 31717
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Folios	001

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:

- Allegar copia del documento en que conste la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante. (art. 26-k, Dec 486/2000).
- Los folios 7 a 101, se entenderán como solicitud nacional.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 02 OCT. 2020

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027

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