

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 06032147 00000000

Folios: 101

Fecha (AMD): 2006-03-31 17:49:22

Trámite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL 02-05-06****SOLICITUD DE:****1**☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.**2****SOLICITANTE
(71)**Nombre: **ALMIRALL PRODESFARMA
S.A.**sociedad constituida y existente bajo las
leyes de España.Dirección: Ronda del General Mitre 151
Barcelona 08022
EspañaDomicilio: Barcelona 08022
España**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@camyp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929**4****INVENTOR (ES)
(72)**1. **Bernat VIDAL JUAN**

C/Font, 11

St. Cebria de Vallalta E-08396

España

2. **Cristina ESTEVE TRIAS**

Plaza eres, 14

St. Pere de Riudebitlles E-08776

España

5**PCT (86)**Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/010644Fecha: 22 de septiembre de 2004Publicación Internacional No. WO 2005/040155 A1Fecha: 6 de mayo de 2005**6****Título (54)****NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDIN 2-AMINA****7****Clasificación Internacional (51)** CO7D 405/14A61K 31/00 A61P 11/00**8****Prioridad**SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ES

(32) Fecha

02/10/2003

(31) Número de Solicitud

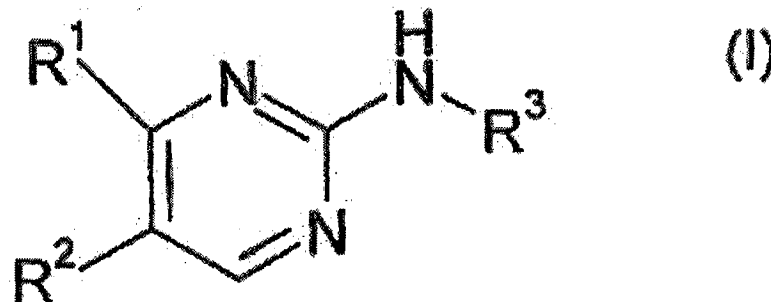
P200302275**9**Comprobante de pago No.: 06-22.304Fecha: 21 de marzo de 2006

10

Anexos:

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 463.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ 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.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

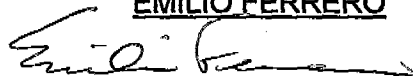
12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA :


C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a. No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales y enseñas.

POWER OF ATTORNEY

en Barcelona, España.

29 MAR 2006

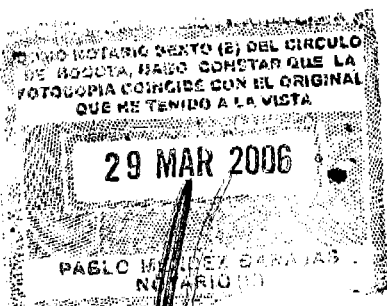
in Barcelona - Spain

ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.,
Manuel Bellistas Manuel López

LEGALIZATION

Yo, SALVADOR CARBALLO CASADO, Notario del Ilustre Colegio de Catalunya, con residencia en Barcelona, DOY FE:-----
Que por ser de mi conocidas reputo legítimas y auténticas las firma y rúbrica que anteceden de Don Manuel Bellostas Sánchez y de Don Manuel López González, efectuándose esta legitimación conforme al artículo 256 del Reglamento Notarial, o sea, que la mismo sólo se refiere a la legitimación de las firmas y no a su contenido, en concordancia con el párrafo tercero del apartado 2º del artículo 207 de dicho Reglamento, mediante acta notarial, por mi autorizada en el día de hoy.-----
Anotado en mi Libro Indicador nº 5, Asiento nº 989 .-----
En Barcelona, a 17 MAYO 1999

17



Consular legalization is necessary.

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO: Según los artículos 65 del C. de P. C. y 480 del C. de C., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

2V7238295

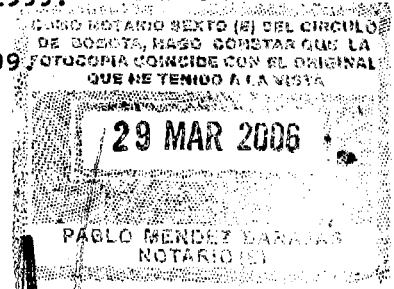


LEGALIZACION.

COLEGIO NOTARIAL DE CATALUÑA

Visto Bueno para legalizar el signo, firma y rúbrica de
D. SALVADOR CARBALLO CASADO-----
Notario de esta ciudad, en legitimación de firmas de --
D. Manuel Bellostas Sánchez y D. Manuel López González,
puestas al pie de un Poder, expedido por "ALMIRALL PRO-
DESFARMA, S.A.", de fecha 17 de Mayo de 1999.-----

Barcelona, 18 de mayo de 1999



José A. Marín Sánchez
CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA
AUTENTICACION N° 916.

Barcelona, 25 de mayo de 1999

El suscrito Cónsul de Colombia CERTIFICA que el señor(a) José A. Marín Sánchez, quien autoriza el presente documento, ejercía legalmente en la fecha allí expresada, las funciones de, Censor 1° del Colegio de Notarios de Cataluña, y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este Consulado.
El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Derechos Cancelados: US\$ 22.00

Impuesto de Timbre US\$ 7.00
Derechos Consulares US\$ 15.00

JOSE NOE RIOS MUÑOZ
Cónsul General



Nº 029

EL SUSCRITO CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN BARCELONA

CERTIFICA:

Que la Compañía Mercantil **"ALMIRALL PRODESFARMA, SOCIEDAD ANONIMA"** existe legalmente y está organizada de conformidad con las leyes de España, domiciliada en Barcelona Ronda Gral. Mitre Nº 151 y que actualmente cumple con su objeto social.

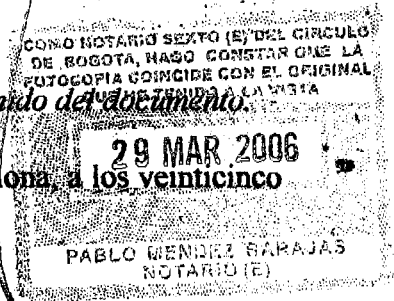
Que está registrada en el Registro Mercantil de Barcelona, en el Tomo 21.795, Folio 16, Hoja Nº B- 28.089, inscripción 6ª, con CIF Nº A-58869389.

Que los señores Manuel Bellostas Sánchez, Jesús Beneito Puchades, Carlos Blanquer Fonquerne, Jose Manuel Dosilo Castro, Joan Figueras Carreras, Manuel López González, Angel Perez Martinez, David John Roberts y Jorge Salvat Filomeno desempeñan actualmente el cargo de Apoderados, actuando conjuntamente dos cualesquiera de ellos de la Sociedad y que tiene facultad suficiente para otorgar poderes y nombrar apoderados en el exterior.

Que todos los hechos anteriores me constan por haber tenido a la vista los documentos respectivos.

El Cónsul General de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

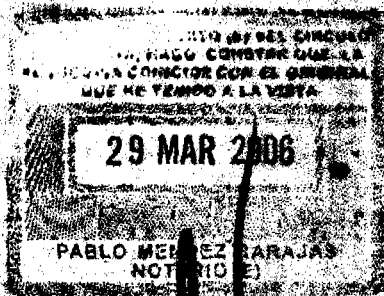
El presente certificado se expide a petición de los interesados en Barcelona, a los veinticinco (25) días del mes de mayo de mil novecientos noventa y nueve.



JOSE NOE RIOS MUÑOZ
Cónsul Genral

Pagado Impuesto de Timbre	US\$	7,00
Derechos Consulares	US\$	100,00

Almural Prodespina
COW 11194 801 0033



ENCIONES HERIDAS
CHERIDE SI MEVA
FIRMA APARECE EN EL

Nº 2222
P. 105

DEFE DE LEGALIZACIONES
CANTIDAD MONEDA

99 JUN -4 PM 12/18

NO SE ASOM
NO SE ASOMAR AL TEXTO

6/8

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señora Jefe de la

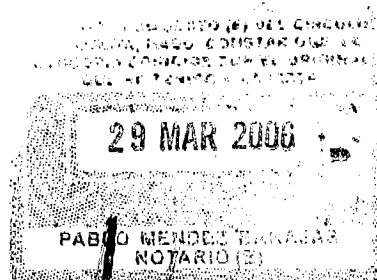
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Poderdante: **ALMIRALL PRODESFARMA, S.A.**

Poder conferido el: 14-05-99



Yo, **GERMAN CAVELIER**, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor **EMILIO FERRERO**, Abogado con Tarjeta Profesional N° 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señora Jefe,

GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Sede de Bogotá D. C.

22 JUN. 2000

Ante M^r JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Comparació(eron) personalmente,

[Firma manuscrita]

quien(es) exhibió(eron) la(s) C. C.

2877924
438019

y la(s) Libreta(s) Militar(es):

832 - 31929

domiciliado(s) en Bogotá, y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que
el contenido del mismo es cierto.

En fe de lo cual se firma esta diligencia.



[Firma manuscrita]

[Firma manuscrita]



(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 May 2005 (06.05.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/040155 A1

(51) International Patent Classification⁷: **C07D 405/14**,
409/14, 401/14, 471/04, A61K 31/506, A61P 11/06

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/010644

(22) International Filing Date:
22 September 2004 (22.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
P200302275 2 October 2003 (02.10.2003) ES

(71) Applicant (for all designated States except US): **ALMI-
RALL PRODESFARMA, S.A.** [ES/ES]; Cardener, 68-74,
E-08024 Barcelona (ES).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **VIDAL, Juan,**
Bernat [ES/ES]; C/Font, 11, E-08396 St. Cebrià de
Vallalta (ES). **TRIAS, Cristina, Esteve** [ES/ES]; Plaza
Eres, 14, E-08776 St. Pere de Riudebitlles (ES).

(74) Agents: **WINKLER, Andreas** et al.; Boehmert &
Boehmert, Hollerallee 32, 28209 Bremen (DE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

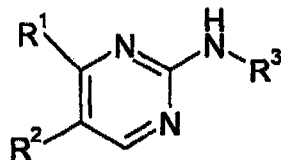
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **PYRIMIDIN-2-AMINE DERIVATES AND THEIR USE AS A_{2B} ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS**



(I)

(57) Abstract: This invention is directed to new potent and selective antago-
nists of the A_{2B} adenosine receptor having the general formula (I) to processes
for their preparation; to pharmaceutical compositions comprising them; and to
their use in therapy.

WO 2005/040155 A1

PYRIMIDIN-2-AMINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS A_{2B} ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS

The present invention relates to new antagonists of the A_{2B} adenosine receptor. These compounds are useful in the treatment, prevention or suppression of diseases and disorders known to be susceptible of being improved by antagonism of the A_{2B} adenosine receptor, such as asthma, allergic diseases, inflammation, atherosclerosis, hypertension, gastrointestinal tract disorders, cell proliferation disorders, diabetes mellitus and autoimmune diseases.

Adenosine regulates several physiological functions through specific cell membrane receptors, which are members of the G-protein coupled receptor family. Four distinct adenosine receptors have been identified and classified: A₁, A_{2A}, A_{2B} and A₃.

The A_{2B} adenosine receptor subtype (see Feoktistov, I., Biaggioni, I. *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 381-402) has been identified in a variety of human and murine tissues and is involved in the regulation of vascular tone, smooth muscle growth, angiogenesis, hepatic glucose production, bowel movement, intestinal secretion, and mast cell degranulation.

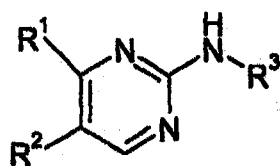
In view of the physiological effects mediated by adenosine receptor activation, several A_{2B} receptor antagonists have been recently disclosed for the treatment or prevention of, asthma, bronchoconstriction, allergic diseases, hypertension, atherosclerosis, reperfusion injury, myocardial ischemia, retinopathy, inflammation, gastrointestinal tract disorders, cell proliferation diseases and/or diabetes mellitus. See for example WO03/063800, WO03/042214, WO 03/035639, WO02/42298, EP 1283056, WO 01/16134, WO 01/02400, WO01/60350 or WO 00/73307.

It has now been found that certain pyrimidin-2-amine derivatives are novel potent and selective antagonists the A_{2B} adenosine receptor and can therefore be used in the treatment or prevention of these diseases.

Further objectives of the present invention are to provide a method for preparing said compounds; pharmaceutical compositions comprising an effective amount of said compounds; the use of the compounds in the manufacture of a medicament for the treatment of pathological conditions or diseases susceptible of being improved by antagonism of the A_{2B} adenosine receptor ; and methods of treatment of pathological

conditions or diseases susceptible to amelioration by antagonism of the A_{2B} adenosine receptor comprising the administration of the compounds of the invention to a subject in need of treatment.

- 5 Thus, the present invention is directed to new pyrimidin-2-amine derivatives derivatives of formula (I)

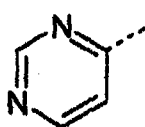


(I)

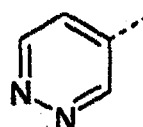
10

- R¹ represents a monocyclic or polycyclic, aryl or heteroaryl group optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'',
 15 wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group;

- 20 R² represents a monocyclic N-containing heteroaryl group selected from the groups of formulae (IIa) or (IIb):



(IIa)



(IIb)

25

- the groups of formula (IIa) and (IIb) being optionally substituted by one, two or three substituents selected from group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano,
 30 -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and

R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group;

- 5 R³ represents a monocyclic or polycyclic, heteroaryl group being optionally substituted by one, two or three substituents selected from group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein
- 10 R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group;

or an N-oxide or a pharmaceutically acceptable salt thereof..

15

As used herein the term lower alkyl embraces optionally substituted, linear or branched radicals having 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms. The substituents in said alkyl groups are selected from halogen atoms and hidroxy groups.

20

Examples include methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl and tert-butyl, n-pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, isopentyl, 1-ethylpropyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, n-hexyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl and iso-hexyl radicals.

25

As used herein, the term lower alkoxy embraces optionally substituted, linear or brached oxy-containing radicals each having alkyl portions of 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms. The substituents in said alkoxy groups are selected from halogen atoms and hidroxy groups.

30

Preferred alkoxy radicals include methoxy, ethoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, hydroxymethoxy, 2-hydroxyethoxy or 2-hydroxypropoxy.

12

As used herein, the term lower alkylthio embraces radicals containing an optionally substituted, linear or brached alkyl radicals of 1 to 8, preferably 1 to 6 and more preferably 1 to 4 carbon atoms. The substituents in said alkylthio groups are selected from halogen atoms and hidroxy groups.

5

Preferred optionally substituted alkylthio radicals include methylthio, ethylthio, n-propylthio, i-propylthio, n-butylthio, sec-butylthio, t-butylthio, trifluoromethylthio, difluoromethylthio, hydroxymethylthio, 2-hydroxyethylthio or 2-hydroxypropylthio.

10 As used herein, the term cyclic group embraces, unless otherwise specified, carbocyclic and heterocyclic radicals. The cyclic radicals can contain one or more rings. Carbocyclic radicals may be aromatic or alicyclic, for example cycloalkyl radicals. Heterocyclic radicals also include heteroaryl radicals.

15 As used herein, the term aromatic group embraces typically a 5- to 14- membered aromatic ring system, such as a 5- or 6- membered ring which may contain one or more heteroatoms selected from O, S and N. When no heteroatoms are present the radical is named aryl radical and when at least one heteroatom is present it is named heteroaryl radical. The aromatic radical can be monocyclic or polycyclic, such as phenyl or naphthyl.

20 When an aromatic radical or moiety carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.

As used herein, the term aryl radical embraces typically a C₅-C₁₄ monocyclic or polycyclic aryl radical such as phenyl or naphthyl, anthranyl or phenanthryl. Phenyl is preferred.

25 When an aryl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.

As used herein, the term heteroaryl radical embraces typically a 5- to 14- membered ring system comprising at least one heteroaromatic ring and containing at least one

30 heteroatom selected from O, S and N. A heteroaryl radical may be a single ring or two or more fused rings wherein at least one ring contains a heteroatom.

Examples include pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, furyl, oxadiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, thienyl, pyrrolyl, pyridinyl, benzothiazolyl, indolyl,

35 indazolyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl,

13
13

quinazoliny, quinoliziny, cinnoliny, triazolyl, indoliziny, indoliny, isoindoliny, isoindoly, imidazolidiny, pteridiny and pyrazolyl radicals. Pyridyl, thienyl, furanyl, pyridaziny, pyrimidiny and quinolyl radicals are preferred.

- 5 When a heteroaryl radical carries 2 or more substituents, the substituents may be the same or different.

As used herein, some of the atoms, radicals, moieties, chains or cycles present in the general structures of the invention are "optionally substituted". This means that these
10 atoms, radicals, moieties, chains or cycles can be either unsubstituted or substituted in any position by one or more, for example 1, 2, 3 or 4, substituents, whereby the hydrogen atoms bound to the unsubstituted atoms, radicals, moieties, chains or cycles are replaced by chemically acceptable atoms, radicals, moieties, chains or cycles. When two or more substituents are present, each substituent may be the same or different.

15

As used herein, the term halogen atom embraces chlorine, fluorine, bromine or iodine atoms typically a fluorine, chlorine or bromine atom, most preferably chlorine or fluorine. The term halo when used as a prefix has the same meaning.

20 As used herein, the term pharmaceutically acceptable salt embraces salts with a pharmaceutically acceptable acid or base. Pharmaceutically acceptable acids include both inorganic acids, for example hydrochloric, sulphuric, phosphoric, diphosphoric, hydrobromic, hydroiodic and nitric acid and organic acids, for example citric, fumaric, maleic, malic, mandelic, ascorbic, oxalic, succinic, tartaric, benzoic, acetic,
25 methanesulphonic, ethanesulphonic, benzenesulphonic or p-toluenesulphonic acid. Pharmaceutically acceptable bases include alkali metal (e.g. sodium or potassium) and alkali earth metal (e.g. calcium or magnesium) hydroxides and organic bases, for example alkyl amines, arylalkyl amines and heterocyclic amines.

30 Other preferred salts according to the invention are quaternary ammonium compounds wherein an equivalent of an anion (X-) is associated with the positive charge of the N atom. X- may be an anion of various mineral acids such as, for example, chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, phosphate, or an anion of an organic acid such as, for example, acetate, maleate, fumarate, citrate, oxalate, succinate, tartrate, malate,
35 mandelate, trifluoroacetate, methanesulphonate and p-toluenesulphonate. X- is preferably

an anion selected from chloride, bromide, iodide, sulphate, nitrate, acetate, maleate, oxalate, succinate or trifluoroacetate. More preferably X- is chloride, bromide, trifluoroacetate or methanesulphonate.

- 5 As used herein, an N-oxide is formed from the tertiary basic amines or imines present in the molecule, using a convenient oxidising agent.

- Preferred compounds of the invention are those wherein R² represents a pyrimidinyl or pyridazinyl group which may be optionally substituted by one, two or three substituents
10 selected from group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally
15 substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.

- Further preferred compounds are those wherein R² represents a pyrimidinyl or pyridazinyl group which may be optionally substituted by a straight or branched optionally substituted
20 lower alkylthio group. More preferably R² represents a group selected from pyrimidin-4-yl, 2-methylthio-pyrimidin-4-yl and pyridazin-4-yl.

- Also preferred are compounds wherein R³ represents a either a monocyclic or polycyclic heteroaryl group comprising a nitrogen-containing six-membered ring or a monocyclic
25 five-membered heteroaryl group not containing nitrogen in the ring structure, the heteroaryl groups being optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -
30 C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.

Further preferred compounds of the invention are those wherein R^3 represents a monocyclic or polycyclic heteroaryl group comprising a nitrogen-containing six-membered ring, the heteroaryl groups being optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.

It is even more preferred that in the compounds of the present invention R^3 represents a rest selected from the group consisting of pyridine, pyrimidine, pyridazine, isoquinoline, quinoline, naphthyridine, pyridine-2(1H)-one, furan and thiophene all of them optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.

In a still more preferred execution R^3 is selected from the group consisting of pyridine, pyrimidine, pyridazine, isoquinoline, quinoline, naphthyridine and pyridine-2(1H)-one, all of them optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, straight or branched optionally substituted lower alkylthio and cyano groups.

More preferably R^3 represents a group selected from the group consisting of pyridine and pyridine-2(1H)-one, all of them optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, straight or branched optionally substituted lower alkylthio and cyano groups.

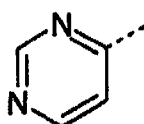
16

Still more preferably R^3 represents a group selected from 1-oxidopyridin-3-yl, pyrimidin-5-yl, 5-methoxypyridin-3-yl, 6-methylpyridin-3-yl, pyrazin-2-yl, 5-cyano-pyridin-3-yl, 1-oxidopyrimidin-5-yl, 2-(methylthio)pyrimidin-4-yl, 6-(benzyloxy)pyridin-3-yl, 6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl, 1,6-naphthyridin-8-yl, isoquinolin-4-yl, quinolin-3-yl, pyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, pyridin-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, 4-methylpyridin-3-yl and pyridazin-4-yl. Still more preferably R^3 represents a group selected from pyridin-3-yl, 6-methoxypyridin-3-yl, pyridin-2-yl, 6-fluoropyridin-3-yl, 4-methylpyridin-3-yl and pyridazin-4-yl.

Most preferably, R^1 represents a group selected from phenyl, furan-2-yl, furan-3-yl, thien-2-yl, thien-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl all of them optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, wherein R' , R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group. More preferably R^1 represents a group selected from phenyl, furan-2-yl, furan-3-yl, thien-2-yl, all of them optionally substituted by an halogen atom. Still more preferably R^1 represents a group selected from furan-2-yl, thien-2-yl and 3-fluorophenyl and most preferably selected from unsubstituted furan-2-yl and unsubstituted thien-2-yl.

Preferred compounds of the present invention are those wherein R^2 represents a pyrimidinyl or pyridazinyl group which may be optionally substituted by one, two or three substituents selected from group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, wherein R' , R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.

Typically, R^2 represents a monocyclic heteroaryl group of formula (IIa):



(IIa)

- the heteroaryl group of formula (IIa) being optionally substituted by one, two or three
- 5 substituents selected from group the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched,
- 10 optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group and wherein R³ represents a pyridine group optionally substituted by one, two or three substituents selected from group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally
- 15 substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.
- 20 Further preferred compounds of the present invention are those wherein R² represents a pyrimidinyl or pyridazinyl group which may be optionally substituted by a straight or branched optionally substituted lower alkylthio group. Most preferred are the compound wherein R² represents an unsubstituted pyrimidin-4-yl or unsubstituted pyridazin-4-yl group.
- 25 Particularly preferred compounds of the present invention are those wherein R¹ represents a group selected from phenyl, furan-2-yl, furan-3-yl and thien-2-yl, all of them optionally substituted by an halogen atom, R² represents a pyrimidinyl or pyridazinyl group which may be optionally substituted by a straight or branched optionally substituted lower
- 30 alkylthio group and wherein R³ is selected from the group consisting of pyridine, pyrimidine, pyridazine, isoquinoline, quinoline, naphthyridine and pyridine-2(1H)-one, all of them optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, oxo, straight or branched,

18/18

optionally substituted lower alkoxy, straight or branched optionally substituted lower alkylthio and cyano groups as well as their pharmaceutically acceptable salts and N-oxides.

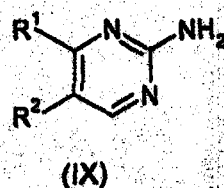
- 5 Still more preferred are the compounds wherein R¹ represents a group selected from unsubstituted furan-2-yl and unsubstituted thien-2-yl, R² represents an unsubstituted pyrimidin-4-yl or an unsubstituted pyridazin-4-yl and wherein R³ is selected from the group consisting of pyridine, pyrimidine, pyridazine, isoquinoline, quinoline, naphthyridine and pyridine-2(1H)-one, all of them optionally substituted by a substituent selected from the
- 10 group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, straight or branched optionally substituted lower alkylthio and cyano groups as well as their pharmaceutically acceptable salts and N-oxides.
- 15 Particular individual compounds of the invention include:
- 4'-(2-furyl)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
4'-(2-furyl)-N-(6-methoxypyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
4'-(2-furyl)-N-pyridin-2-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
- 20 4'-(2-furyl)-N-(4-methylpyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
N-pyridin-3-yl-4'-thien-2-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
4'-(3-fluorophenyl)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
4'-(3-fluorophenyl)-N-(6-methoxypyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
4'-(2-furyl)-N-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-(methylthio)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
- 25 4'-(3-fluorophenyl)-2-(methylthio)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
4-(2-furyl)-5-pyridazin-4-yl-N-pyridin-3-ylpyrimidin-2-amine
4'-(2-furyl)-N-(1-oxidopyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
4'-(2-furyl)-N-pyrimidin-5-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
4'-(2-furyl)-N-(5-methoxypyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
- 30 4'-(2-furyl)-N-(6-methylpyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
4'-(2-furyl)-N-pyrazin-2-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
5-[[4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-yl]amino]nicotinonitrile
4'-(2-furyl)-N-(1-oxidopyrimidin-5-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
4'-(2-furyl)-N-[2-(methylthio)pyrimidin-4-yl]-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
- 35 N-[6-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- 5-[[4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-yl]amino]pyridin-2(1*H*)-one
 4'-(2-furyl)-*N*-1,6-naphthyridin-8-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 4'-(2-furyl)-*N*-isoquinolin-4-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 4'-(2-furyl)-*N*-quinolin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 5 4'-(3-furyl)-*N*-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 4'-(3-furyl)-*N*-pyrimidin-5-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
N-pyrimidin-5-yl-4'-(2-thienyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
N-(1-oxidopyridin-3-yl)-4'-(2-thienyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 5-pyridazin-4-yl-*N*-pyridin-3-yl-4'-(2-thienyl)pyrimidin-2-amine
 10 4-(2-furyl)-5-pyridazin-4-yl-*N*-pyrimidin-5-ylpyrimidin-2-amine

Of outstanding interest are:

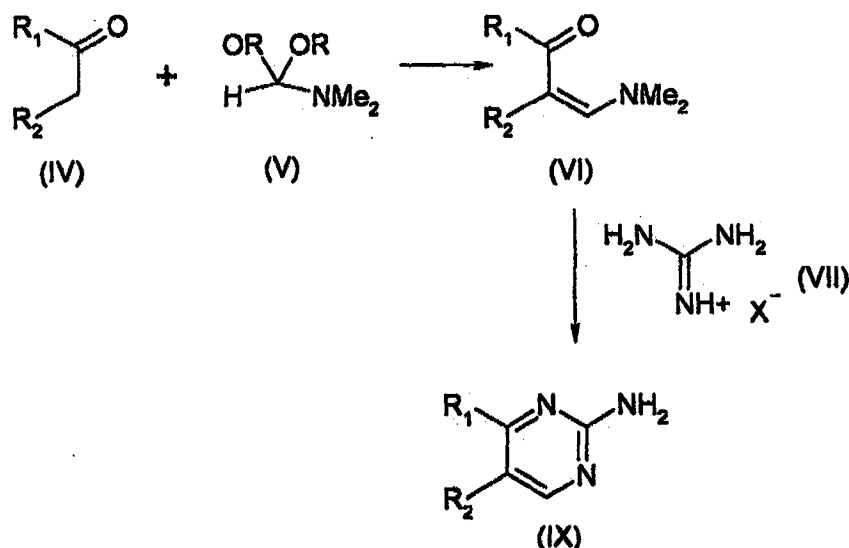
- 4'-(2-furyl)-*N*-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 4'-(2-furyl)-*N*-(6-methoxypyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 15 *N*-(6-fluoropyridin-3-yl)-4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
N-pyridin-3-yl-4'-thien-2-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 4-(2-furyl)-5-pyridazin-4-yl-*N*-pyridin-3-ylpyrimidin-2-amine
 4'-(2-furyl)-*N*-(1-oxidopyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 4'-(2-furyl)-*N*-pyrimidin-5-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 20 5-[[4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-yl]amino]pyridin-2(1*H*)-one

- According to a further feature of the present invention, compounds of general formula (I) are prepared by coupling a compound of formula (IX) where R¹ and R² are as hereinbefore defined with a compound of formula (III) where R³ is as hereinbefore defined
 25 and X is halogen, preferably bromine, iodine or chlorine.



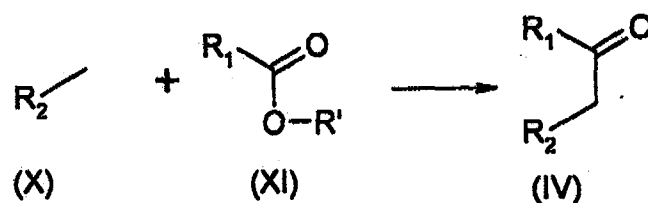
- The reaction is carried out using the palladium and/or copper catalyzed general methods
 30 for the arylation of amines (for references see Yin, J. et al. *Org. Lett.* 2002, 4(20), 3481 and Buchwald S. L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7421).

The intermediate compounds of formula (IX) can be prepared by reaction of a corresponding ethanone derivative (IV) in a two steps sequence.



- 5 First the compound of formula (IV) is reacted in neat dimethylformamide dialkyl acetal of formula (V) (preferably dimethylacetal) at room temperature. Then the corresponding dimethylamino propenone derivative of formula (VI) reacts with guanidine in the form of a salt (VII), e.g. hydrohalide or carbonate, in an organic solvent, preferably a polar aprotic solvent, such as *N,N*-dimethylformamide, dioxane, acetone or tetrahydrofuran, in the
- 10 presence of a base, such as potassium carbonate, and at a temperature from 15°C to 110°C to yield the compound of formula (IX).

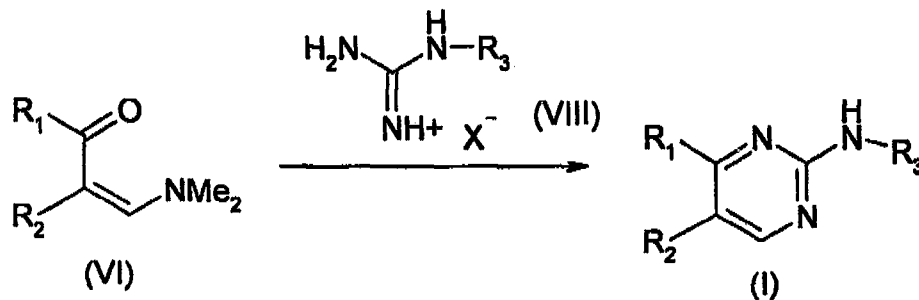
- The intermediate compounds of formula (IV) can be prepared by reaction of a methyl substituted heteroaromatic ring (X) with and aromatic or heteroaromatic carboxylic acid
- 15 ester (preferably methyl or ethyl ester) (XI) as shown in the scheme below.



- The reaction is carried out in an organic solvent, preferably a polar aprotic solvent such as tetrahydrofuran, in the presence of a base such as lithium bis(trimethylsilyl)amide and at a
- 20 temperature from -70°C to 50°C to yield the compound of formula (IV).

21

Alternatively, compounds of general formula (I) can be prepared by condensation of the corresponding dimethylamino propenone derivative of formula (VI) with substituted guanidines of general formula (VIII) following the scheme:



Guanidines of general formula (VIII) are prepared using methods known *per se* (for example see Barber, C.G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, 12, 181-184).

- 10 When the groups R¹ to R³ are susceptible to chemical reaction under the conditions of the hereinbefore described processes or are incompatible with said processes, alternative processes can be readily carried out utilising organic synthetic chemistry methods to, for example, protect functional groups and finally eliminate protecting groups.
- 15 The pyrimidin-2-amine derivatives of formula (I) can be converted by methods known *per se* into pharmaceutically acceptable salts or N-oxides. Preferred salts are acid addition salts obtainable by treatment with organic or inorganic acids such as fumaric, tartaric, succinic or hydrochloric acid. Also pyrimidin-2-amine derivatives of formula (I) in which there is the presence of an acidic group may be converted into pharmacologically
- 20 acceptable salts by reaction with an alkali metal hydroxide or an organic base such as sodium or potassium hydroxide. The acid or alkali addition salts so formed may be interchanged with suitable pharmaceutically acceptable counter ions using processes known *per se*.
- 25 Adenosine 1 receptor subtype competition radioligand binding assay

CHO-K1 cells expressing human recombinant A₁ receptors were purchased from Euroscreen (Belgium). For membrane preparation, cells were collected from tissue culture plates using a cell scraper, resuspended in 10-15 ml of homogenization buffer (Tris-HCl 15 mM pH 7.5, MgCl₂ 2 mM, EDTA 0.3 mM, EGTA 1 mM), homogenized, and centrifuged

30

at 40.000 g for 25 minutes. The resulting pellet was resuspended in the same buffer and centrifuged again for 25 minutes. Finally, the pellet was resuspended in 500 µl of storage buffer (Tris-HCl 7.5 mM pH 7.5, MgCl₂ 12.5 mM, EDTA 0.3 mM, EGTA 1 mM, sucrose 250 mM) where the total protein content was determined.

5

Competition assays were carried out incubating 15 µg of A₁-membrane preparations, 2 nM [³H]-DPCPX (Amersham) as radioligand and 10 µM of unlabelled DPCPX ligand, in a total volume of 100 µl of buffer (Hepes 20 mM pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, 2 U/ml adenosin deaminase) for 1 h at 25°C. Samples were filtered and washed 4 times

10 with 250 µl of buffer (Hepes 20 mM pH 7.4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM) using plates (Millipore MAFCN0B50) preincubated for 15 min. in 250 µl of the same buffer. Samples were counted using 30 µl of LSC Universol (ICN) in a Wallac 1450 Microbeta counter. Non specific binding was tested using 10 µM R-PIA.

15 Adenosine 2A receptor subtype competition radioligand binding assay

Membranes were prepared from Hela cells stably transfected with the human recombinant A_{2A} receptor. For membrane preparation, cells were collected from tissue culture plates using a cell scraper, resuspended in 10-15 ml homogenization buffer (Tris-HCl 5 mM, EDTA 2 mM), homogenized, and centrifuged at 1.000 g. for 10 min. at 4°C. The supernatant was then recovered and centrifuged at 50.000 g for 1 h. at 4°C. Finally, the pellet was resuspended in 100-500 µl storage buffer (Tris-HCl 50 mM pH 7.4) where the total protein content was determined.

25 Competition assays were carried out incubating 5 µg of A_{2A}-membranes, 3 nM [³H]-ZM241385 (Tocris) as radioligand and 50 µM of unlabelled ZM241385 ligand, in a total volume of 100 µl of buffer (TrisHCl 50 µM pH 7.4, EDTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM, 2 U/ml adenosin deaminase) for 30 minutes at 25°C. Samples were then filtered and washed 4 times with 250 µl of buffer (TrisHCl 50 µM pH 7.4, EDTA 1 mM, MgCl₂ 10 mM) using

30 plates (Millipore MAFCN0B50) preincubated for 15 min. in 250 µl of the same buffer. Samples were counted using 30 µl of LSC Universol (ICN) in a Wallac 1450 Microbeta counter. Non specific binding was tested using 50 µM NECA.

Adenosine 2B receptor subtype competition radioligand binding assay

Membranes derived from HEK293 cells transfected with recombinant human A_{2B} were purchased from Receptor Biology. Competition assays were carried out incubating 18 µg of A_{2B}-membranes, 35 nM [³H]-DPCPX (Amersham) as radioligand and 400 µM of unlabelled DPCPX ligand, in a total volume of 100 µl of buffer (Tris-HCl 50 mM pH 6.5, MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, benzamidine 0.1 mM, 2 U/ml adenosine deaminase) for 30 minutes at 25°C. Samples were filtered 4 times with 250 µl of buffer (Tris-HCl 50 mM pH 6.5) using plates (Millipore MAFBN0B50) preincubated for 15 min. in 250 µl of the same buffer. Samples were counted using 30 µl of LSC Universol (ICN) in a Wallac 1450 Microbeta counter. Non specific binding was tested using 400 µM NECA.

Adenosine 3 receptor subtype competition radioligand binding assay

Membranes were prepared from Hela cells stably transfected with the human recombinant A₃ receptor. For membrane preparation, cells were collected from tissue culture plates using a cell scraper, resuspended in 10-15 ml of homogenization buffer (Tris-HCl 5 mM, EDTA 2 mM), homogenized, and centrifuged at 1.000 g. for 10 min. at 4°C. The supernatant was then recovered and centrifuged at 50.000 g for 1 h. at 4°C. Finally, the pellet was resuspended in 100-500 µl of storage buffer (Tris-HCl 50 mM pH 7.4) where the total protein content was determined.

Competition assays were carried out incubating 100 µg of A₃-membranes, 30 nM [³H]-NECA (Amersham) as radioligand and 50 µM of unlabelled NECA ligand, in a total volume of 100 µl of buffer (Tris-HCl 50 mM pH 7.4, MgCl₂ 5 mM, EDTA 1 mM, 2 U/ml adenosine deaminase) for 3 hours at 25°C. Samples were filtered 4 times with 250 µl of buffer (Tris-HCl 50 mM pH 7.4) using plates (Millipore MAFBN0B50) preincubated for 15 min. in 250 µl of the same buffer. Samples were counted using 30 µl of LSC Universol (ICN) in a Wallac 1450 Microbeta counter. Non specific binding was tested using 100 µM of R-PIA.

Adenosine 2B receptor subtype functional cellular cAMP assay

The assay was carried out using CHO-K1 transfected with human recombinant A_{2B} receptor and a commercial EIA kit (Amersham, RPN225). Cells were seeded in 96 well

plates at 10.000 cells/well. After 24h, plates were placed on ice for 5 minutes, the medium was removed, and all wells were rinsed twice with 100 μ l of incubation medium (Hepes 25 mM, DMEM-F12). After washing, Rolipram (30 μ M) and antagonists were added in 100 μ l of incubation medium, and the plates were incubated for 15 minutes at 37°C. NECA was then added to reach a final concentration of 10 μ M and the plates were incubated for another 15 minutes at 37°C. After incubation, medium was removed from all wells, 200 μ l of lysis buffer (reactive 1B from Amersham RPN225) were added, and the plates were incubated 10 minutes at room temperature with slight agitation. After lysis, 100 μ l of the lysate were transferred to a plate pretreated with anti-rabbit antibody, 100 μ l of rabbit anti-cAMP serum were added to the wells and the plates were incubated for 2 h at 4°C. Peroxidase-coupled cAMP was then added, and the plates incubated for 1 hour at 4°C. Plates were then washed 4 times with 100 μ l of buffer (washing buffer, Amersham RPN225). After washing, 150 μ l of peroxidase substrate were added to the wells and the plates were incubated for 1 hour at room temperature. Finally, 100 μ l of 1 M sulfuric acid were added to stop the reaction and the OD was measured at 450-495 nM.

The results are shown in Table 1. Functional K_i was calculated using the following formula (Cheng Y. C. And Prusoff W. H. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108): K_i (cAMP, nM) = $[IC_{50}/(1+([C]/K_d))]$, where IC_{50} is the IC_{50} for the test compound, [C] is the total NECA concentration and K_d is the EC_{50} for NECA.

TABLE 1

Example	Binding human A_1 K_i (nM)	Binding human A_{2A} K_i (nM)	cAMP assay human A_{2B} K_i^* (nM)	Binding human A_3 K_i (nM)
1	14% @1 μ M	2537	17	1096
2	5% @1 μ M	14% @1 μ M	55	4315
4	30% @1 μ M	21% @1 μ M	100	1692
6	31% @1 μ M	620	12	310
11	23% @1 μ M	17% @1 μ M	70	407
12	4% @ 1 μ M	7% @ 1 μ M	57	846

13	3% @ 1 μ M	15% @ 1 μ M	12	1442
21	0% @ 1 μ M	0% @ 1 μ M	17	2787

* Functional K_i.

It can be seen from Table 1 that the compounds of formula (I) are potent inhibitors of the A_{2B} adenosine receptor subtype and very selective over the other adenosine receptor subtypes. Preferred pyrimidin-2-amine derivatives of the invention possess a functional K_i value for the inhibition of A_{2B} (determined as defined above) of less than 100 nM, preferably less than 60 nM and most preferably less than 20 nM.

The pyrimidin-2-amine derivatives of the invention are useful in the treatment or prevention of diseases known to be susceptible to improvement by treatment with an antagonist of the A_{2B} adenosine receptor. Such diseases are, for example asthma, bronchoconstriction, allergic diseases, inflammation, reperfusion injury, myocardial ischemia, atherosclerosis, hypertension, retinopathy, diabetes mellitus, inflammation, gastrointestinal tract disorders, and/or autoimmune diseases. Examples of autoimmune diseases which can be treated or prevented using the compounds of the invention are Addison's disease, autoimmune hemolytic anemia, Crohn's disease, Goodpasture's syndrome, Graves disease, Hashimoto's thyroiditis, idiopathic thrombocytopenic purpura, insulin-dependent diabetes mellitus, multiple sclerosis, myasthenia gravis, pemphigus vulgaris, pernicious anemia, poststreptococcal glomerulonephritis, psoriasis, rheumatoid arthritis, scleroderma, Sjogren's syndrome, spontaneous infertility, and systemic lupus erythematosus.

Accordingly, the pyrimidin-2-amine derivatives of the invention and pharmaceutically acceptable salts thereof, and pharmaceutical compositions comprising such compound and/or salts thereof, may be used in a method of treatment of disorders of the human body which comprises administering to a subject requiring such treatment an effective amount of pyrimidin-2-amine derivative of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The present invention also provides pharmaceutical compositions which comprise, as an active ingredient, at least a pyrimidin-2-amine derivative of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with a pharmaceutically acceptable excipient such as a carrier or diluent. The active ingredient may comprise

26
21

0.001% to 99% by weight, preferably 0.01% to 90% by weight of the composition depending upon the nature of the formulation and whether further dilution is to be made prior to application. Preferably the compositions are made up in a form suitable for oral, topical, nasal, rectal, percutaneous or injectable administration.

5

The pharmaceutically acceptable excipients which are admixed with the active compound, or salts of such compound, to form the compositions of this invention are well-known *per se* and the actual excipients used depend *inter alia* on the intended method of administering the compositions.

10

Compositions of this invention are preferably adapted for injectable and *per os* administration. In this case, the compositions for oral administration may take the form of tablets, retard tablets, sublingual tablets, capsules, inhalation aerosols, inhalation solutions, dry powder inhalation, or liquid preparations, such as mixtures, elixirs, syrups or

15 suspensions, all containing the compound of the invention; such preparations may be made by methods well-known in the art.

20

The diluents which may be used in the preparation of the compositions include those liquid and solid diluents which are compatible with the active ingredient, together with colouring or flavouring agents, if desired. Tablets or capsules may conveniently contain between 2 and 500 mg of active ingredient or the equivalent amount of a salt thereof.

25

The liquid composition adapted for oral use may be in the form of solutions or suspensions. The solutions may be aqueous solutions of a soluble salt or other derivative of the active compound in association with, for example, sucrose to form a syrup. The suspensions may comprise an insoluble active compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof in association with water, together with a suspending agent or flavouring agent.

30

Compositions for parenteral injection may be prepared from soluble salts, which may or may not be freeze-dried and which may be dissolved in pyrogen free aqueous media or other appropriate parenteral injection fluid.

27
22

Effective doses are normally in the range of 2-2000 mg of active ingredient per day. Daily dosage may be administered in one or more treatments, preferably from 1 to 4 treatments, per day.

- 5 The syntheses of the compounds of the invention and of the intermediates for use therein are illustrated by the following Examples (1 to 11) including Preparation Examples (Preparations 1-6) which do not limit the scope of the invention in any way.

- ¹H Nuclear Magnetic Resonance Spectra were recorded on a Varian Gemini 300 spectrometer. Melting points were recorded using a Büchi B-540 apparatus. The chromatographic separations were obtained using a Waters 2795 system equipped with a Symmetry C18 (2.1 x 100 mm, 3.5 mm) column. As detectors a Micromass ZMD mass spectrometer using ES ionization and a Waters 996 Diode Array detector were used. The mobile phase was formic acid (0.46 ml), ammonia (0.115 ml) and water (1000 ml) (A) and formic acid (0.4 ml), ammonia (0.1 ml), methanol (500 ml) and acetonitrile (500 ml) (B): initially from 0% to 95% of B in 20 min, and then 4 min. with 95% of B. The reequilibration time between two injections was 5 min. The flow rate was 0.4 ml/min. The injection volume was 5 µl. Diode array chromatograms were processed at 210 nm.

20 PREPARATION EXAMPLES

PREPARATION 1

4'-(2-Furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- A mixture of 3-(dimethylamino)-1-(2-furyl)-2-pyrimidin-4-ylprop-2-en-1-one (1.54 g, 6.33 mmol), K₂CO₃ (5.24 g, 38 mmol) and guanidine hydrochloride (1.81 g, 19 mmol) in DMF (12 mL) was heated to 70°C for 20 hours and then allowed to cool to room temperature. Water was added, the precipitate was collected by filtration and washed copiously with water. The solid is dried under vacuum to yield the title compound (920 mg, 61%).
m.p.: 221.5-221.8 °C

- 30 δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.17 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.18 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H).

ESI/MS m/e: 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O).

Retention time (min.): 7

28
28**3-(Dimethylamino)-1-(2-furyl)-2-pyrimidin-4-ylprop-2-en-1-one**

A suspension of 1-(2-furyl)-2-pyrimidin-4-ylethanone (1.59 g, 8.45 mmol) in *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal (4.5 mL, 33.8 mmol) was heated to 100°C for 2 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was partitioned between ethyl acetate and a saturated solution of ammonium chloride. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate, the organic extracts were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated under reduced pressure to provide the title compound as a red oil (1.54g, 75%).

δ ¹H-NMR (CDCl₃): 9.01 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 2.98 (s, 6H).

ESI/MS m/e: 244 ([M+H]⁺, C₁₃H₁₃N₃O₂)

1-(2-Furyl)-2-pyrimidin-4-ylethanone

To a solution of 4-methylpyrimidine (0.93 g, 9.9 mmol) and ethyl 2-furoate (1.54 g, 11 mmol) in anhydrous THF (8 mL) at 0°C, under Ar, was added dropwise via syringe pump (1 hour) a solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (1M solution in hexanes, 20 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The precipitate was collected by filtration, washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride and water, then dried under vacuum to yield the title compound as a yellow solid (1.59g, 85%).

ESI/MS m/e: 189 ([M+H]⁺, C₁₀H₈N₂O₂)

PREPARATION 2**4'-Thien-2-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine**

Obtained as a brownish solid (80% overall) from 4-methylpyrimidine and ethyl 2-thiophenecarboxylate following the procedure described in Preparation 1.

m.p.: 207-208 °C

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.22 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.15 (s, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.80 (m, 1H).

ESI/MS m/e: 256 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅S).

Retention time (min.): 9

PREPARATION 3

24
29**4'-(3-Fluorophenyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine**

Obtained as a brownish solid (45% overall) from 4-methylpyrimidine and ethyl 3-fluorobenzoate following the procedure described in Preparation 1.

m.p.: 202.6-203.9 °C

- 5 δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.09 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.31 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.06 (m, 1H).

ESI/MS m/e: 268 ([M+H]⁺, C₁₄H₁₀FN₅).

Retention time (min.): 9

10 **PREPARATION 4**

4'-(2-Furyl)-2-(methylthio)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

Obtained as a beige solid (51% overall) from 4-methyl-2-(methylthio)pyrimidine and ethyl 2-furoate following the procedure described in Preparation 1.

ESI/MS m/e: 286 ([M+H]⁺, C₁₃H₁₁N₅OS).

- 15 Retention time (min.): 6.8

PREPARATION 5**4'-(3-Fluorophenyl)-2-(methylthio)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine**

Obtained as an orange solid (30% overall) from 4-methyl-2-(methylthio)pyrimidine and ethyl 3-fluorobenzoate following the procedure described in Preparation 1.

- 20

m.p.: 158.7-159.7 °C

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 8.67 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.34 (s, 3H).

ESI/MS m/e: 314 ([M+H]⁺, C₁₅H₁₂FN₅S).

- 25 Retention time (min.): 7

PREPARATION 6**4-(2-Furyl)-5-pyridazin-4-ylpyrimidin-2-amine**

Obtained as an orange solid (10% overall) from 4-methylpyridazine and ethyl 2-furoate following the procedure described in Preparation 1.

- 30

m.p.: 195-196 °C

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.22 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.60 (m, 1H).

ESI/MS m/e: 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O).

- 35 Retention time (min.): 6.2

PREPARATION 7

4'-(3-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

Obtained as a white solid (55% overall) from 4-methylpyrimidine and ethyl 3-furoate

5 following the procedure described in Preparation 1.

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 9.19 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.09 (s, 2H), 6.34 (s, 1H).

ESI/MS m/e: 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O)

Retention time (min.): 7

10

PREPARATION 8

5-pyridazin-4-yl-4-(2-thienyl)pyrimidin-2-amine

Obtained as a yellow solid (30% overall) from 4-methylpyridazine and ethyl 2-thiophenecarboxylate following the procedure described in Preparation 1.

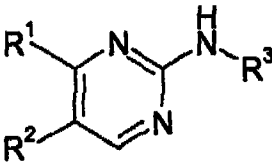
15 ESI/MS m/e: 256 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅S)

Retention time (min.): 8

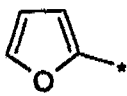
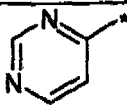
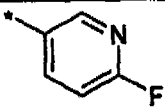
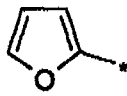
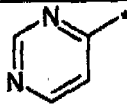
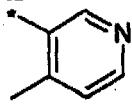
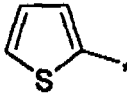
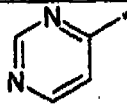
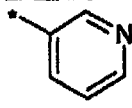
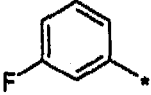
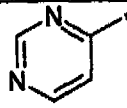
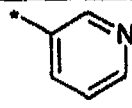
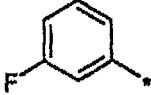
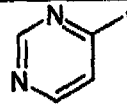
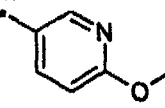
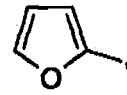
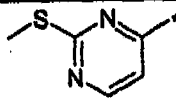
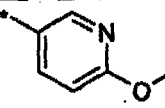
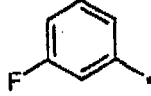
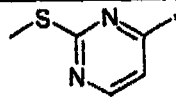
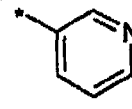
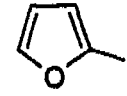
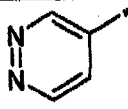
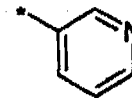
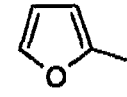
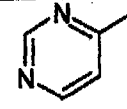
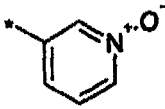
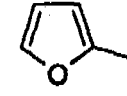
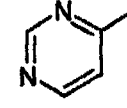
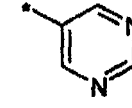
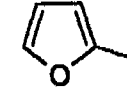
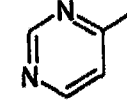
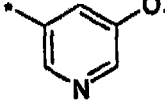
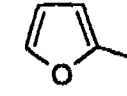
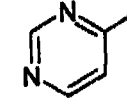
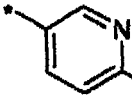
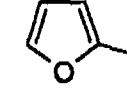
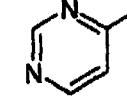
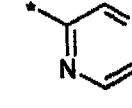
EXAMPLES

20

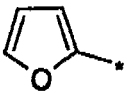
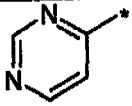
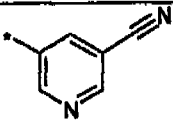
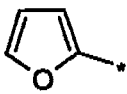
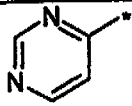
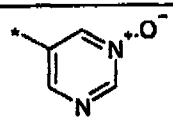
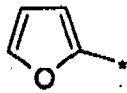
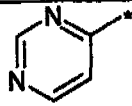
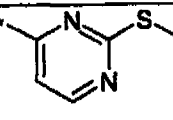
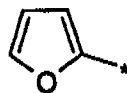
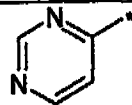
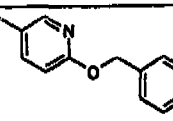
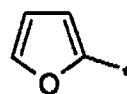
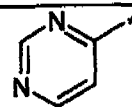
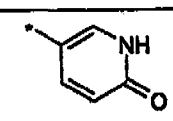
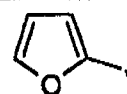
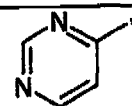
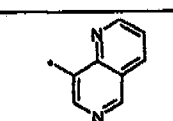
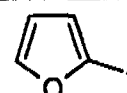
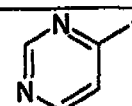
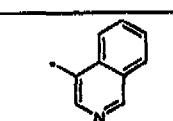
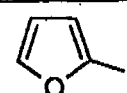
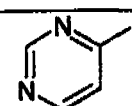
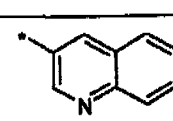
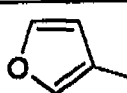
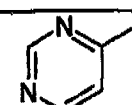
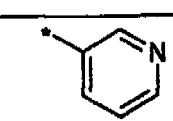
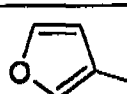
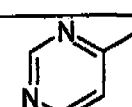
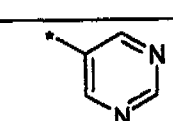
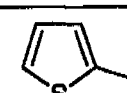
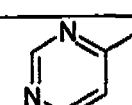
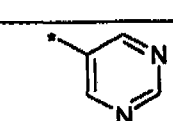
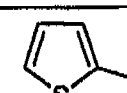
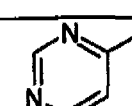
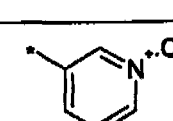
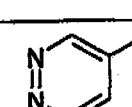
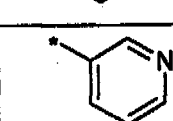
TABLE 2



Example	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			

4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			

32

17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			

33

**EXAMPLE 1****4'-(2-Furyl)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine**

An oven dried resealable Schlenk tube was charged with 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (Xantphos) (25.4 mg, 0.044 mmol), 3-bromopyridine (96.3 mL, 1 mmol), Cs₂CO₃ (456 mg, 1.4 mmol), 4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine (Preparation 1) (263 mg, 1.1 mmol) and dioxane (5 mL). The Schlenk tube was subjected to three cycles of evacuation-backfilling with argon, and tris(dibenzylidene acetone)dipalladium (0) [Pd₂(dba)₃] (18.3 mg, 0.02 mmol) was added. After three new cycles of evacuation-backfilling with argon the Schlenk tube was capped and placed in a 100°C oil bath. After 20 h. the mixture was cooled, 10 mL of water were added and the solid was collected by filtration to give the title compound as a yellowish solid (211 mg, 67%).

m.p.: 173.6-174.4 °C

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.26 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.98 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.68 (m, 1H).

ESI/MS m/e: 317 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O).

Retention time (min.): 8

Anal. Calcd. for C₁₇H₁₂N₆O: C, 64.55; H, 3.82; N, 26.57; Found: C, 63.47; H, 3.78; N, 24.59.

EXAMPLE 2**4'-(2-Furyl)-N-(6-methoxypyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine**

An oven dried resealable Schlenk tube was charged with CuI (18.5 mg, 0.1 mmol), 4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine (Preparation 1) (100 mg, 0.42 mmol), 5-bromo-2-methoxypyridine (0.065 mL, 0.5 mmol), K₂CO₃ (115 mg, 0.84 mmol) and dioxane (1 mL). After three cycles of evacuation-backfilling with argon, N,N'-dimethylethylene diamine (0.024 mL, 0.194 mmol) was added, the tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 110°C for 18 hours. The resulting suspension was allowed to reach room temperature and partitioned between water and dichloromethane, the organic phase was separated, washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with diethyl ether, the resulting solid was collected by filtration

34
311

and dried under vacuum to provide the title compound as an off-white solid (100 mg, 69%).

m.p.: 212.6-213.7 °C

5 δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.01 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.82 (m, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.09 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.67 (m, 1H), 3.84 (s, 3H).

ESI/MS m/e: 347 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₄N₆O₂).

Retention time (min.): 12

EXAMPLE 3

10 4'-(2-Furyl)-N-pyridin-2-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

Obtained as an off-white solid (55%) from the title compound of Preparation 1 and 2-bromopyridine following the procedure of example 2.

ESI/MS m/e: 317 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O).

Retention time (min.): 7

15

EXAMPLE 4

N-(6-Fluoropyridin-3-yl)-4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

Obtained as an off-white solid (33%) from the title compound of Preparation 1 and 5-bromo-2-fluoropyridine following the procedure of example 2.

20 ESI/MS m/e: 335 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₁FN₆O).

Retention time (min.): 12

EXAMPLE 5

4'-(2-Furyl)-N-(4-methylpyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

25 Obtained as an off-white solid (27%) from the title compound of Preparation 1 and 3-bromo-4-methylpyridine following the procedure of example 2.

ESI/MS m/e: 331 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₄N₆O).

Retention time (min.): 7

30 EXAMPLE 6

N-Pyridin-3-yl-4'-thien-2-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

Obtained as a yellowish solid (13%) from the title compound of Preparation 2 and 3-bromopyridine following the procedure of example 1.

ESI/MS m/e: 333 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆S).

35 Retention time (min.): 8

38
35

EXAMPLE 7

4'-(3-Fluorophenyl)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- Obtained as a yellowish solid (22%) from the title compound of Preparation 3 and 3-bromopyridine following the procedure of example 2.

ESI/MS m/e: 345 ([M+H]⁺, C₁₉H₁₃FN₆).

Retention time (min.): 9

EXAMPLE 8

- 10 **4'-(3-Fluorophenyl)-N-(6-methoxypyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine**

Obtained as a yellowish solid (20%) from the title compound of Preparation 3 and 5-bromo-2-methoxypyridine following the procedure of example 2.

ESI/MS m/e: 375 ([M+H]⁺, C₂₀H₁₅FN₆O).

Retention time (min.): 14

15

EXAMPLE 9

4'-(2-Furyl)-N-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-(methylthio)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

Obtained as a yellowish solid (50%) from the title compound of Preparation 4 and 5-bromo-2-methoxypyridine following the procedure of example 2.

- 20 ESI/MS m/e: 393 ([M+H]⁺, C₁₉H₁₆N₆O₂S).

Retention time (min.): 16

EXAMPLE 10

4'-(3-Fluorophenyl)-2-(methylthio)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- 25 Obtained as a yellowish solid (48%) from the title compound of Preparation 5 and 3-bromopyridine following the procedure of example 2.

ESI/MS m/e: 393 ([M+H]⁺, C₂₀H₁₆FN₆S).

Retention time (min.): 14

- 30 EXAMPLE 11

4-(2-Furyl)-5-pyridazin-4-yl-N-pyridin-3-ylpyrimidin-2-amine

Obtained as an off-white solid (15%) from the title compound of Preparation 6 and 3-bromopyridine following the procedure of example 1.

ESI/MS m/e: 317 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O).

36
38

Retention time (min.): 7

EXAMPLE 12

4'-(2-Furyl)-N-(1-oxidopyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- 5 Obtained as a white solid (40%) from the title compound of Preparation 1 and 3-bromopyridine 1-oxide following the procedure of example 1.
m.p.: 206.2-206.9°C
 δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.46 (bs, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.69 (d, 1H).
- 10 ESI/MS m/e: 333 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O₂)
Retention time (min.): 8

EXAMPLE 13

4'-(2-Furyl)-N-pyrimidin-5-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- 15 Obtained as a white solid (75%) from the title compound of Preparation 1 and 5-bromopyrimidine following the procedure of example 1.
m.p.: 227.8-228.9°C
 δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.41 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.26 (d, 2H), 8.85 (d, 2H), 8.72 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.68 (m, 1H).
- 20 ESI/MS m/e: 318 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₁N₇O)
Retention time (min.): 10

EXAMPLE 14

4'-(2-Furyl)-N-(5-methoxypyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- 25 Obtained as a yellowish solid (50%) from the title compound of Preparation 1 and 3-bromo-5-methoxypyridine following the procedure of example 1.
ESI/MS m/e: 347 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₄N₆O₂)
Retention time (min.): 10

30 EXAMPLE 15

4'-(2-Furyl)-N-(6-methylpyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- Obtained as a yellow solid (50%) from the title compound of Preparation 1 and 5-bromo-2-methylpyridine following the procedure of example 1.
ESI/MS m/e: 331 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₄N₆O).
- 35 Retention time (min.): 7

3A
37

EXAMPLE 16

4'-(2-Furyl)-N-pyrazin-2-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- An oven dried resealable Schlenk tube was charged with 4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine (Preparation 1) (240 mg, 1 mmol), sodium tert-butoxide (112 mg, 1.17 mmol), 2-chloropyrazine (0.075 mL, 0.83 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethyl amino)biphenyl (33 mg, 0.083 mmol) and toluene (2 mL). The Schlenk tube was subjected to three cycles of evacuation-backfilling with argon, and palladium(II) acetate (19 mg, 0.083 mmol) was added. After three new cycles of evacuation-backfilling with argon the Schlenk tube was capped and placed in a 110°C oil bath. After 20 h. the mixture was cooled, 10 mL of diethyl ether were added and the solid was collected by filtration to give the title compound as a white solid (88 mg, 33%)
- ESI/MS m/e: 318 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₁N₇O)
- Retention time (min.): 10

15

EXAMPLE 17

5-{[4'-(2-Furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-yl]amino}nicotinonitrile

- Obtained as an off-white solid (60%) from the title compound of Preparation 1 and 5-bromonicotinonitrile following the procedure of example 1.
- ESI/MS m/e: 342 ([M+H]⁺, C₁₈H₁₁N₇O)
- Retention time (min.): 12

EXAMPLE 18

4'-(2-Furyl)-N-(1-oxidopyrimidin-5-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- Obtained as a white solid (70%) from the title compound of Preparation 1 and 5-bromopyrimidine 1-oxide following the procedure of example 1.
- δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.67 (s, 1H), 9.26 (bs, 2H), 8.88 (d, 1H), 8.75 (bs, 2H), 8.66 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.69 (m, 1H).
- ESI/MS m/e: 334 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₁N₇O₂)
- Retention time (min.): 8

30

EXAMPLE 19

4'-(2-Furyl)-N-[2-(methylthio)pyrimidin-4-yl]-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- Obtained as an off-white solid (98%) from the title compound of Preparation 1 and 4-chloro-2-(methylthio)pyrimidine following the procedure of example 16.

35

32
38

δ ¹H-NMR (DMSO-d₆): 10.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.70 (m, 1H), 2.53 (s, 3H).

ESI/MS m/e: 364 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₃N₇OS)

Retention time (min.): 13

5

EXAMPLE 20**N-[6-(Benzyloxy)pyridin-3-yl]-4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine**

Obtained as an off-white solid (40%) from the title compound of Preparation 1 and 2-(benzyloxy)-5-bromopyridine following the procedure of example 1.

10 ESI/MS m/e: 423 ([M+H]⁺, C₂₄H₁₈N₆O₂)

Retention time (min.): 16

EXAMPLE 21**5-([4'-(2-Furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-yl]amino)pyridin-2(1H)-one**

15 Obtained as an off-white solid (11%) by catalytic hydrogenation of the title compound of example 20 (125 mg) in tetrahydrofuran (4 mL) using 10% Palladium(II) hydroxide and a hydrogen balloon. After 48 hours the catalyst is filtered and the solvent evaporated under reduced pressure.

δ ¹H-NMR (CD₃OD): 9.24 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H),

20 7.48 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.61 (m, 2H), 4.60 (bs, 1H)

ESI/MS m/e: 333 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O₂)

Retention time (min.): 8

EXAMPLE 22

25 **4'-(2-Furyl)-N-1,6-naphthyridin-8-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine**

Obtained as a dark yellow solid (95%) from the title compound of Preparation 1 and 8-bromo-1,6-naphthyridine following the procedure of example 1.

ESI/MS m/e: 368 ([M+H]⁺, C₂₀H₁₃N₇O)

Retention time (min.): 11

30

EXAMPLE 23**4'-(2-Furyl)-N-isoquinolin-4-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine**

Obtained as a beige solid (30%) from the title compound of Preparation 1 and 4-bromoisoquinoline following the procedure of example 1.

35 ESI/MS m/e: 367 ([M+H]⁺, C₂₁H₁₄N₆O)

39
38

Retention time (min.): 9

EXAMPLE 24

4'-(2-Furyl)-N-quinolin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- 5 Obtained as a yellow solid (60%) from the title compound of Preparation 1 and 3-bromoquinoline following the procedure of example 1.

ESI/MS m/e: 367 ([M+H]⁺, C₂₁H₁₄N₆O)

Retention time (min.): 14

10 EXAMPLE 25

4'-(3-Furyl)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

Obtained as a beige solid (35%) from the title compound of Preparation 7 and 3-bromopyridine following the procedure of example 1.

ESI/MS m/e: 317 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O).

- 15 Retention time (min.): 7

EXAMPLE 26

4'-(3-Furyl)-N-pyrimidin-5-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

- 20 Obtained as a beige solid (42%) from the title compound of Preparation 7 and 5-bromopyrimidine following the procedure of example 1.

ESI/MS m/e: 318 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₁N₇O)

Retention time (min.): 9

EXAMPLE 27

- 25 **N-Pyrimidin-5-yl-4'-(2-thienyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine**

Obtained as a yellow solid (60%) from the title compound of Preparation 2 and 5-bromopyrimidine following the procedure of example 1.

ESI/MS m/e: 334 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₁N₇S)

Retention time (min.): 11

30

EXAMPLE 28

N-(1-Oxidopyridin-3-yl)-4'-(2-thienyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine

Obtained as an off-white solid (35%) from the title compound of Preparation 2 and 3-bromopyridine 1-oxide following the procedure of example 1.

- 35 ESI/MS m/e: 349 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆OS)

40

Retention time (min.): 9

EXAMPLE 29

5-Pyridazin-4-yl-N-pyridin-3-yl-4-(2-thienyl)pyrimidin-2-amine

- 5 Obtained as a dark yellow solid (75%) from the title compound of Preparation 8 and 3-bromopyridine following the procedure of example 1.

ESI/MS m/e: 333 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆S)

Retention time (min.): 8

10 EXAMPLE 30

4-(2-Furyl)-5-pyridazin-4-yl-N-pyrimidin-5-ylpyrimidin-2-amine

Obtained as a yellow solid (33%) from the title compound of Preparation 6 and 5-bromopyrimidine following the procedure of example 1.

ESI/MS m/e: 318 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₁N₇O)

- 15 Retention time (min.): 9

COMPOSITION EXAMPLE 1

- 50,000 capsules each containing 100 mg of 4'-(2-furyl)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-
20 amine (active ingredient) were prepared according to the following formulation:

Active ingredient	5 Kg
Lactose monohydrate	10 Kg
Colloidal silicon dioxide	0.1 Kg
Corn starch	1 Kg
Magnesium stearate	0.2 Kg

Procedure

25

The above ingredients were sieved through a 60 mesh sieve, and were loaded into a suitable mixer and filled into 50,000 gelatine capsules.

COMPOSITION EXAMPLE 2

30

50,000 tablets each containing 50 mg of 4'-(2-furyl)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine (active ingredient) were prepared from the following formulation:

Active ingredient	2.5 Kg
Microcrystalline cellulose	1.95 Kg
Spray dried lactose	9.95 Kg
Carboxymethyl starch	0.4 Kg
Sodium stearyl fumarate	0.1 Kg
Colloidal silicon dioxide	0.1 Kg

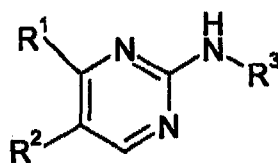
5 Procedure

All the powders were passed through a screen with an aperture of 0.6 mm, then mixed in a suitable mixer for 20 minutes and compressed into 300 mg tablets using 9 mm disc and flat bevelled punches. The disintegration time of the tablets was about 3 minutes.

CLAIMS

1. A compound of formula (I)

5

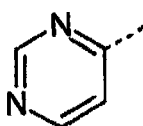


(I)

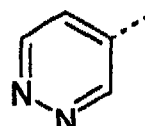
wherein

10 R^1 represents a monocyclic or polycyclic, aryl or heteroaryl group optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched, optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -
15 N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group;

20 R^2 represents a monocyclic N-containing heteroaryl group selected from the groups of formulae (IIa) or (IIb):



(IIa)



(IIb)

25

the groups of formula (IIa) and (IIb) being optionally substituted by one, two or three substituents selected from group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro,
30 cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein

43
93

R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.

- 5 R³ represents a monocyclic or polycyclic, heteroaryl group being optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -
- 10 N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.
- 15 or an N-oxide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
2. A compound according to claim 1 wherein R³ represents a either a monocyclic or polycyclic heteroaryl group comprising a nitrogen-containing six-membered ring or a monocyclic five-membered heteroaryl group not containing nitrogen in the ring
- 20 structure, the heteroaryl groups being optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-
- 25 C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.
3. A compound according to claim 2 wherein R³ represents a monocyclic or polycyclic
- 30 heteroaryl group comprising a nitrogen-containing six-membered ring, the heteroaryl groups being optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -
- 35 CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each

independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.

- 5 4. A compound according to any one of the preceding claims wherein R³ is selected from the group consisting of pyridine, pyrimidine, pyridazine, isoquinoline, quinoline, naphthyridine, pyridine-2(1H)-one, furan and thiophene all of them optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, oxo,
10 straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a
15 cyclic group.
5. A compound according to claim 4 wherein R³ is selected from the group consisting of pyridine and pyridine-2(1H)-one, all of them optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or
20 branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together
25 with the atom to which they are attached form a cyclic group.
6. A compound according to any one of claims 1 to 4 wherein R³ is selected from the group consisting of pyridine, pyrimidine, pyridazine, isoquinoline, quinoline, naphthyridine and pyridine-2(1H)-one, all of them optionally substituted by a
30 substituent selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, straight or branched optionally substituted lower alkylthio and cyano groups.

45
K5

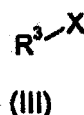
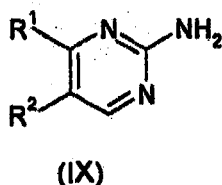
7. A compound according to any one of the preceding claims wherein R³ is selected from the group consisting of pyridine and pyridine-2(1H)-one, all of them optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, straight or branched optionally substituted lower alkylthio and cyano groups.
8. A compound according to any one of the preceding claims wherein R¹ represents a group selected from phenyl, furan-2-yl, furan-3-yl, thien-2-yl, thien-3-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl and pyridin-4-yl all of them optionally substituted by one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.
9. A compound according to claim 8 wherein R¹ represents a group selected from phenyl, furan-2-yl, furan-3-yl and thien-2-yl, all of them optionally substituted by an halogen atom.
10. A compound according to claim 9 wherein R¹ represents a group selected from unsubstituted furan-2-yl and unsubstituted thien-2-yl..
11. A compound according to any one of the preceding claims wherein R² represents a pyrimidinyl or pyridazinyl group which may be optionally substituted by one, two or three substituents selected from group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, hydroxy, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, -SH, straight or branched optionally substituted lower alkylthio, nitro, cyano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', wherein R', R'' and R''' each independently represents a hydrogen atom or a straight or branched, optionally substituted lower alkyl group or R' and R'' together with the atom to which they are attached form a cyclic group.

48
96

12. A compound according to claim 11 wherein R² represents a pyrimidinyl or pyridazinyl group which may be optionally substituted by a straight or branched optionally substituted lower alkylthio group.
- 5 13. A compound according to claim 12 wherein R² represents an unsubstituted pyrimidin-4-yl or unsubstituted pyridazin-4-yl group.
- 10 14. A compound according to any one of the preceding claims wherein R¹ represents a group selected from unsubstituted furan-2-yl and unsubstituted thien-2-yl, R² represents an unsubstituted pyrimidin-4-yl or an unsubstituted pyridazin-4-yl and wherein R³ is selected from the group consisting of pyridine, pyrimidine, pyridazine, isoquinoline, quinoline, naphthyridine and pyridine-2(1H)-one, all of them optionally substituted by a substituent selected from the group consisting of halogen atoms, straight or branched, optionally substituted lower alkyl, oxo, straight or branched, optionally substituted lower alkoxy, straight or branched optionally substituted lower alkylthio and cyano groups.
- 15 15. A compound according to claim 1 which is one of:
- 4'-(2-furyl)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 20 • 4'-(2-furyl)-N-(6-methoxypyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(2-furyl)-N-pyridin-2-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - N-(6-fluoropyridin-3-yl)-4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(2-furyl)-N-(4-methylpyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - N-pyridin-3-yl-4'-thien-2-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 25 • 4'-(3-fluorophenyl)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(3-fluorophenyl)-N-(6-methoxypyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(2-furyl)-N-(6-methoxypyridin-3-yl)-2-(methylthio)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(3-fluorophenyl)-2-(methylthio)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4-(2-furyl)-5-pyridazin-4-yl-N-pyridin-3-ylpyrimidin-2-amine
 - 30 • 4'-(2-furyl)-N-(1-oxidopyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(2-furyl)-N-pyrimidin-5-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(2-furyl)-N-(5-methoxypyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(2-furyl)-N-(6-methylpyridin-3-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(2-furyl)-N-pyrazin-2-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 35 • 5-[[4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-yl]amino]nicotinonitrile

- 47
- 4'-(2-furyl)-N-(1-oxidopyrimidin-5-yl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(2-furyl)-N-[2-(methylthio)pyrimidin-4-yl]-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - N-[6-(benzyloxy)pyridin-3-yl]-4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 5-[[4'-(2-furyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-yl]amino]pyridin-2(1H)-one
 - 5 • 4'-(2-furyl)-N-1,6-naphthyridin-8-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(2-furyl)-N-isoquinolin-4-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(2-furyl)-N-quinolin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(3-furyl)-N-pyridin-3-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 4'-(3-furyl)-N-pyrimidin-5-yl-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 10 • N-pyrimidin-5-yl-4'-(2-thienyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - N-(1-oxidopyridin-3-yl)-4'-(2-thienyl)-4,5'-bipyrimidin-2'-amine
 - 5-pyridazin-4-yl-N-pyridin-3-yl-4-(2-thienyl)pyrimidin-2-amine
 - 4-(2-furyl)-5-pyridazin-4-yl-N-pyrimidin-5-ylpyrimidin-2-amine.
- 15 16. A process for producing a compound of formula I as defined in any one of claims 1 to 15, wherein a compound of formula (IX) where R¹ and R² are as hereinbefore defined is coupled with a compound of formula (III) where R³ is as hereinbefore defined and X is halogen, preferably bromine, iodine or chlorine

20



17. A compound according to any one of claims 1 to 15 for use in the treatment of a pathological condition or disease susceptible to amelioration by antagonism of the adenosine A_{2B} receptor.
- 25
18. A pharmaceutical composition comprising a compound as defined in any one of claims 1 to 15 in admixture with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 30 19. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 15 in the manufacture of a medicament for the treatment of a pathological condition or disease susceptible of being improved by antagonism of the A_{2B} adenosine receptor.

28
98

20. Use according to claim 19, wherein the pathological condition or disease is asthma, bronchoconstriction, allergic diseases, hypertension, atherosclerosis, reperfusion injury, myocardial ischemia, retinopathy, inflammation, gastrointestinal tract disorders, cell proliferation disorders, diabetes mellitus, and/or autoimmune diseases.

5

21. A method for treating a subject afflicted with a pathological condition or disease susceptible to amelioration by antagonism of the A_{2B} adenosine receptor, which comprises administering to said subject an effective amount of a compound as defined in any one of claims 1 to 15.

10

22. A method according to claim 21, wherein the pathological condition or disease is asthma, bronchoconstriction, allergic diseases, hypertension, atherosclerosis, reperfusion injury, myocardial ischemia, retinopathy, inflammation, gastrointestinal tract disorders, cell proliferation disorders, diabetes mellitus, and/or autoimmune diseases.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/010644

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D405/14 C07D409/14 C07D401/14 C07D471/04 A61K31/506
A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 283 056 A (EISAI CO., LTD.) 12 February 2003 (2003-02-12) cited in the application the whole document, particularly example 30	1-22
X	WO 03/035639 A (EISAI CO., LTD.) 1 May 2003 (2003-05-01) the whole document	1-22
P, X	-& EP 1 439 175 A (EISAI CO., LTD.) 21 July 2004 (2004-07-21)	1-22
X	WO 03/057689 A (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 17 July 2003 (2003-07-17) the whole document	1-22

☐

Further documents are listed in the continuation of box C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 2004

Date of mailing of the international search report

27/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/010644

DB
50

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 21 and 22 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/010644

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1283056	A	12-02-2003	AU 5260601 A	07-11-2001
			CA 2407013 A1	22-10-2002
			EP 1283056 A1	12-02-2003
			HU 0300927 A2	28-07-2003
			MX PA02010552 A	10-03-2003
			NO 20025116 A	23-12-2002
			US 2003171383 A1	11-09-2003
			CN 1426310 T	25-06-2003
			WO 0180893 A1	01-11-2001
			ZA 200207744 A	26-09-2003
WO 03035639	A	01-05-2003	BR 0213455 A	19-10-2004
			CA 2463284 A1	01-05-2003
			EP 1439175 A1	21-07-2004
			WO 03035639 A1	01-05-2003
EP 1439175	A	21-07-2004	BR 0213455 A	19-10-2004
			CA 2463284 A1	01-05-2003
			EP 1439175 A1	21-07-2004
			WO 03035639 A1	01-05-2003
WO 03057689	A	17-07-2003	WO 03057689 A1	17-07-2003

NUEVOS DERIVADOS DE PIRIMIDIN-2-AMINA

La presente invención se refiere a nuevos antagonistas del receptor de adenosina A_{2B} . Estos compuestos son útiles en el tratamiento, prevención o supresión de enfermedades y trastornos conocidos por ser susceptibles de mejorar mediante el antagonismo del receptor de adenosina A_{2B} , tales como asma, enfermedades alérgicas, inflamación, aterosclerosis, hipertensión, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos de proliferación celular, diabetes mellitus y enfermedades autoinmunes.

10

La adenosina regula diversas funciones fisiológicas mediante receptores de membrana celular específicos, que son miembros de la familia de receptores acoplados a proteína G. Se han identificado y clasificado cuatro receptores de adenosina distintos: A_1 , A_{2A} , A_{2B} y A_3 .

15

El subtipo de receptor de adenosina A_{2B} (véase Feoktistov, I., Biaggioni, I. *Pharmacol. Rev.* 1997, 49, 381-402) se ha identificado en una variedad de tejidos humanos y murinos y está implicado en la regulación del tono vascular, crecimiento del músculo liso, angiogénesis, producción de glucosa hepática, movimientos intestinales, secreción intestinal y desgranulación de mastocitos.

20

A la vista de los efectos fisiológicos mediados por la activación del receptor de adenosina, se han descrito recientemente diversos antagonistas del receptor A_{2B} para el tratamiento o prevención de asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, hipertensión, aterosclerosis, lesión por reperusión, isquemia de miocardio, retinopatía, inflamación, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos de proliferación celular y/o diabetes mellitus. Véanse por ejemplo los documentos WO03/063800, WO03/042214, WO 03/035639, WO02/42298, EP 1283056, WO 01/16134, WO 01/02400, WO01/60350 o WO 00/73307.

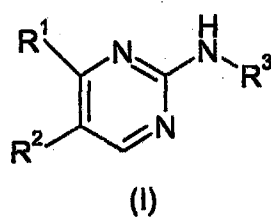
30

Se ha encontrado ahora que ciertos derivados de pirimidin-2-amina son nuevos y potentes antagonistas selectivos del receptor de adenosina A_{2B} y

pueden por tanto utilizarse en el tratamiento o prevención de estas enfermedades.

5 Son objetivos adicionales de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar dichos compuestos; composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos; el uso de los compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejorar mediante el antagonismo del receptor de adenosina A_{2B}; y procedimientos de tratamiento
10 de afecciones patológicas o enfermedades susceptibles de mejora mediante el antagonismo del receptor de adenosina A_{2B} que comprenden la administración de los compuestos de la invención a un sujeto necesitado de tratamiento.

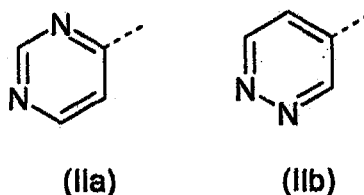
15 Por tanto, la presente invención se dirige a nuevos derivados de pirimidin-2-amina de fórmula (I)



20 en la que

R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo constituido por átomos de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxí, alcoxi inferior lineal o ramificado
25 opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están
30 unidos forman un grupo cíclico;

R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno seleccionado del grupo de fórmulas (IIa) o (IIb):



5

estando los grupos de fórmula (IIa) y (IIb) opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por átomos de halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, hidroxí, alcoxí inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, -SH, alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', en los que cada uno de R', R'' y R''' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

R^3 representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxí, oxo, alcoxí lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

o un N-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión alquilo inferior comprende radicales lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen 1 a 8, preferiblemente 1 a 6, y más preferiblemente 1 a 4 átomos de

carbono. Los sustituyentes presentes en dichos grupos alquilo se seleccionan de entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

Los ejemplos incluyen radicales metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo y *terc*-butilo, n-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo, 1-etilpropilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo y isohexilo.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión alcoxi inferior comprende radicales que contienen oxi lineales o ramificados opcionalmente sustituidos que tienen cada uno porciones alquilo de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los sustituyentes presentes en dichos grupos alcoxi se seleccionan de entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

Los radicales alcoxi preferidos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, *terc*-butoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, hidroximetoxi, 2-hidroxietoxi o 2-hidroxipropoxi.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión alquiltio inferior comprende radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6 y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Los sustituyentes presentes en dichos grupos alquiltio se seleccionan de entre átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

Los radicales alquiltio opcionalmente sustituidos preferidos incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, sec-butiltio, *terc*-butiltio, trifluorometiltio, difluorometiltio, hidroximetiltio, 2-hidroxietiltio o 2-hidroxipropiltio.

Como se utiliza en la presente memoria, la expresión grupo cíclico comprende, a menos que se especifique otra cosa, radicales carbocíclicos y heterocíclicos. Los radicales cíclicos pueden contener uno o más anillos. Los

radicales carbocíclicos pueden ser aromáticos o alicíclicos, por ejemplo radicales cicloalquilo. Los radicales heterocíclicos incluyen también radicales heteroarilo.

5 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión grupo aromático comprende típicamente un sistema aromático anillos de 5 a 14 miembros, tal como un anillo de 5 ó 6 miembros, que puede contener uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y N. Cuando no están presentes heteroátomos, el radical se denomina radical arilo, y cuando al menos está
10 presente un heteroátomo se denomina radical heteroarilo. El radical aromático puede ser monocíclico o policíclico, tal como fenilo o naftilo. Cuando un radical o resto aromático porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

15 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión radical arilo comprende típicamente un radical arilo C₅-C₁₄ monocíclico o policíclico tal como fenilo o naftilo, antranilo o fenantrilo. Se prefiere fenilo. Cuando un radical arilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser el mismo o
20 diferentes.

 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión radical heteroarilo comprende típicamente un sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende al menos un anillo heteroaromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N. Un radical heteroarilo puede ser un
25 anillo simple o dos o más anillos condensados en los que al menos un anillo contiene un heteroátomo.

 Los ejemplos incluyen radicales piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furilo, oxadiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo,
30 tienilo, pirrolilo, piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, cinnolino, triazolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, isoindolilo, imidazolinilo, pteridinilo y pirazolilo. Se prefieren los radicales piridilo, tienilo, furanilo, piridazinilo, pirimidinilo y quinolilo.

35

Cuando un radical heteroarilo porta 2 o más sustituyentes, los sustituyentes pueden ser el mismo o diferentes.

5 Como se utiliza en la presente memoria, algunos de los átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos pueden estar no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes, con lo cual los átomos de hidrógeno unidos a los átomos, radicales, restos, cadenas o
10 ciclos no sustituidos están reemplazados por átomos, radicales, restos, cadenas o ciclos químicamente aceptables. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser el mismo o diferentes.

15 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión átomo de halógeno comprende átomo de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferiblemente cloro o flúor. El término halo cuando se utiliza como prefijo tiene el mismo significado.

20 Como se utiliza en la presente memoria, la expresión sal farmacéuticamente aceptable comprende sales con un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen tanto ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromhídrico, yodhídrico y nítrico, como ácidos orgánicos, por ejemplo ácido cítrico, fumárico, maleico, málico, mandélico, ascórbico,
25 oxálico, succínico, tartárico, benzoico, acético, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico o *p*-toluenosulfónico. Las bases farmacéuticamente aceptables incluyen hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo sodio o potasio) y metal alcalinotérreo (por ejemplo calcio o magnesio) y bases orgánicas, por ejemplo alquilaminas, arilalquilaminas y aminas heterocíclicas.

30 Otras sales preferidas según la invención son compuestos de amonio cuaternario en los que se asocia un equivalente de un anión (X^-) con la carga positiva del átomo de N. X^- puede ser un anión de diversos ácidos minerales, tales como por ejemplo cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, nitrato, fosfato, o un
35 anión de un ácido orgánico, tal como por ejemplo acetato, maleato, fumarato,

5 citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, trifluoroacetato, metanosulfonato, y *p*-toluenosulfonato. Preferiblemente X⁻ es un anión seleccionado de cloruro, bromuro, ioduro, sulfato, nitrato, acetato, maleato, oxalato, succinato y trifluoroacetato. Más preferiblemente, X⁻ es cloruro, bromuro, trifluoroacetato o metanosulfonato.

10 Como se utiliza en la presente memoria, se forma un *N*-óxido a partir de aminas o imidas básicas terciarias presentes en la molécula utilizando un agente de oxidación conveniente.

15 Compuestos preferidos de la invención son aquellos en los que R² representa un grupo pirimidinilo o piridazinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por átomos de halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, hidroxí, alcoxi inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, -SH, alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', en los que cada uno de R', R'' y R''' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado o R' y R'' junto con el átomo a que están unidos forman un grupo cíclico.

25 Otros compuestos preferidos son aquellos en los que R² representa un grupo pirimidinilo o piridazinilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado. Más preferiblemente R² representa un grupo seleccionado de pirimidin-4-ilo, 2-metiltio-pirimidin-4-ilo y piridazin-4-ilo.

30 Se prefieren también compuestos en los que R³ representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que comprende un anillo de seis miembros que contiene nitrógeno o un grupo heteroarilo de cinco miembros monocíclico que no contiene nitrógeno en la estructura de anillo, estando los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado
35 opcionalmente sustituido, hidroxí, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado

opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado
opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -
N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R'''
5 independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o
ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están
unidos forman un grupo cíclico.

Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos en los que
R³ representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que comprende un
10 anillo de seis miembros que contiene nitrógeno, estando los grupos heteroarilo
opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del
grupo que consiste en átomos de halógeno, grupos alquilo inferior
opcionalmente sustituido lineal o ramificado, hidroxí, oxo, alcoxi inferior
opcionalmente sustituido lineal o ramificado, -SH, alquiltio inferior
15 opcionalmente sustituido lineal o ramificado, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -
C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', en los que cada uno de R', R''
y R''' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo
alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado o R' y R'' junto con
el átomo a que están unidos forman un grupo cíclico.

20 Incluso es más preferido que en los compuestos de la presente
invención R³ represente un resto seleccionado entre el grupo formado por
piridina, pirimidina, piridazina, isoquinolina, quinolina, naftiridina, piridin-2(1H)-
ona, furano y tiofeno, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con
25 uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por átomos de
halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, hidroxí,
oxo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, -SH, alquiltio
inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, nitro, ciano, -NR'R'', -
CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', en los que cada uno
30 de R', R'' y R''' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un
grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, o R' y R''
junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

En una realización todavía más preferida, R³ se selecciona del grupo
35 formado piridina, pirimidina, piridazina, isoquinolina, quinolina, naftiridina y

piridin-2(1H)-ona, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo formado por átomos de halógeno, grupos alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, oxo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado y ciano.

Más preferiblemente R^3 representa un grupo seleccionado de entre piridina y piridin-2(1H)-ona, todos ellos opcionalmente sustituidos por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halógeno, alquilo inferior, lineal o ramificado opcionalmente sustituido, oxo, alcoxi inferior, lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquiltio inferior, lineal o ramificado opcionalmente sustituido y ciano.

Todavía más preferiblemente, R^3 representa un grupo seleccionado de 1-oxidopiridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 5-metoxipiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirazin-2-ilo, 5-ciano-piridin-3-ilo, 1-oxidopirimidin-5-ilo, 2-(metiltio)pirimidin-4-ilo, 6-(benciloxi)piridin-3-ilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-ilo, 1,6-naftiridin-8-ilo, isoquinolin-4-ilo, quinolin-3-ilo, piridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 4-metilpiridin-3-ilo y piridazin-4-ilo. Es todavía más preferido que R^3 represente un grupo seleccionado de piridin-3-ilo, 6-metoxipiridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 6-fluoropiridin-3-ilo, 4-metilpiridin-3-ilo y piridazin-4-ilo.

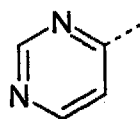
Lo más preferiblemente, R^1 representa un grupo seleccionado de fenilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, todos ellos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, representando cada R' , R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico. Más preferiblemente, R^1 representa un grupo seleccionado de fenilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tien-2-ilo, los cuales están todos opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno. Todavía es más

61
61

preferible que R^1 represente un grupo seleccionado de furan-2-ilo, tien-2-ilo y 3-fluorofenilo y lo más preferido es que R^1 se seleccione entre furan-2-ilo no sustituido y tien-2-ilo no sustituido.

5 Compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en los que R^2 representa un grupo pirimidinilo o piridazinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por átomos de halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido
10 lineal o ramificado, -SH, alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, en los que cada uno de R' , R'' y R''' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado o R' y R'' junto con el átomo al que
15 están unidos forman un grupo cíclico.

Típicamente, R^2 representa un grupo heteroarilo monocíclico de fórmula (IIa):



(IIa)

20 estando opcionalmente sustituido el grupo heteroarilo de fórmula (IIa) con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxilo, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o
25 ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, representando cada R' , R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están
30 unidos forman un grupo cíclico, y representando R^3 un grupo piridino opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido,

67
D

hidroxi, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o
5 un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

Otros compuestos preferidos de la presente invención son aquellos en los que R² representa un grupo pirimidinilo o piridazinilo que puede estar
10 opcionalmente sustituido con un grupo alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado. Más prefidos son los compuestos en los que R² representa un resto pirimidin-4-ilo no sustituido o piridazin-4-ilo no sustituido.

Compuestos particularmente preferidos de la presente invención son
15 aquellos en los que R¹ representa un grupo seleccionado de fenilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo y tien-2-ilo, los cuales están todos opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno, R² representa un grupo pirimidinilo o piridazinilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado y en el que R³ se selecciona del grupo formado
20 por piridina, pirimidina, piridazina, isoquinolina, quinolina, naftiridina y piridin-2(1H)-ona, los cuales están todos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo formado por átomos de halógeno, grupos alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, oxo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, alquiltio inferior opcionalmente
25 sustituido lineal o ramificado y ciano, así como sus sales y N-óxidos farmacéuticamente aceptables.

Todavía son más preferidos los compuestos en los que R¹ representa un grupo seleccionado de furan-2-ilo no sustituido y tien-2-ilo no sustituido, R²
30 representa un grupo pirimidin-4-ilo no sustituido o piridazin-4-ilo no sustituido y en los que R³ se selecciona de entre el grupo que consiste en piridina, pirimidina, piridazina, isoquinolina, quinolina, naftiridina y piridin-2(1H)-ona, todos ellos opcionalmente sustituidos por un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en átomos de halogeno, alquilo inferior, lineal o ramificado,
35 opcionalmente sustituido, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado, opcionalmente

sustituido, alquiltio inferior lineal o ramificado, opcionalmente sustituido y grupos ciano así como las sales farmacéuticamente aceptables y N-óxidos de los mismos.

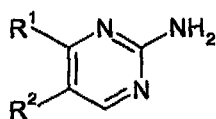
- 5 Los compuestos individuales particulares de la invención incluyen:
- 4'-(2-furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-piridin-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
10 N-(6-fluoropiridin-3-il)-4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-(4-metilpiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
N-piridin-3-il-4'-tien-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(3-fluorofenil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(3-fluorofenil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
15 4'-(2-furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(metiltio)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(3-fluorofenil)-2-(metiltio)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4-(2-furil)-5-piridazin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-(1-oxidopiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-pirimidin-5-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
20 4'-(2-furil)-N-(5-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-(6-metilpiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-pirazin-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
5-[[4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-il]amino]nicotinonitrilo
4'-(2-furil)-N-(1-oxidopirimidin-5-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
25 4'-(2-furil)-N-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-4,5'-bipirimidin-2'-amina
N-[6-(benciloxi)piridin-3-il]-4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
5-[[4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-il]amino]piridin-2(1H)-ona
4'-(2-furil)-N-1,6-naftiridin-8-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-isoquinolin-4-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
30 4'-(2-furil)-N-quinolin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(3-furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

- 5 4'-(3-furil)-N-pirimidin-5-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
N-pirimidin-5-il-4'-(2-tienil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
N-(1-oxidopiridin-3-il)-4'-(2-tienil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
5-piridazin-4-il-N-piridin-3-il-4-(2-tienil)pirimidin-2'-amina
4-(2-furil)-5-piridazin-4-il-N-pirimidin-5-ilpirimidin-2'-amina

Son de notable interés:

- 10 4'-(2-furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
N-(6-fluoropiridin-3-il)-4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
N-piridin-3-il-4'-tien-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4-(2-furil)-5-piridazin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-(1-oxidopiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-pirimidin-5-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
15 5-[[4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-il]amino}piridin-2(1H)-ona

20 Según un rasgo adicional de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) se preparan mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula (IX), en la que R¹ y R² son como se definen anteriormente en la presente invención, con un compuesto de fórmula (III) en la que R³ es como se define anteriormente y X es halógeno, preferiblemente bromo, yodo o cloro.



(IX)

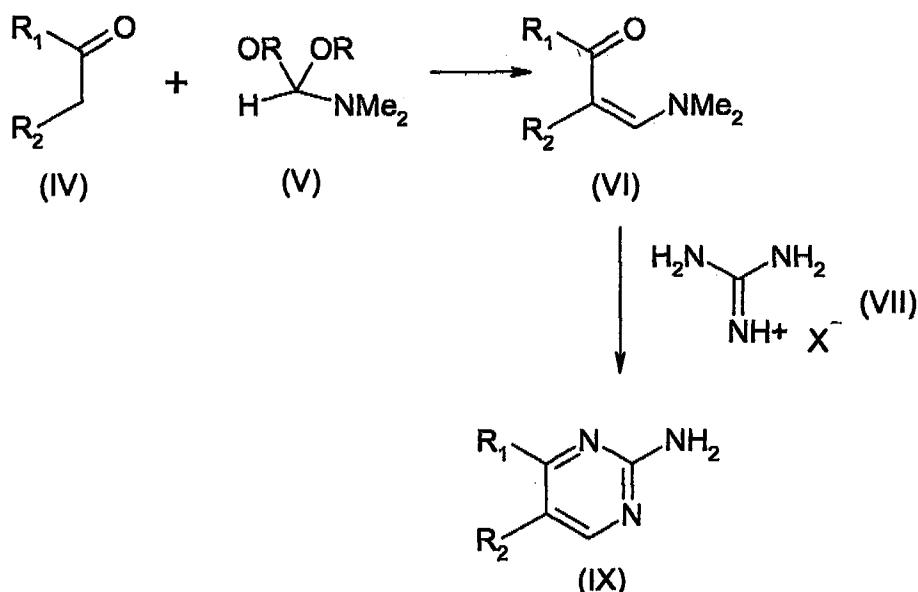


(III)

25 La reacción se lleva a cabo utilizando los procedimientos generales catalizados con paladio y/o cobre para la arilación de aminas (para referencias véanse Yin, J. et al. *Org. Lett.* **2002**, 4(20), 3481 y Buchwald S. L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 7421).

65

Los compuestos intermedios de fórmula (IX) pueden prepararse mediante reacción de un derivado etanona (IV) correspondiente en una secuencia de dos etapas.

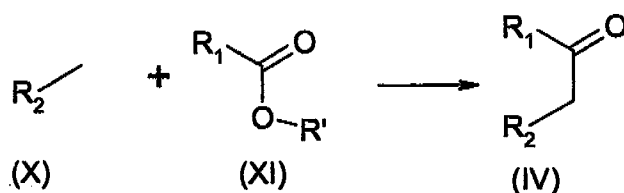


5

En primer lugar, el compuesto de fórmula (IV) se hace reaccionar en dialquilacetal de dimetilformamida no diluida de fórmula (V) (preferiblemente dimetilacetal) a temperatura ambiente. Después, el correspondiente derivado dimetilaminopropenona de fórmula (VI) reacciona con guanidina en forma de una sal (VII), por ejemplo hidroháluro o carbonato, en un disolvente orgánico, preferiblemente un disolvente aprótico polar tal como *N,N*-dimetilformamida, dioxano, acetona o tetrahidrofurano, en presencia de una base tal como carbonato de potasio y a una temperatura de 15°C a 110°C, proporcionando el compuesto de fórmula (IX).

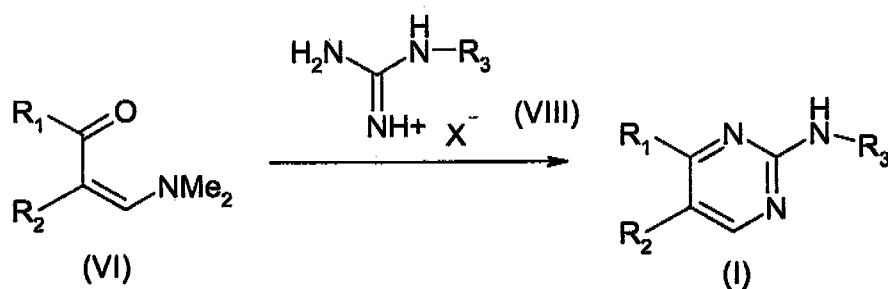
Los compuestos intermedios de fórmula (IV) pueden prepararse mediante reacción de un anillo heteroaromático sustituido con metilo (X) con un éster de ácido carboxílico aromático o heteroaromático (preferiblemente éster metílico o etílico) (XI) como se muestra en el siguiente esquema:

20



La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferiblemente en un disolvente polar aprótico tal como tetrahidrofurano, en presencia de una base
5 tal como bis(trimetilsilil)amiduro de litio y a una temperatura entre -70°C y 50°C para dar el compuesto de fórmula (IV).

De modo alternativo, los compuestos de formula general (I) pueden obtenerse por condensación de los correspondientes derivados de dimetilamino
10 propenona de formula (VI) con guanidinas sustituidas de fórmula general (VII) siguiendo el esquema:



15 Las guanidinas de fórmula general (VIII) se preparan usando procedimientos conocidos *per se* (por ejemplo Barber, C.G. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 181-184).

20 Cuando los grupos R¹ a R³ son susceptibles de reacción química en las condiciones de los procesos descritos anteriormente en la presente memoria o son incompatibles con los citados procesos, pueden llevarse a cabo fácilmente procesos alternativos utilizando procedimientos de química orgánica sintética para, por ejemplo, proteger los grupos funcionales y finalmente eliminar los grupos protectores.

6A
02

Los derivados de pirimidin-2-amina de fórmula (I) pueden convertirse mediante procedimientos conocidos *per se* en sales o N-óxidos farmacéuticamente aceptables. Las sales preferidas son sales de adición de ácidos obtenibles mediante tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido fumárico, tartárico, succínico o clorhídrico. Además, los derivados de pirimidin-2-amina de fórmula (I) en la que existe la presencia de un grupo ácido pueden convertirse en sales farmacológicamente aceptables mediante reacción con un hidróxido de metal alcalino o una base orgánica tal como hidróxido de sodio o potasio. Las sales de adición de ácido o base así formadas pueden intercambiarse con contraiones farmacéuticamente aceptables adecuados utilizando procesos conocidos *per se*.

15 Ensayo de unión competitiva de radioligando del subtipo de receptor de adenosina 1

Se adquirieron células CHO-K1 que expresan receptores A1 recombinantes en Euroscreen (Bélgica). Para la preparación de membrana, se recogieron células de las placas de cultivo de tejido utilizando un rascador celular, se resuspendieron en 10-15 ml de tampón de homogeneización (Tris-HCl 15 mM pH 7,5, MgCl₂ 2 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM), se homogeneizaron y se centrifugaron a 40.000 g durante 25 minutos. El sedimento resultante se resuspendió en el mismo tampón y se centrifugó de nuevo durante 25 minutos. Finalmente, el sedimento se resuspendió en 500 µl de tampón de almacenamiento (Tris-HCl 7,5 mM pH 7,5, MgCl₂ 12,5 mM, EDTA 0,3 mM, EGTA 1 mM, sacarosa 250 mM), donde se determinó el contenido total de proteína.

Se llevaron a cabo ensayos de competición incubando 15 µg de preparaciones de membrana A1, [³H]-DPCPX 2 nM (Amersham) como radioligando y 10 µM de ligando DPCPX no marcado, en un volumen total de 100 µl de tampón (Hepes 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, 2 U/ml de adenosindesaminasa) durante 1 hora a 25°C. Las muestras se filtraron y se lavaron 4 veces con 250 µl de tampón (Hepes 20 mM pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM) utilizando placas (Millipore MAFCN0B50) preincubadas durante

15 minutos en 250 μ l del mismo tampón. Las muestras se contaron utilizando 30 μ l de LSC Universol (ICN) en un contador Wallac 1450 Microbeta. Se ensayó la unión no específica utilizando M R-PIA 10 μ M.

5 Ensayo de unión competitiva de radioligando del subtipo de receptor de adenosina 2A

Se prepararon membranas a partir de células Hela transfectadas de forma estable con el receptor A_{2A} humano recombinante. Para la preparación
10 de membrana, se recogieron las células de placas de cultivo de tejido utilizando un rascador celular, se resuspendieron en 10-15 ml de tampón de homogeneización (Tris-HCl 5 mM, EDTA 2 mM), se homogeneizaron y se centrifugaron a 1.000 g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se recuperó después y se centrifugó a 50.000 g durante 1 hora a 4°C. Finalmente, el
15 sedimento se resuspendió en 100-500 μ l de tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM pH 7,4), donde se determinó el contenido de proteína total.

Se llevaron a cabo ensayos de competición incubando 5 μ g de membranas A_{2A} , [3 H]-ZM241385 (Tocris) 3 nM como radioligando y 50 μ M de
20 as ligando ZM241385 no marcado, en un volumen total de 100 μ l de tampón (TrisHCl 50 μ M pH 7,4, EDTA 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM, 2 U/ml de adenosindesaminasa) durante 30 minutos a 25°C. Las muestras se filtraron después y se lavaron 4 veces con 250 μ l de tampón (TrisHCl 50 μ M pH 7,4, EDTA 1 mM, $MgCl_2$ 10 mM) utilizando placas (Millipore MAFCN0B50)
25 preincubadas durante 15 minutos en 250 μ l del mismo tampón. Se contaron las muestras utilizando 30 μ l de LSC Universol (ICN) en un contador Wallac 1450 Microbeta. La unión no específica se ensayó utilizando NECA 50 μ M.

30 Ensayo de unión competitiva de radioligando del subtipo de receptor de adenosina 2B

Se adquirieron membranas derivadas de células HEK293 transfectadas con A_{2B} humano recombinante de Receptor Biology. Se llevaron a cabo ensayos de competición incubando 18 μ l de membranas A_{2B} , [3 H]-
35 DPCPX (Amersham) 35 nM como radioligando y 400 μ M de ligando DPCPX no

68
69

marcado, en un volumen total de 100 μ l de tampón (Tris-HCl 50 mM pH 6,5, $MgCl_2$ 10 mM, EDTA 1 mM, benzamidina 0,1 mM, 2 U/ml de adenosindesaminasa) durante 30 minutos a 25°C. Las muestras se filtraron 4 veces con 250 μ l de tampón (Tris-HCl 50 mM pH 6,5) utilizando placas GF/C (Whatman) preincubados durante 15 minutos en 250 μ l del mismo tampón. Las muestras se contaron utilizando 30 μ l de LSC Universol (ICN) en un contador Wallac 1450 Microbeta. La unión no específica se ensayó utilizando NECA 400 μ M.

10 Ensayo de unión competitiva de radioligando del subtipo de receptor de adenosina 3

Se prepararon membranas a partir de células Hela transfectadas de forma estable con el receptor A_3 humano recombinante. Para la preparación de membrana, se recogieron células de placas de cultivo de tejidos utilizando un rascador celular, se resuspendieron en 10-15 ml de tampón de homogeneización (Tris-HCl 5 mM, EDTA 2 mM), se homogeneizaron y se centrifugaron a 1.000 g. durante 10 minutos a 4°C. Después, el sobrenadante se recuperó y se centrifugó a 50.000 g durante 1 hora a 4°C. Finalmente, el sedimento se resuspendió en 100-500 μ l de tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM pH 7,4), donde se determinó el contenido total de proteína.

Se llevaron a cabo ensayos de competición incubando 100 μ g de membranas A_3 , [3H]-NECA (Amersham) 30 nM como radioligando y 50 μ M de ligando NECA no marcado, en un volumen total de 100 μ l de tampón (Tris-HCl 50 mM pH 7,4, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM, 2 U/ml de adenosindesaminasa) durante 3 horas a 25°C. Se filtraron las muestras 4 veces con 250 μ l de tampón (Tris-HCl 50 mM pH 7,4) utilizando placas (Millipore MAFBN0B50) preincubadas durante 15 minutos en 250 μ l del mismo tampón. Las muestras se contaron utilizando 30 μ l de LSC Universol (ICN) en un contador Wallac 1450 Microbeta. La unión no específica se ensayó utilizando R-PIA 100 μ M.

Ensayo de AMPc celular funcional del subtipo de receptor de adenosina 2B

El ensayo se llevó a cabo utilizando CHO-K1 transfectadas con receptor A_{2B} humano recombinante y un kit comercial de EIA (Amersahm, RPN225). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 10.000 células/pocillo. Después de 24 horas, las placas se dispusieron en hielo durante 5 minutos, se eliminó el medio y todos los pocillos se aclararon dos veces con 100 µl de medio de incubación (Hepes 25 mM, DMEM-F12). Después de lavar, se añadieron Rolipram (30 µM) y antagonistas en 100 µl de medio de incubación, y las placas se incubaron durante 15 minutos a 37°C. Se añadió después NECA para alcanzar una concentración final de 10 µM, y las placas se incubaron durante otros 15 minutos a 37°C. Después de la incubación, el medio se eliminó de todos los pocillos, se añadieron 200 µl de tampón de lisis (reactivo 1B de Amersham RPN225), y las placas se incubaron 10 minutos a temperatura ambiente con agitación ligera. Después de la lisis, se transfirieron 100 µl del lisado a una placa pretratada con anticuerpo anti-conejo, se añadieron 100 µl de suero anti-AMPC de conejo a los pocillos y las placas se incubaron durante 2 horas a 4°C. Se añadió después AMPc acoplado a peroxidasa, y las placas se incubaron durante 1 hora a 4°C. Las placas se lavaron después 4 veces con 100 µl de tampón (tampón de lavado, Amersham RPN225). Después del lavado, se añadieron 150 µl de sustrato de peroxidasa a los pocillos y las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Finalmente, se añadieron 100 µl de ácido sulfúrico 1 M para detener la reacción y se midió la DO a 450-495 nm.

La K_i funcional se calculó usando la siguiente fórmula:
 $K_i = [IC_{50} / (1 + [C] / K_d)]$ según Cheng Y. C. And Prusoff W. H. *Biochem. Pharmacol.* 1973, 22, 3099-3108, en la que IC₅₀ es la IC₅₀ del compuesto testado, [C] es la concentración total NECA y K_d es la EC₅₀ para NECA.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Ejemplo	Unión de A ₁ humano K _i (nM)	Unión de A _{2A} humano K _i (nM)	Ensayo de AMPc de A _{2B} humano	Unión de A ₃ humano K _i (nM)
---------	--	---	--	--

7/27

			K _i * (nM)	
1	14% a 1 µM	2537	17	1096
2	5% a 1 µM	14% a 1 µM	55	4315
4	30% a 1 µM	21% a 1 µM	100	1692
6	31% a 1µM	620	12	310
11	23% a 1 µM	17% a 1 µM	70	407
12	4% @ 1µM	7% @ 1µM	57	846
13	3% @ 1µM	15% @ 1µM	12	1442
21	0% @ 1µM	0% @ 1µM	17	2787

K_i* funcional

5 Puede observarse en la Tabla 1 que los compuestos de fórmula (I) son potentes inhibidores del subtipo de receptor de adenosina A_{2B} y muy selectivos frente a los demás subtipos de receptor de adenosina. Los derivados de pirimidin-2-amina preferidos de la invención poseen un valor de K_i funcional para la inhibición de A_{2B} (determinado como se define anteriormente) menor de 100 nM, preferiblemente menor de 60 nM, y lo más preferiblemente menor de 20 nM.

10

Los derivados de pirimidin-2-amina de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades conocidas por ser susceptibles de mejora mediante tratamiento con un antagonista del receptor de adenosina A_{2B}. Dichas enfermedades son, por ejemplo, asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, inflamación, lesión por reperfusión, isquemia de miocardio, aterosclerosis, hipertensión, retinopatía, diabetes mellitus, inflamación, trastornos del tracto gastrointestinal y/o enfermedades autoinmunes. Son ejemplos de enfermedades autoinmunes que pueden tratarse o prevenirse utilizando los compuestos de la invención, enfermedad de Addison, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad de Crohn, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, diabetes mellitus insulín dependiente, esclerosis múltiple, miastenia grave, pénfigo vulgar, anemia perniciosa, glomerulonefritis

20

postestreptocócica, psoriasis, artritis reumatoide, escleroderma, síndrome de Sjogren, infertilidad espontánea y lupus sistémico eritematoso.

En consecuencia, los derivados de pirimidin-2-amina de la invención y
5 las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y las composiciones
farmacéuticas que comprenden dicho compuesto y/o sales del mismo pueden
utilizarse en un procedimiento de tratamiento de trastornos del cuerpo humano
que comprende administrar a un sujeto que requiere dicho tratamiento una
cantidad eficaz de derivado de pirimidin-2-amina de la invención o una sal
10 farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona también composiciones
farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo al menos un derivado
de pirimidin-2-amina de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del
15 mismo, en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como
un vehículo o diluyente. El ingrediente activo puede comprender de 0,001% a
99% en peso, preferiblemente de 0,01% a 90% en peso de la composición,
dependiendo de la naturaleza de la formulación y de si ha de realizarse más
dilución antes de la aplicación. Preferiblemente, las composiciones se preparan
20 en una forma adecuada para administración oral, tópica, nasal, rectal,
percutánea o inyectable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se mezclan con el
compuesto activo, o sales de dicho compuesto, para formar las composiciones
25 de esta invención son conocidos *per se*, y los excipientes reales utilizados
dependen entre otras cosas del procedimiento de administración pretendido de
las composiciones.

Las composiciones de esta invención se adaptan preferiblemente para
30 administración inyectable y *per os*. En este caso, las composiciones para
administración oral pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos de
liberación retardada, comprimidos sublinguales, cápsulas, aerosoles de
inhalación, soluciones de inhalación, inhalación de polvo seco o preparaciones
líquidas tales como mezclas, elixires, jarabes o suspensiones, conteniendo

todas el compuesto de la invención; dichas preparaciones pueden prepararse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

5 Los diluyentes que pueden utilizarse en la preparación de las composiciones incluyen los diluyentes líquidos y sólidos que son compatibles con el ingrediente activo, junto con agentes colorantes o aromatizantes, si se desea. Los comprimidos o cápsulas pueden contener convenientemente entre 2 y 500 mg de ingrediente activo o la cantidad equivalente de una sal del mismo.

10

La composición líquida adaptada para uso oral puede estar en forma de soluciones o suspensiones. Las soluciones pueden ser soluciones acuosas de una sal soluble u otro derivado del compuesto activo en asociación con, por ejemplo, sacarosa, para formar un jarabe. Las suspensiones pueden 15 comprender un compuesto insoluble de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con agua, junto con un agente de suspensión o agente aromatizante.

20 Las composiciones para inyección parenteral pueden prepararse a partir de sales solubles, que pueden estar liofilizadas o no y que pueden disolverse en medio acuoso exento de pirógeno u otro fluido de inyección parenteral apropiado.

25 Las dosis eficaces están normalmente en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo al día. La dosificación diaria puede administrarse en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos al día.

30 Las síntesis de los compuestos de la invención y de los intermedios para uso en la misma se ilustra mediante los siguientes ejemplos (1 a 11) incluyendo los ejemplos de preparación (preparaciones 1-6), que no limitan el alcance de la invención en modo alguno.

35 Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H se registraron en un espectrómetro Varian Gemini 300. Los puntos de fusión se registraron utilizando un aparato Büchi B-540. Las separaciones cromatográficas se

74
74

obtuvieron utilizando un sistema Waters 2795 equipado con una columna Symmetry C18 (2,1 x 100 mm, 3,5 mm). Como detectores, se utilizaron un espectrómetro de masas Micromass ZMD que utilizaba ionización de EE y un detector de fila de diodos Waters 996. La fase móvil era ácido fórmico (0,46 ml), amoniaco (0,115 ml) y agua (1000 ml) (A) y ácido fórmico (0,4 ml), amoniaco (0,1 ml), metanol (500 ml) y acetonitrilo (500 ml) (B): inicialmente de 0% a 95% de B en 20 min, y después 4 min. con 95% de B. El tiempo de reequilibrado entre inyecciones fue de 5 minutos. El caudal fue de 0,4 ml/min. El volumen de inyección fue de 5 µl. Los cromatogramas de fila de diodos se procesaron a 210 nm.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

PREPARACIÓN 1

15 4'-(2-Furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Se calentó a 70°C una mezcla de 3-(dimetilamino)-1-(2-furil)-2-pirimidin-4-ilprop-2-en-1-ona (1,54 g, 6,33 mmol), K₂CO₃ (5,24 g, 38 mmol) y clorhidrato de guanidina (1,81 g, 19 mmol) en DMF (12 ml) durante 20 horas, y después se permitió enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió agua, el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó copiosamente con agua. El sólido se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título (920 mg, 61%).

p.f.: 221,5-221,8 °C

δ ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,17 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H).

25 ISE/EM m/e: 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O).

Tiempo de retención (min.): 7

3-(Dimetilamino)-1-(2-furil)-2-pirimidin-4-ilprop-2-en-1-ona

Se calentó a 100°C una suspensión de 1-(2-furil)-2-pirimidin-4-iletanona (1,59 g, 8,45 mmol) en dimetilacetato de N,N-dimetilformamida (4,5 ml, 33,8 mmol) durante 2 horas. La mezcla se permitió enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a presión reducida,

75

proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite rojo (1,54 g, 75%).

δ ^1H -RMN (CDCl_3): 9,01 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 2,98 (s, 6H).

5 ISE/EM m/e: 244 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$)

1-(2-Furil)-2-pirimidin-4-iletanona

Se añadió gota a gota mediante una bomba de inyección (1 hora) una solución de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (solución 1 M en hexanos, 20 ml) a una solución de 4-metilpirimidina (0,93 g, 9,9 mmol) y 2-furoato de etilo (1,54 g, 11 mmol) en THF anhidro (8 ml) a 0°C en atmósfera de Ar. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua y después se secó a vacío, proporcionando el

10
15

compuesto del título en forma de un sólido amarillo (1,59 g, 85%).

ISE/EM m/e: 189 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$)

PREPARACIÓN 2

4'-Tiofen-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido marrón (80% global) a partir de 4-metilpirimidina y 2-tiofenocarboxilato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1.

p.f.: $207-208^\circ\text{C}$

δ ^1H -RMN ($\text{DMSO}-d_6$): 9,22 (s, 1H), 8,77 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,80 (m, 1H).

25 ISE/EM m/e: 256 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{S}$).

Tiempo de retención (min.): 9

PREPARACIÓN 3

4'-(3-Fluorofenil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido marrón (45% global) a partir de 4-metilpirimidina y 3-fluorobenzoato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1.

p.f.: $202,6-203,9^\circ\text{C}$

δ ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,09 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,06 (m, 1H).

ISE/EM m/e: 268 ([M+H]⁺, C₁₄H₁₀FN₅).

Tiempo de retención (min.): 9

5

PREPARACIÓN 4

4'-(2-Furil)-2-(metiltio)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido beige (51% global) a partir de 4-metil-2-(metiltio)pirimidina y 2-furoato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1.

10

ISE/EM m/e: 286 ([M+H]⁺, C₁₃H₁₁N₅OS).

Tiempo de retención (min.): 6,8

PREPARACIÓN 5

4'-(3-Fluorofenil)-2-(metiltio)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido naranja (30% global) a partir de 4-metil-2-(metiltio)pirimidina y 3-fluorobenzoato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1.

p.f.: 158,7-159,7 °C

20

δ ¹H-RMN (DMSO-d₆): 8,67 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,34 (s, 3H).

ISE/EM m/e: 314 ([M+H]⁺, C₁₅H₁₂FN₅S).

Tiempo de retención (min.): 7

25

PREPARACIÓN 6

4-(2-Furil)-5-piridazin-4-ilpirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido naranja (10% global) a partir de 4-metilpiridazina y 2-furoato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1.

30

p.f.: 195-196 °C

δ ¹H-RMN (DMSO-d₆): 9,22 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,60 (m, 1H).

ISE/EM m/e: 240 ([M+H]⁺, C₁₂H₉N₅O).

Tiempo de retención (min.): 6,2

35

77

PREPARACIÓN 7

4'-(3-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Se obtuvo en forma de sólido blanco (55% del total) a partir de 4-metilpirimidina y 3-furoato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

δ RMN de ^1H (DMSO- d_6): 9,19 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,09 (s, 2H), 6,34 (s, 1H).

ESI/MS m/e: 240 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$)

Tiempo de retención (min.): 7

PREPARACIÓN 8

5-piridazin-4-il-4-(2-tienil)pirimidin-2'-amina

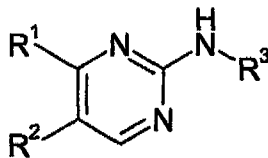
Se obtuvo en forma de sólido amarillo (30% del total) a partir de 4-metilpiridazina y 2-tiofenocarboxilato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la Preparación 1.

ESI/MS m/e: 256 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{S}$)

Tiempo de retención (min.): 8

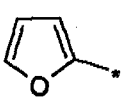
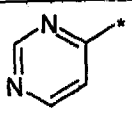
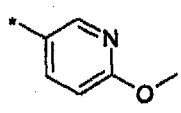
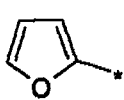
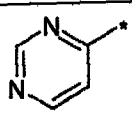
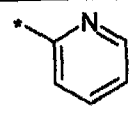
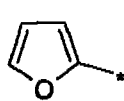
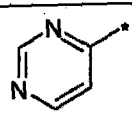
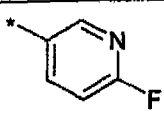
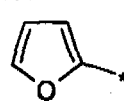
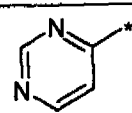
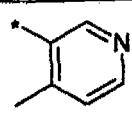
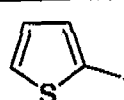
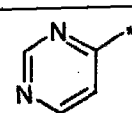
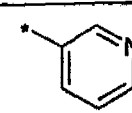
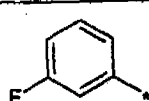
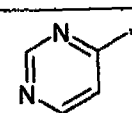
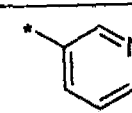
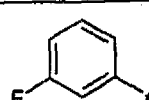
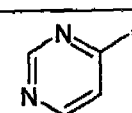
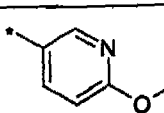
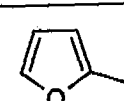
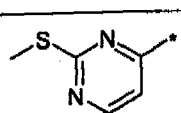
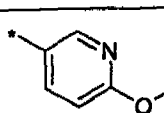
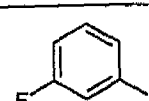
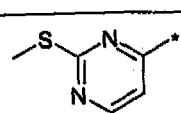
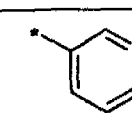
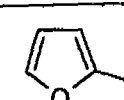
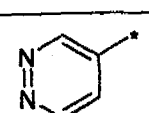
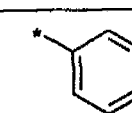
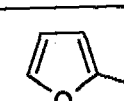
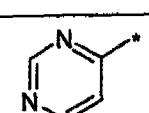
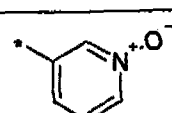
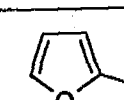
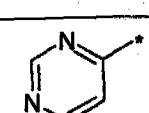
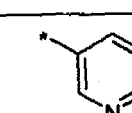
EJEMPLOS

TABLA 2

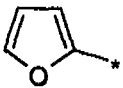
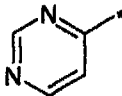
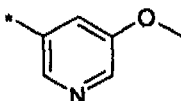
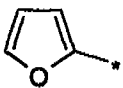
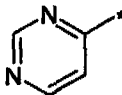
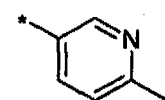
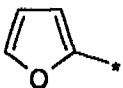
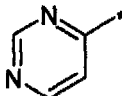
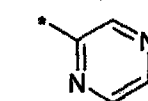
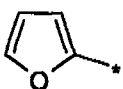
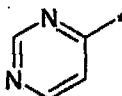
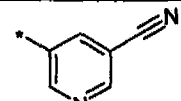
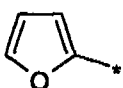
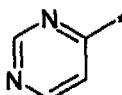
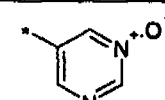
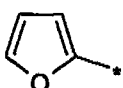
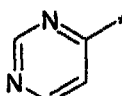
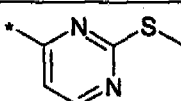
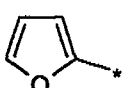
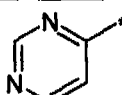
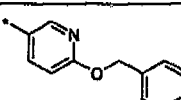
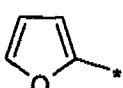
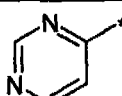
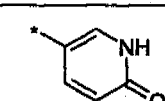
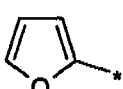
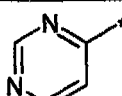
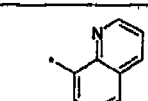
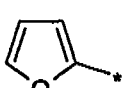
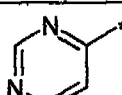
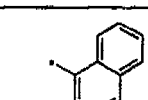
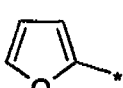
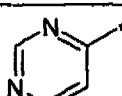
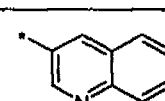
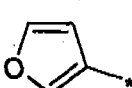
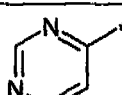
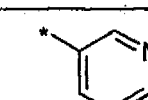


Ejemplo	R ¹	R ²	R ³
1			

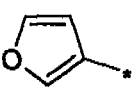
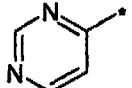
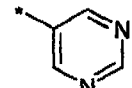
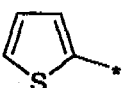
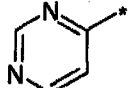
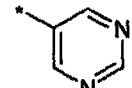
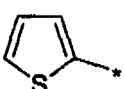
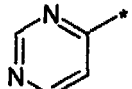
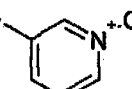
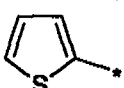
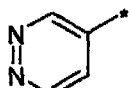
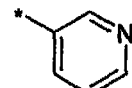
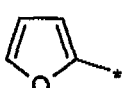
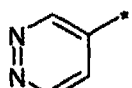
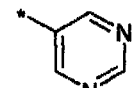
78
78

2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			

77
79

14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			

88
88

26			
27			
28			
29			
30			

EJEMPLO 1

4'-(2-Furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

- 5 Se cargó un tubo Schlenk resellable secado en estufa con 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (Xantphos) (25,4 mg, 0,044 mmol), 3-bromopiridina (96,3 ml, 1 mmol), Cs₂CO₃ (456 mg, 1,4 mmol), 4'-(2-Furil)-4,5'bipirimidin-2'-amina (preparación 1) (263 mg, 1,1 mmol) y dioxano (5 ml). El tubo Schlenk se sometió a tres ciclos de evacuación-relleno con argón, y se
- 10 añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) [Pd₂(dba)₃] (18,3 mg, 0,02 mmol). Después de tres nuevos ciclos de evacuación-relleno con argón, el tubo Schlenk se tapó y se dispuso en un baño de aceite a 100°C. Después de 20 h, la mezcla se enfrió, se añadieron 10 ml de agua y el sólido se recogió mediante filtración, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo
- 15 (211 mg, 67%).

p.f.: 173,6-174,4 °C

δ ¹H-RMN (DMSO-d₆): 10,26 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,68 (m, 1H).

20 ISE/EM m/e: 317 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆O).

Tiempo de retención (min.): 8

Anal. Calc. para $C_{17}H_{12}N_6O$: C, 64,55; H, 3,82; N, 26,57; encontrado: C, 63,47; H, 3,78; N, 24,59.

EJEMPLO 2

5 (4'-(2-Furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Se cargó un tubo Schenk resellable secado en estufa con CuI (18,5 mg, 0,1 mmol), 4'-(2-Furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina (preparación 1) (100 mg, 0,42 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina (0,065 ml, 0,5 mmol), K_2CO_3 (115 mg, 0,84 mmol) y dioxano (1 ml). Después de tres ciclos de evacuación-relleno con argón se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,024 ml, 0,194 mmol), el tubo se selló y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 18 horas. La suspensión resultante se permitió alcanzar la temperatura ambiente y se repartió entre agua y diclorometano, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con dietiléter, el sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (100 mg, 69%).

p.f.: 212,6-213,7 °C

20 δ 1H -RMN ($DMSO-d_6$): 10,01 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,60 (m, 2H), 8,09 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,67 (m, 1H), 3,84 (s, 3H).

ISE/EM m/e: 347 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{14}N_6O_2$).

Tiempo de retención (min.): 12

25 EJEMPLO 3

(4'-(2-Furil)-N-piridin-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido blanquecino (55%) a partir del compuesto del título de la preparación 1 y 2-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

30 ISE/EM m/e: 317 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O$).

Tiempo de retención (min.): 7

EJEMPLO 4

N-(6-Fluoropiridin-3-il)-4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido blanquecino (33%) a partir del compuesto del título de la preparación 1 y 5-bromo-2-fluoropiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

ISE/EM m/e: 335 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{11}FN_8O$).

5 Tiempo de retención (min.): 12

EJEMPLO 5

(4'-(2-Furil)-N-(4-metilpiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

10 Obtenida en forma de un sólido blanquecino (27%) a partir del compuesto del título de la preparación 1 y 3-bromo-4-metilpiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

ISE/EM m/e: 331 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{14}N_6O$).

Tiempo de retención (min.): 7

15 EJEMPLO 6

N-Piridin-3-il-4'-tiofen-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido amarillento (13%) a partir del compuesto del título de la preparación 2 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

20 ISE/EM m/e: 333 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6S$).

Tiempo de retención (min.): 8

EJEMPLO 7

4'-(3-Fluorofenil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

25 Obtenida en forma de un sólido amarillento (22%) a partir del compuesto de la preparación 3 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

ISE/EM m/e: 345 ($[M+H]^+$, $C_{19}H_{13}FN_6$).

Tiempo de retención (min.): 9

30

EJEMPLO 8

4'-(3-Fluorofenil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

83
83

Obtenida en forma de un sólido amarillento (20%) a partir del compuesto del título de la preparación 3 y 5-bromo-2-metoxipiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

ISE/EM m/e: 375 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{15}FN_6O$).

5 Tiempo de retención (min.): 14

EJEMPLO 9

4'-(2-Furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(metiltio)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

10 Obtenida en forma de un sólido amarillento (50%) a partir del compuesto del título de la preparación 4 y 5-bromo-2-metoxipiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

ISE/EM m/e: 393 ($[M+H]^+$, $C_{19}H_{16}N_6O_2S$).

Tiempo de retención (min.): 16

15 EJEMPLO 10

4'-(3-Fluorofenil)-2-(metiltio)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Obtenida en forma de un sólido amarillento (48%) a partir del compuesto del título de la preparación 5 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 2.

20 ISE/EM m/e: 393 ($[M+H]^+$, $C_{20}H_{15}FN_6S$).

Tiempo de retención (min.): 14

EJEMPLO 11

4-(2-Furil)-5-piridazin-4-il-N-piridin-3-ilpirimidin-2'-amina

25 Obtenida en forma de un sólido blanquecino (15%) a partir del compuesto del título de la preparación 6 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ISE/EM m/e: 317 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O$).

Tiempo de retención (min.): 7

30

EJEMPLO 12

4'-(2-Furil)-N-(1-oxidopiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Se obtuvo en forma de sólido blanco (40%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 y 1-óxido de 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del
35 ejemplo 1.

84
84

p.f.: 206,2-206,9°C

δ RMN de ^1H (DMSO- d_6): 10,46 (s ancho, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,69 (d, 1H).

5 ESI/MS m/e: 333 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$)

Tiempo de retención (min.): 8

EJEMPLO 13

4'-(2-Furil)-N-pirimidin-5-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

- 10 Se obtuvo en forma de sólido blanco (75%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 y 5-bromopirimidina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

p.f.: 227,8-228,9°C

- 15 δ RMN de ^1H (DMSO- d_6): 10,41 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 9,26 (d, 2H), 8,85 (d, 2H), 8,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,68 (m, 1H).

ESI/MS m/e: 318 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}$)

Tiempo de retención (min.): 10

EJEMPLO 14

- 20 **4'-(2-Furil)-N-(5-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina**

Se obtuvo en forma de sólido amarillento (50%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 y 3-bromo-5-metoxipiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 347 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2$)

- 25 Tiempo de retención (min.): 10

EJEMPLO 15

4'-(2-Furil)-N-(6-metilpiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

- 30 Se obtuvo en forma de sólido amarillo (50%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 y 5-bromo-2-metilpiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 331 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{14}N_6O$).

Tiempo de retención (min.): 7

EJEMPLO 16

5 **4'-(2-Furil)-N-pirazin-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina**

Se cargó un tubo Schlenk resellable secado en horno con 4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina (Preparación 1) (240 mg, 1 mmol), terc-butóxido sódico (112 mg, 1,17 mmol), 2-cloropirazina (0,075 mL, 0,83 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetil amino)bifenilo (33 mg, 0,083 mmol) y tolueno (2 mL). Se sometió el tubo Schlenk a tres ciclos de evacuación-rellenado con argon y se añadió acetato de paladio (19 mg, 0,083 mmol). Después de tres nuevos ciclos de evacuación-rellenado con argon se tapó el tubo Schlenk y se colocó en un baño de aceite a 110°C. Después de 20 horas la mezcla se enfrió, se añadieron 10 mL de éter dietílico y se recogió el sólido por filtración dando el compuesto del epígrafe en forma de sólido blanco (88 mg, 33%)

ESI/MS m/e: 318 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{11}N_7O$)

Tiempo de retención (min.): 10

EJEMPLO 17

20 **5-[[4'-(2-Furil)-4,5'-bipirimidin-2'-il]amino]nicotinonitrilo**

Se obtuvo en forma de sólido blanquecino (60%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 y 5-bromonicotinonitrilo siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 342 ($[M+H]^+$, $C_{18}H_{11}N_7O$)

25 Tiempo de retención (min.): 12

EJEMPLO 18

4'-(2-Furil)-N-(1-oxidopirimidin-5-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Se obtuvo en forma de sólido blanco (70%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 y 1-óxido de 5-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

86
98

δ RMN de ^1H (DMSO- d_6): 10,67 (s, 1H), 9,26 (s ancho, 2H), 8,88 (d, 1H), 8,75 (s ancho, 2H), 8,66 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,69 (m, 1H).

ESI/MS m/e: 334 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_2$)

5 Tiempo de retención (min.): 8

EJEMPLO 19

4'-(2-Furil)-N-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-4,5'-bipirimidin-2'-amina

10 Se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (98%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 y 4-cloro-2-(metiltio)pirimidina siguiendo el procedimiento del ejemplo 16.

δ RMN de ^1H (DMSO- d_6): 10,83 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 6,70 (m, 1H), 2,53 (s, 3H).

15 ESI/MS m/e: 364 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{OS}$)

Tiempo de retención (min.): 13

EJEMPLO 20

N-[6-(Benciloxi)piridin-3-il]-4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

20 Se obtuvo en forma de sólido blanquecino (40%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 y 2-(benciloxi)-5-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 423 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2$)

Tiempo de retención (min.): 16

25

EJEMPLO 21

5-[[4'-(2-Furil)-4,5'-bipirimidin-2'-il]amino]piridin-2(1H)-ona

30 Se obtuvo en forma de sólido blanquecino (11%) por hidrogenación catalítica del compuesto del epígrafe del ejemplo 20 (125 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) usando hidróxido de paladio (II) al 10% y un balón de hidrógeno. Después de 48 horas se filtró el catalizador y se evaporó el disolvente a presión reducida.

87
87

δ RMN de ^1H (CD_3OD): 9,24 (s, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,61 (m, 2H), 4,60 (s ancho, 1H)
ESI/MS m/e: 333 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2$)
Tiempo de retención (min.): 8

5

EJEMPLO 22

4'-(2-Furil)-N-1,6-naftiridin-8-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Se obtuvo en forma de sólido amarillo oscuro (95%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 y 8-bromo-1,6-naftiridina siguiendo el

10 procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 368 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_7\text{O}$)

Tiempo de retención (min.): 11

EJEMPLO 23

15 **4'-(2-Furil)-N-Isoquinolin-4-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina**

Se obtuvo en forma de sólido beige (30%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 y 4-bromoisoquinolina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 367 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$)

20 Tiempo de retención (min.): 9

EJEMPLO 24

4'-(2-Furil)-N-quinolin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

25 Se obtuvo en forma de sólido amarillo (60%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 1 y 3-bromoquinolina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 367 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$)

Tiempo de retención (min.): 14

30 EJEMPLO 25

4'-(3-Furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

88
89

Se obtuvo en forma de sólido beige (35%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 7 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.
ESI/MS m/e: 317 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6O$).

Tiempo de retención (min.): 7

5

EJEMPLO 26

4'-(3-Furil)-N-pirimidin-5-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Se obtuvo en forma de sólido beige (42%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 7 y 5-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

10 ESI/MS m/e: 318 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_7O$)

Tiempo de retención (min.): 9

EJEMPLO 27

N-Pirimidin-5-il-4'-(2-tienil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

15 Se obtuvo en forma de sólido amarillo (60%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 2 y 5-bromopirimidina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 334 ($[M+H]^+$, $C_{16}H_{11}N_7S$)

Tiempo de retención (min.): 11

20

EJEMPLO 28

N-(1-Oxidopiridin-3-il)-4'-(2-tienil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina

Se obtuvo en forma de sólido blanquecino (35%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 2 y 1-óxido de 3-bromopiridina siguiendo el
25 procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 349 ($[M+H]^+$, $C_{17}H_{12}N_6OS$)

Tiempo de retención (min.): 9

EJEMPLO 29

30 **5-Piridazin-4-il-N-piridin-3-il-4-(2-tienil)pirimidin-2-amina**

Se obtuvo en forma de sólido amarillo oscuro (75%) a partir del compuesto del epígrafe de la Preparación 8 y 3-bromopiridina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 333 ([M+H]⁺, C₁₇H₁₂N₆S)

5 Tiempo de retención (min.): 8

EJEMPLO 30

4-(2-Furil)-5-piridazin-4-il-N-pirimidin-5-ilpirimidin-2-amina

Se obtuvo en forma de sólido amarillo (33%) a partir del compuesto del

10 epígrafe de la Preparación 6 y 5-bromopirimidina siguiendo el procedimiento del ejemplo 1.

ESI/MS m/e: 318 ([M+H]⁺, C₁₆H₁₁N₇O)

Tiempo de retención (min.): 9

15 EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 1

Se prepararon 50.000 cápsulas que contenían cada una 100 mg de 4'-(2-furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina (ingrediente activo) según la siguiente formulación:

20

Ingrediente activo	5 Kg
Lactosa monohidratada	10 Kg
Dióxido de silico coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

Procedimiento

Se tamizaron los ingredientes anteriores a través de un tamiz de malla
25 60, se cargaron en un mezclador adecuado y rellenaron 50.000 cápsulas de gelatina.

EJEMPLO DE COMPOSICIÓN 2

90
90

Se prepararon 50.000 comprimidos que contenían cada uno 50 mg de 4'-(2-furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina (ingrediente activo) a partir de la siguiente formulación:

5

Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa atomizada	9,95 Kg
Carboximetilalmidón	0,4 Kg
Estearilfumarato de sodio	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

Procedimiento

10

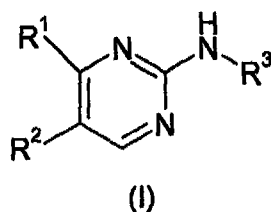
Se pasaron todos los polvos a través de una criba con una apertura de 0,6 mm, después se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se comprimieron en comprimidos de 300 mg utilizando un disco de 9 mm y punzones de biselado plano.

21
91

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5

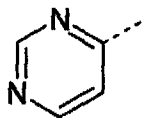


(I)

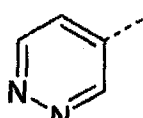
en la que

- R¹ representa un grupo arilo o heteroarilo monocíclico o policíclico
opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del
grupo constituido por átomos de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado
opcionalmente sustituido, hidroxilo, alcoxi inferior lineal o ramificado
opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado
opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -
N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R'''
independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o
ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están
unidos forman un grupo cíclico;

- R² representa un grupo heteroarilo monocíclico que contiene N
seleccionado del grupo de fórmulas (IIa) o (IIb):



(IIa)



(IIb)

- estando los grupos de fórmula (IIa) y (IIb) opcionalmente sustituidos
con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por átomos
de halógeno, , alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado,
hidroxilo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, -SH, alquiltio
inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, nitro, ciano, -NR'R'', -

92
82

$\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{N}(\text{R}''')\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}''')-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, en los que cada uno de R' , R'' y R''' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

5

R^3 representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxí, oxo, alcoxi lineal o ramificado opcionalmente sustituido, $-\text{SH}$, alquiltio lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{N}(\text{R}''')\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}''')-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, representando cada R' , R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico;

15

o un *N*-óxido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 representa ya sea un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que comprende un anillo de seis miembros que contiene nitrógeno o un grupo heteroarilo de cinco miembros monocíclico que no contiene nitrógeno en la estructura de anillo; estando los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxí, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, $-\text{SH}$, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{N}(\text{R}''')\text{C}(\text{O})-\text{R}'$, $-\text{N}(\text{R}''')-\text{C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, representando cada R' , R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

30

3. Un compuesto según una cualquiera la reivindicación 2, en el que R^3 representa un grupo heteroarilo monocíclico o policíclico que comprende un anillo de seis miembros que contiene nitrógeno, estando los grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes

35

93
9

- seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxí, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.
- 5
- 10 4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ se selecciona del grupo constituido por piridina, pirimidina, piridazina, isoquinolina, quinolina, naftiridina, piridin-2(1H)-ona, furano y tiofeno, todos los cuales están opcionalmente sustituidos con uno, dos o
- 15 tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxí, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal
- 20 o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.
5. Un compuesto según la reivindicación 4, en el que R³ se selecciona del grupo formado por piridina y piridin-2(1H)-ona, los cuales están todos
- 25 opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxí, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, nitro, ciano, -NR'R'', -CO₂R', -C(O)-NR'R'', -N(R''')C(O)-R', -N(R''')-
- 30 C(O)NR'R'', representando cada R', R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.

24
94

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^3 se selecciona del grupo formado por piridina, pirimidina, piridazina, isoquinolina, quinolina, naftiridina y piridin-2(1H)-ona, los cuales están todos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo
- 5 formado por átomos de halógeno, grupos alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, oxo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado y ciano.
- 10 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 se selecciona del grupo formado por piridina y piridin-2(1H)-ona, los cuales están todos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo formado por átomos de halógeno, grupos alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, oxo, alcoxi inferior
- 15 opcionalmente sustituido lineal o ramificado, alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado y ciano
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R^1 representa un grupo seleccionado de fenilo, furan-2-ilo, furan-
- 20 3-ilo, tien-2-ilo, tien-3-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo y piridin-4-ilo, todos ellos opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo de halógeno, alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, hidroxí, oxo, alcoxi inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -SH, alquiltio inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido,
- 25 nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, representando cada R' , R'' y R''' independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior lineal o ramificado opcionalmente sustituido o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.
- 30 9. Un compuesto según la reivindicación 8, en el que R^1 representa un grupo seleccionado de fenilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo y tien-2-ilo, los cuales están todos opcionalmente sustituidos con un átomo de halógeno.

9.5
B5

10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que R^1 representa un grupo seleccionado de furan-2-ilo no sustituido y tien-2-ilo no sustituido.
- 5 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 representa un grupo pirimidinilo o piridazinilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo formado por átomos de halógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, hidroxilo, alcoxi inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, -SH, alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o
10 ramificado, nitro, ciano, $-NR'R''$, $-CO_2R'$, $-C(O)-NR'R''$, $-N(R''')C(O)-R'$, $-N(R''')-C(O)NR'R''$, en los que cada uno de R' , R'' y R''' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado o R' y R'' junto con el átomo al que están unidos forman un grupo cíclico.
- 15 12. Un compuesto según la reivindicación 11, en el que R^2 representa un grupo pirimidinilo o piridazinilo que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado.
- 20 13. Un compuesto según la reivindicación 12, en el que R^2 representa un grupo pirimidin-4-ilo no sustituido o un grupo piridazin-4-ilo no sustituido.
- 25 14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 representa un grupo seleccionado de furan-2-ilo no sustituido y tien-2-ilo no sustituido, R^2 representa un grupo pirimidin-4-ilo no sustituido o piridazin-4-ilo no sustituido y en el que R^3 se selecciona del grupo formado por piridina, pirimidina, piridazina, isoquinolina, quinolina, naftiridina y piridin-2(1H)-ona, los cuales están todos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo formado por átomos de halógeno,
30 grupos alquilo inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, oxo,

96
96

alcoxi inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado, alquiltio inferior opcionalmente sustituido lineal o ramificado y ciano.

15. Un compuesto según la reivindicación 1 que es uno de

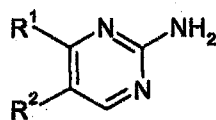
- 5 4'-(2-furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-piridin-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
N-(6-fluoropiridin-3-il)-4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
- 10 4'-(2-furil)-N-(4-metilpiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
N-piridin-3-il-4'-tien-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(3-fluorofenil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(3-fluorofenil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-(6-metoxipiridin-3-il)-2-(metiltio)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
- 15 4'-(3-fluorofenil)-2-(metiltio)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4-(2-furil)-5-piridazin-4-il-N-piridin-3-il-pirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-(1-oxidopiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-pirimidin-5-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-(5-metoxipiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
- 20 4'-(2-furil)-N-(6-metilpiridin-3-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-pirazin-2-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
5-[[4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-il]amino]nicotinonitrilo
4'-(2-furil)-N-(1-oxidopirimidin-5-il)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-[2-(metiltio)pirimidin-4-il]-4,5'-bipirimidin-2'-amina
- 25 N-[6-(benciloxi)piridin-3-il]-4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
5-[[4'-(2-furil)-4,5'-bipirimidin-2'-il]amino]piridin-2(1H)-ona
4'-(2-furil)-N-1,6-naftiridin-8-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-isoquinolin-4-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(2-furil)-N-quinolin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
- 30 4'-(3-furil)-N-piridin-3-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina
4'-(3-furil)-N-pirimidin-5-il-4,5'-bipirimidin-2'-amina

N-pirimidin-5-il-4'-(2-tienil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
N-(1-oxidopiridin-3-il)-4'-(2-tienil)-4,5'-bipirimidin-2'-amina
5-piridazin-4-il-N-piridin-3-il-4-(2-tienil)pirimidin-2-amina
4-(2-furil)-5-piridazin-4-il-N-pirimidin-5-ilpirimidin-2-amina

5

16. Un proceso para producir un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el compuesto de fórmula (IX), en la que R^1 y R^2 son como se definen anteriormente en la presente memoria, se acopla con un compuesto de fórmula (III), en la que R^3 es como se define anteriormente en la presente memoria y X es halógeno, preferiblemente bromo, yodo o cloro

10



15

(IX)



(III)

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para uso en el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante el antagonismo de receptores de adenosina A_{2B} .
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
19. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección patológica o enfermedad susceptible de mejorar mediante el antagonismo de receptores de adenosina A_{2B} .
20. Uso según la reivindicación 19, en el que la afección patológica o enfermedad es asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, hipertensión, aterosclerosis, lesión por reperfusión, isquemia de miocardio,

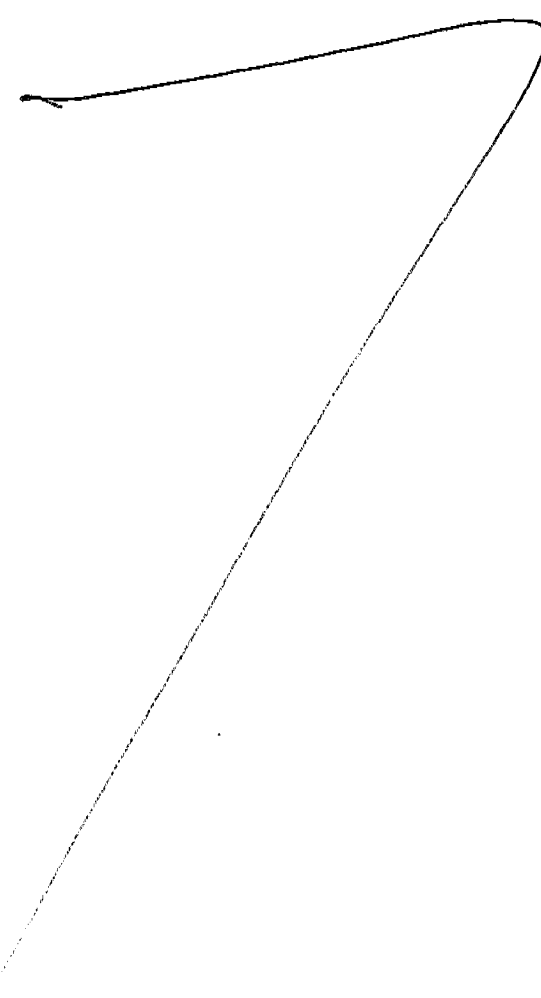
28
98

retinopatía, inflamación, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos de proliferación celular, diabetes mellitus y/o enfermedades autoinmunes.

5 21. Un procedimiento para tratar un sujeto afectado por una afección patológica o enfermedad susceptible de mejora mediante el antagonismo de receptores de adenosina A_{2B} , que comprende administrar al citado sujeto una cantidad eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

10 22. Un procedimiento según la reivindicación 21, en el que la afección patológica o enfermedad es asma, broncoconstricción, enfermedades alérgicas, hipertensión, aterosclerosis, lesión por reperfusión, isquemia de miocardio, retinopatía, inflamación, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos de proliferación celular, diabetes mellitus y/o enfermedades autoinmunes.

15



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 80000009-2

RECIBO DE DEPÓSITO DE CAJA : 06 - 22,304
FECHA : MARZO 21 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06832147 80000000
Fecha (AMD): 2006-03-31 17:49:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 181

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49935722	21/03/2006	40,671,320.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTAS/ICD	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

LIBRO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

06 11194-841-005-0



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06032147 00000000 Folios: 101
Fecha (AMD): 2006-03-31 17:49:22
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE HACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

102

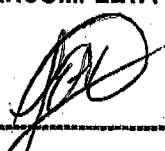
Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION () ☒ MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	() ☒
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

Fecha:


Marzo 31 / 06.