(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 232 317**

(21) Número de solicitud: 200400579

(51) Int. Cl.[7]: **C07D 471/04**
// A61K 31/519
(C07D 471/04
C07D 221:00
C07D 239:00)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación: **07.08.2002**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **16.05.2005**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **16.05.2005**

(62) Número de la solicitud inicial: **200201878**

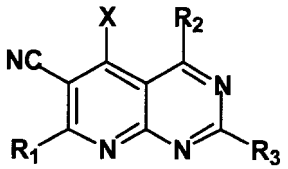
(71) Solicitante/s:
Universidade de Santiago de Compostela
Edificio CACTUS-CITT-Campus Sur
15782 Santiago de Compostela, A Coruña, ES

(72) Inventor/es: **Riguera Vega, Ricardo y**
Quintela López, José María

(74) Agente: **No consta**

(54) Título: **Piridopirimidinas sustituidas de fórmula general I como antiprotozoarios para acuicultura y procedimiento de preparación.**

(57) Resumen:
Piridopirimidinas sustituidas de fórmula general I como antiprotozoarios para acuicultura y procedimiento de preparación.
La presente invención se refiere al procedimiento de preparación de piridopirimidinas sustituidas de fórmula general I y a sus aplicaciones en acuicultura para el tratamiento de la scuticociliatosis en moluscos, crustáceos y peces.

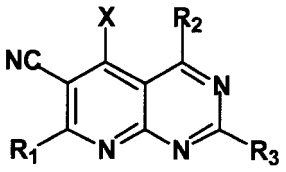


ES 2 232 317 A1

DESCRIPCIÓN

Piridopirimidinas sustituidas de fórmula general I como antiprotozoarios para acuicultura y procedimiento de preparación.

La presente invención se refiere a la preparación y actividad antiprotozoaria frente al ciliado *Philasterides dicentrarchi* de pirido[2,3-*d*]pirimidinas de fórmula general I que son útiles como antiprotozoarios en acuicultura, y así son eficaces para el tratamiento de la scuticociliatosis en moluscos, crustáceos y peces.



Fórmula general I

donde el sustituyente R_1 puede ser, un grupo arilo, especialmente fenilo con o sin sustituyentes, o un grupo alcoxi (OR) especialmente con cadena carbonada de 1 hasta 4 carbonos, o un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH_2, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino, y preferentemente piperacino; donde el sustituyente X es hidrógeno o un grupo aromático, preferentemente un grupo fenilo con o sin sustitución; donde el sustituyente R_2 puede ser un grupo alcoxi (OR) especialmente con cadena carbonada de 1 hasta 4 carbonos, o un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH_2, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, piperacino, morfolino y tiomorfolino; y donde el grupo R_3 puede ser un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH_2, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino y, preferentemente, piperacino.

Entre las enfermedades que mayores daños económicos producen a la acuicultura, debido a la facilidad con la que los agentes patógenos se transmiten en los tanques de circulación cerrada, figura la scuticociliatosis, que es una enfermedad propia de peces crustáceos y moluscos, que afecta tanto a los. criados en instalaciones de acuicultura como a los especímenes libres, y que está producida por parásitos ciliados del orden Scuticociliatida tales como *Uronema marinum, Uronema nigricans, Anophryoides haemophila y Mesanophrys* sp (Cheung P. J.; Nigrelli R. F.; Ruggieri D. *J. Fish. Dis*. **1980**, *3*, 295-303. Morado J. F.; Small E. B. *Reviews in Fisheries Science* **1995**, *3*, 275-354. Cawthorn R.J.; Lynn D.H.; Despres B.; MacMillan R.; Maloney R.; Loughlin M.; Bayer R. *Dis. Aquat. Org*. **1996**, *24*, 143-148. Munday B.L.; O'Donoghue P.J.; Watts M.; Rough K.; Hawkesford T. *Dis. Aquat. Org*. **1997**, *30*, 17-25).

En los últimos años se han venido detectando brotes de scuticociliatosis causados por el protozoo *Philasterides dicentrarchi* causante de gran mortandad en los criaderos de lubina, dentón y rodaballo (Dragesco A.; Dragesco J.; Coste F.; Gasc C.; Romestand B.; Raymond J.; Bouix G. *Europ. J. Protistol*. **1995**, *31*, 327-340. Iglesias R.; Paramá A.; Alvarez M.F.; Leiro J.; Fernández J.; Sanmartín M. L. *Dis. Aquat. Org*. **2001**, *46*, 47-55. Iglesias R.; Paramá A.; Álvarez M.F.; Leiro J.; Sanmartín M.L. *Dis. Aquat. Org*. **2002**) hasta el punto de constituir una de las parasitosis de mayor incidencia en la acuicultura, responsable de grandes pérdidas económicas, y que permanece sin un tratamiento realmente eficaz, habiéndose demostrado la falta de actividad de muchos fármacos.

Descripción detallada y preparación de las sustancias de formula general I

En esta memoria, por "alcoxi de C_{1-4}" se entiende cualquier radical, de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene oxígeno y de 1 a 4 átomos de carbono, en el que el radical está centrado en el oxígeno. Están incluidos en el alcance de esta expresión los grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi y similares.

Para la preparación de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas con estructura general I, donde el sustituyente R_1 puede ser un grupo arilo, especialmente fenilo con o sin sustituyentes, o un grupo alcoxi (OR) especialmente con cadena carbonada de 1 hasta 4 carbonos, o un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH_2, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino, y preferentemente piperacino; donde el sustituyente X es hidrógeno (H) o un grupo aromático, preferentemente un grupo fenilo con o sin sustitución; donde el sustituyente R_2 puede ser un grupo alcoxi (OR) especialmente con cadena carbonada de 1 hasta 4 carbonos, o un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH_2, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, piperacino, morfolino y tiomorfolino; y donde el grupo R_3 puede ser un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH_2, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino, y preferentemente piperacino, se partió de la 2-amino-3,5-dicianopiridina (Quintela J.M.; Peinador C.; Botana L.; Estévez M.; Riguera R. *Bioorganic Med. Chem*.,**1997**, *5*, 1543-1533) que contenga los sustituyentes R_1 y X previamente seleccionados, (p. eje. 2-amino-3,5-diciano-6-tiomorfolino-piridina), se refluyó en dicloroetano con el cloruro de fosgeniminio que contenga el grupo R_3 seleccionado hasta desaparición del producto de partida, y la mezcla de reacción se trató a continuación con C1H seco para dar la correspondiente 4-cloro pirido[2,3-*d*]pirimidina (fórmula general I, R_2 = Cl) que, por tratamiento

con agentes nucleófilos, como aminas o alcóxidos, permite introducir el sustituyente R_2 por sustitución aromática nucleófila del cloro y obtener así los compuestos I.

El procedimiento de la invención para la síntesis de las piridopirimidinas se desarrolla según el siguiente ejemplo:

Ejemplo 1

Preparación de 6-ciano-2-dimetilamino-7-tiomorfolino-pirido [2,3-d]pirimidinas-4-sustituidas

a) Una solución conteniendo 2-amino-3,5-diciano-6-tiomorfolino-piridina (R_1= tiomorfolino, X=H), (2.64 g, 10 mmol) y el cloruro de *N,N*-imetildiclorometileniminio (R_3= NMe_2) (1.78 g, 11 mmol) en 25 mL de 1,2-dicloroetano se calentó a reflujo durante 20 h. Al cabo de ese tiempo se pasó a través de la mezcla de reacción una corriente de C1H gas seco durante 1 h y luego se mantuvo en agitación durante 4 días. Al cabo de este tiempo se evaporó el disolvente y el residuo conteniendo la 4-cloro-6-ciano-2-dimetilamino-7-tiomorfolino-5-pirido[2,3-*d*]pirimidina, se purificó por cromatografia.

b) Una solución de la 4-cloro-6-ciano-2-dimetilamino-7-tiomorfolino-5-pirido[2,3-*d*]pirimidina anterior (0,35 g, 1.0 mmol) en 10 mL de etanol y la cantidad necesaria de la amina seleccionada para introducir el sustituyente R_2, se refluyeron durante 36 h al cabo de las que se filtró el sólido formado y la 6-ciano-2-dimetilamino-7-tiomorfolino-pirido [2,3-*d*]pirimidina-4-sustituida resultante I se purificó por cristalización.

Actividad antiprotozoaria

Los compuestos objeto de la invención son activos frente al protozoo *Philasterides dicentrarchi*, causante de la scutiliacitosis en peces, moluscos y crustáceos. La actividad fue medida en los ciliados obtenidos de la cavidad natural, mantenidos en condiciones de cultivo que aseguran su capacidad de infección de rodaballo, lubina y otras especies de interés en acuicultura. Los test de actividad se llevaron a cabo en DMSO/PBS y en DMSO/agua de mar, y se expresan en DL (Dosis Letal): concentración mínima (mg/L) necesaria para la eliminación del 99% de los ciliados.

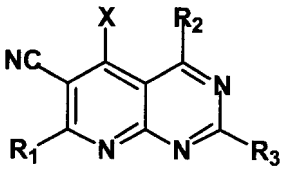
Los DL obtenidos indican que las pirido[2,3-*d*]pirimidinas I indicadas aquí, y muy especialmente las que contienen al menos un grupo piperacino como sustituyente del heterociclo, muestran gran actividad antiprotozoaria frente al ciliado *Philasterides dicentrarchi*. Ejemplo específico de alguno de estos nuevos agentes parasitarios es la piridopirimidina 1 (fórmula general I, R_1 =tiomorfolino, X= fenilo, R_2 = piperacino y R_3 = dimetilamino) (DL=12,5 mg/L).

La acción inhibidora de liberación de histamina (Quintela J.M.; Peinador C.; Botana L.; Estévez M.; Riguera R. *Bioorganic Med. Chem.*,**1997**, *5*, 1543-1533. Quintela J.M.; Peinador C.; Veiga C.; González L.; Botana L.; Alfonso A.; Riguera R. *Bioorganic Med. Chem.*, **1998**, *6*, 1911-1925. Quintela J.M.; Peinador C.; Veiga C.; Botana L.; Alfonso A.; Riguera R. Eur. *J. Med. Chem.*, **1998**, *33*, 887-897)y la actividad antiinflamatoria (Quintela J.M.; Peinador C.; González L.; Riguera R.; Rioja I.; Terencio M.C.; Ubeda A.; Alcaraz M. J. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 4720-4724) de algunos de estos compuestos ha sido descrita por los autores de esta invención con anterioridad.

Asimismo, compuestos que poseen el grupo piperacino unido a diversos heterociclos tales como benzoisoquinolinas y nitroimidazoles son conocidos por poseer actividad antiprotozoaria y han sido objeto de patentes anteriores (Wade, P.; Vogt Berthold R.; US Patent 4,070,465, **1978**. Makovec, F.; Senin, P.;Rovati, L.; Brit.UK Pat. Appl. GB 79-1661719790514, **1979**).

REIVINDICACIONES

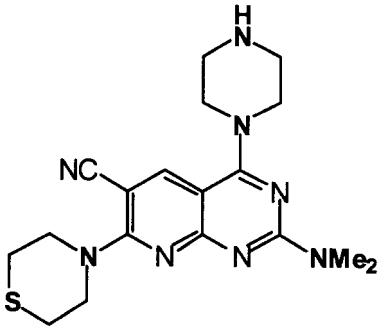
1. Pirido[2,3-*d*]pirimidinas sustituidas de fórmula general I



Fórmula general **I**

donde: el sustituyente R_1 puede ser un grupo arilo, especialmente fenilo con o sin sustituyentes, o un grupo alcoxi (OR) especialmente con cadena carbonada de 1 hasta 4 carbonos, o un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH_2, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino, y preferentemente piperacino; donde el sustituyente X es hidrógeno (H) o un grupo aromático, preferentemente un grupo fenilo con o sin sustitución; donde el sustituyente R_2 puede ser un grupo alcoxi (OR) especialmente con cadena carbonada de 1 hasta 4 carbonos, o un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH_2, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, piperacino, morfolino y tiomorfolino; y donde el grupo R_3 puede ser un grupo amino mono, di o trisustituido, (NH_2, NRH, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino, y preferentemente piperacino.

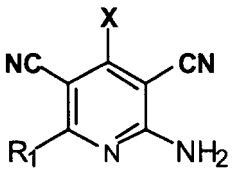
2. Pirido[2,3-*d*]pirimidina sustituida, según la reivindicación 1, de fórmula 1,



1

donde el sustituyente R_1 es un grupo tiomorfolino, el sustituyente X es hidrógeno, el sustituyente R_2 es un grupo piperacino, y donde el sustituyente R_3 es un grupo dimetilamino.

3. Procedimiento de preparación de pirido[2,3-*d*]pirimidinas sustituidas de fórmula general I **caracterizado** por la reacción de la 2-amino-3,5-dicianopiridina de la fórmula general A, con los grupos X y R_1 previamente seleccionados,



A

en la que R_1 puede ser alcoxi (OR) de C_{1-4}, o un grupo arilo, especialmente fenilo o fenilo sustituido, o un grupo amino mono, di o trisustituido (NH_2, NHR, NRR'), de cadena abierta o cíclica, incluidos los grupos piperidino, morfolino, tiomorfolino, y preferentemente piperacino; y donde X puede ser hidrógeno, fenilo o fenilo sustituido, con el cloruro de fosgeniminio que contenga el grupo R_3 seleccionado y, a continuación, con C1H seco para dar la correspondiente 4-cloro pirido[2,3-*d*]pirimidina (fórmula general I, R_2 = Cl), cuyo tratamiento con agentes nucleófilos, como aminas o

alcóxidos, permite introducir el sustituyente R_2 por sustitución aromática nucleófila del cloro y obtener los compuestos I.

4. Uso de las piridopirimidinas de fórmula general I, sólas o en combinación con otros agentes, en la preparación de cualquier clase de forma farmacéutica, de aditivos alimentarios o en la elaboración de piensos destinados al tratamiento de enfermedades protozoarias en cultivo de peces, crustáceos y moluscos y actividades de acuicultura.

OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) ES 2 232 317

(21) Nº de solicitud: 200400579

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **07.08.2002**

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) **Int. Cl.^{7}:** C07D 471/04, A61K 31/519 // (C07D 471/04, 221:00, 239:00)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	QUINTELA, J.M. et al. Reactividad de heterociclos. V. Comportamiento frente a nucleófilos de 6-alcoxi-2-amino-4-aril-3,5-dicianopiridinas". Anales de Química, serie C, 1984, Vol. 80, páginas 268-272. Todo el documento, compuesto VI.	1-3
A	US 4272538 A (MAKOVEC et al.) 09.06.1981, reivindicaciones; resumen.	1-4
A	GEIES, A. "Synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidines via the reaction of activated nitriles with aminopyrimidines". Journal Chinese Chemical Society, 1999, Vol. 46, páginas 69-75. Recuperado de STN, Columbus, Ohio, (EEUU). CAS [en línea]. Nº de acceso: 130:296662. Resumen.	1-3

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
25.04.2005	P. Fernández Fernández	1/1