

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 750**

51 Int. Cl.:
C07D 239/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06778311 .8**
96 Fecha de presentación: **21.08.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1926716**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.06.2008**

54 Título: **PROCESO DE SÍNTESIS DE ARILOXIDIAMINOPIRIMIDINAS.**

30 Prioridad:
01.09.2005 US 713280 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.02.2012

73 Titular/es:
**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:
**CONSTANTINESCUE, Anton;
GREEN, Keena Lynn;
LEE, Gary R. y
MCGARRY, Patrick Finbar**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 374 750 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso de síntesis de ariloxidiaminopirimidinas

5 Esta invención se refiere a un proceso para la obtención de compuestos que son útiles p.ej. para el tratamiento de enfermedades asociadas con receptores purinérgicos P2X y, más en particular, a un proceso para la obtención de los antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} utilizables para el tratamiento de enfermedades, estados patológicos y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios o asociados con dolor.

10 La vejiga de la orina realiza dos funciones fisiológicas importantes: el almacenado y el vaciado de la orina. Estos procesos implican dos pasos importantes: (1) la vejiga se va llenando progresivamente, hasta que la tensión en sus paredes supera el valor umbral; y (2) surge un reflejo nervioso, llamado reflejo de micción, que vacía la vejiga o, si esto no se realiza, provoca por lo menos un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo de la micción es un reflejo autónomo de la médula espinal, puede también inhibirse o mediarse en centros del cerebro o de la corteza cerebral.

15 Las purinas, que actúan a través de receptores extracelulares de purina, intervienen en ello, dado que desempeñan un gran número de roles fisiológicos y patológicos (véase Burnstock, *Drug Dev. Res.* 28, 195-206, 1993). El ATP y en menor grado la adenosina pueden estimular las terminaciones nerviosas sensoras, provocando un dolor intenso y un aumento acusado de las descargas nerviosas sensoras. En base a su estructura molecular, a sus mecanismos de transducción y a la caracterización farmacológica, los receptores del ATP se han clasificado dentro de dos grupos principales, los receptores de purina P2Y y P2X. El grupo de purinorreceptores P2Y está formado por receptores asociados a la proteína G, mientras que los purinorreceptores de P2X son un grupo de canales catiónicos controlados por el ATP. Se sabe que los receptores purinérgicos, en particular los receptores de P2X, forman homomultímeros o heteromultímeros. Hasta el presente se han clonado los cDNA de varios subtipos de receptores de P2X, incluidos seis receptores homoméricos: P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅; y P2X₇; y tres receptores heteroméricos: P2X_{2/3}, P2X_{4/6}, P2X_{1/5} (véase, p.ej. Chen y col., *Nature* 377, 428-431, 1995; Lewis y col., *Nature* 377, 432-435, 1995; y Burnstock, *Neuropharmacol.* 36, 1127-1139, 1997). Se ha descrito también la estructura y el mapeo cromosómico de la subunidad de receptor de P2X₃ genómico de ratón (Souslova y col., *Gene* 195, 101-111, 1997). Es necesaria la co-expresión "in vitro" de las subunidades de receptores de P2X₂ y P2X₃ para producir corrientes controladas por el ATP provistas de las propiedades observadas en algunas neuronas sensoras (Lewis y col., *Nature* 377, 432-435, 1995).

Se han encontrado subunidades de receptores de P2X en aferentes del urotelio de la vejiga de roedores y de humanos. Existen datos que sugieren que el ATP puede liberarse en las células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria o de otros órganos huecos como resultado de la distensión (Burnstock, *J. Anatomy* 194, 335-342, 1999; y Ferguson y col., *J. Physiol.* 505, 503-511, 1997). El ATP liberado de esta manera puede desempeñar un papel en el acarreo de información hasta las neuronas sensoras ubicadas en los componentes subepiteliales, p.ej. la lámina suburotelial propia (Namasivayam y col., *BJU Intl.* 84, 854-860, 1999). Se han estudiado los receptores de P2X en un gran número de neuronas, incluidas las neuronas sensoras, simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas y centrales (Zhong y col., *Br. J. Pharmacol.* 125, 771-781, 1998). Estos estudios indican que los receptores purinérgicos desempeñan en la neurotransmisión aferente desde la vejiga y que los moduladores de los receptores de P2X son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos de la vejiga y otros trastornos y estados patológicos del tracto genitourinario.

45 Los conocimientos más recientes sugieren también que el ATP endógeno y los receptores purinérgicos desempeñan un papel en las respuestas nociceptivas en los ratones (Tsuda y col., *Br. J. Pharmacol.* 128, 1497-1504, 1999). Se ha observado que la activación de los receptores de P2X inducida por el ATP en los terminales nerviosos de ganglios radicales dorsales de la médula espinal estimula la liberación de glutamato, un neurotransmisor clave que interviene en la señalización nociceptiva (Gu y MacDermott, *Nature* 389, 749-753, 1997). Se han identificado receptores de P2X₃ en neuronas nociceptivas de la pulpa dental (Cook y col., *Nature* 387, 505-508, 1997). El ATP liberado en células dañadas puede provocar, pues, dolor mediante la activación de los receptores que contienen P2X₃ y/o P2X_{2/3} en los terminales nerviosos sensores nociceptivos. Esto es consistente con la inducción de dolor mediante el ATP aplicado por vía intradérmica en el modelo base de ampolla humana (Bleehen, *Br. J. Pharmacol.* 62, 573-577, 1978). Se ha observado en modelos animales que los antagonistas de P2X son analgésicos (Driessen y Starke, *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 350, 618-625, 1994). Estos datos sugieren que la P2X₂ y la P2X₃ intervienen en la nocicepción y que los moduladores de los receptores de la P2X son potencialmente útiles como analgésicos.

Otros investigadores han demostrado que los receptores de P2X₃ se expresan en el colon humano y se expresan en niveles más elevados en un colon inflamado que en un colon normal (Y. Yiangou y col., *Neurogastroenterol. Mot.* 13, 365-69, 2001). Otros investigadores han observado la intervención del receptor de P2X₃ en la detección de la distensión o de la presión intraluminal del intestino y del inicio de las contracciones reflejas (X. Bian y col., *J. Physiol.* 551.1, 309-22, 2003) y la han relacionado con la colitis (G. Wynn y col., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 287, G647-57, 2004); Inge Brouns y col. (*Am. J. Respir. Cell. Molec. Biol.* 23, 52-61, 2000) han encontrado que los receptores de P2X₃ se expresan en cuerpos neuroepiteliales pulmonares (NEB), relacionando al receptor con la

transmisión de dolor en el pulmón. En fechas más recientes, otros investigadores han observado la intervención de receptores de P2X₂ y P2X₃ en la detección de pO₂ de los NEB pulmonares (Rong y col., J. Neurosci. 23(36), 11315-21, 2003).

5 En WO 00/63183 se describe un proceso de obtención de pirimidinas sustituidas.

Roth y col. (J. Med. Chem. 30, 348-356, 1987) describen 2,4-diamino-5-bencilpirimidinas como agentes antibacterianos.

10 Hubig y col. (J. Org. Chem. 59, 6233-6244, 1994) describen radicales catiónicos como compuestos intermedios de la halogenación aromática con monoclورو de yodo.

Oberlaender y col. (J. Med. Chem. 38, 3593-3601, 1995) describen el efecto de un sustituyente 4-alquilo quiral en anfetaminas alucinógenas.

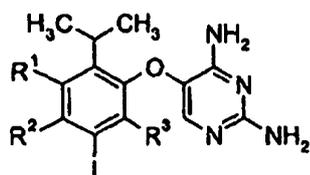
15

En WO 2005/095359 se describen diaminopirimidinas como antagonistas de P2X₃ y P2X_{2/3}.

Existe, pues, demanda de métodos de obtención de compuestos que sean moduladores eficaces de receptores de P2X, incluyendo a los receptores de P2X₃ y P2X_{2/3}.

20

La invención proporciona un método de obtención de un compuesto de la fórmula I



(I)

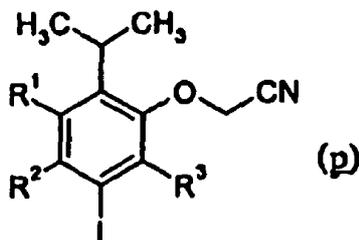
en la que:

25 R¹, R² y R³ con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxil; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterocicilo; heterocicilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; (CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f o -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_n-R^f, en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxil, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo;

30

el método consiste en:

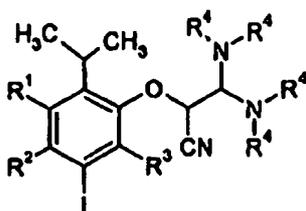
(a) tratar un compuesto de la fórmula p



(p)

35

con el reactivo de Bredereck, para formar un compuesto amina q1

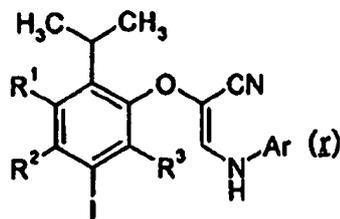


q1

40

en el que R⁴ es alquilo;

(b) hacer reaccionar el compuesto q1 con un reactivo anilina para generar el compuesto anilina-enamina r



5

(c) tratar el compuesto de la fórmula r con un reactivo guanidina, o poner en contacto una solución de un compuesto de la fórmula r en un disolvente aprótico polar, con una sal guanidina, para obtener el compuesto de la fórmula I.

10 Este método es útil para obtener los compuestos que son moduladores eficaces de los receptores de P2X₃ y P2X_{2/3}. Se describen también compuestos útiles como compuestos intermedios de los métodos de la invención.

La presente invención proporciona un método que permite obtener un rendimiento elevado, que requiere pocos pasos de reacción, que reduce la necesidad de aislar los compuestos intermedios y que reduce la cantidad de disolventes residuales.

15

A menos que se indique lo contrario, los términos siguientes empleados en esta solicitud, incluyendo la descripción y las reivindicaciones, tienen los significados que se definen a continuación. Cabe señalar, como se indica en la descripción y reivindicaciones anexas, que las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen a los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

20

“Agonista” significa un compuesto que amplía la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

25

“Alquilo” significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que consta únicamente de átomos de carbono y de hidrógeno y tiene de uno a doce átomos de carbono. “Alquilo inferior” significa un resto alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares.

30

“Alquenilo” significa un resto hidrocarburo monovalente lineal, de dos a seis átomos de carbono, o un resto hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un doble enlace, p.ej. etenilo, propenilo y similares.

35

“Alquinilo” significa un resto hidrocarburo monovalente lineal, que tiene de dos a seis átomos de carbono o un resto hidrocarburo monovalente ramificado que tiene de tres a seis átomos de carbono y están provistos por lo menos de un triple enlace, p.ej. etinilo, propinilo y similares.

40

“Alquileno” significa un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de uno a seis átomos de carbono, o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, p.ej. metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

45

“Alcoxi” significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto alquilo ya definido antes. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, isopropoxi y similares.

50

“Alcoxialquilo” significa un resto de la fórmula R^a-O-R^b, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileno, ya definidos. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen a título ilustrativo al 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

“Alquilcarbonilo” significa un resto de la fórmula -R'-R”, en la que R' es oxo y R” es alquilo, ya definido.

55

“Alquilsulfonilo” significa un resto de la fórmula -R'-R”, en la que R' es -SO₂- y R” es alquilo ya definido.

“Alquilsulfonilalquilo” significa un resto de la fórmula -R'-R"-R"', en la que R' es alquileno, R” es -SO₂- y R''' es alquilo ya definidos.

60

“Alquilamino” significa un resto de la fórmula -NR-R', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo ya definido antes.

“Alcoxi-amino” significa un resto de la fórmula $-NR-OR'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo ya definido antes.

5 “Alquilsulfanilo” significa un resto de la fórmula $-SR$, en la que R es alquilo ya definido antes.

10 “Aminoalquilo” significa un resto $-R-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo, aquí definido. “Aminoalquilo” abarca al aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y similares. El resto amino de “aminoalquilo” puede estar sustituido una o dos veces por alquilo, para proporcionar un “alquilaminoalquilo” y un “dialquilaminoalquilo”, respectivamente. El “alquilaminoalquilo” incluye al metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y similares. El “dialquilaminoalquilo” incluye al dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etilaminoetilo y similares.

15 Aminoalcoxi” significa un resto $-OR-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo, aquí definido.

“Alquilsulfonilamido” significa un resto de la fórmula $-NR'SO_2-R$, en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

20 “Aminocarboniloxialquilo” o “carbamilalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-O-C(O)-NR'R''$, en la que R es alquileo y R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo ya definidos antes.

“Alquinilalcoxi” significa un resto de la fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es alquilo ya definidos.

“Antagonista” significa un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio receptor.

25 “Anilina” se emplea aquí para indicar un compuesto de la fórmula $Ar-NH_2$, en la que Ar es arilo o heteroarilo, aquí definidos. “Anilina” abarca, pues, en general no solo las arilaminas, sino también las heteroarilaminas, cuyo átomo de nitrógeno del grupo amino está unido a un átomo de carbono aromático. Las anilinas preferidas son compuestos aminofenilo. La “anilina” puede estar opcionalmente sustituida del modo aquí indicado.

30 “Arilo” significa un resto hidrocarburo aromático monovalente, que está formado por un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se indica. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopiperidilidilo, benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

40 “Aralalquilo” y “aralquilo”, que pueden utilizarse indistintamente, significa un resto $-R^aR^b$ en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo ya definido; p.ej. los fenilalquilos tales como el bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenilo)-2-metilpentilo y similares son ejemplos de arilalquilo.

“Aralalquilo” significa un grupo de la fórmula $-R-R'$, en las que R es alquileo y R' es alquilo, ya definidos antes.

45 “Ariilsulfonilo” significa un resto de la fórmula $-SO_2-R$, en la que R es arilo ya definido antes.

“Ariiloxi” significa un resto de la fórmula $-O-R$, en la que R es arilo ya definido antes.

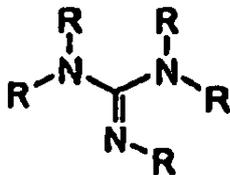
“Aralquiloxi” significa un resto de la fórmula $-O-R-R''$, en la que R es alquileo y R' es arilo ya definidos antes.

50 El “reactivo de Brederick” se emplea aquí para indicar un alcoxiobis-(dialquilamino)metano, cuyos restos “alquilo” son cualquier alquilo inferior y el resto alcoxi es cualquier alcoxi inferior. Con preferencia, el “reactivo de Brederick” es el t-butoxiobis(dimetilamino)metano.

55 “Cianoalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-R''$, en la que R' es alquileo ya definido antes y R'' es ciano o nitrilo.

60 “Cicloalquilo” significa un resto carbocíclico saturado monovalente, que contiene anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o varios sustituyentes, cada sustituyente puede significar hidroxilo, alquilo, alcoxi, halógeno, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique explícitamente lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluidos los derivados parcialmente insaturados de los mismos.

“Cicloalquilalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-R''$, en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo ya definidos antes. “Guanidinilo” significa un compuesto de la fórmula



en la que cada R es con independencia hidrógeno, alquilo, un grupo saliente o un grupo fácilmente hidrolizable. R es con preferencia hidrógeno.

5 “Heteroalquilo” significa un resto alquilo ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente, elegido con independencia de su aparición entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, amino-sulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

“Heteroarilo” significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos de carbono, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo se situará en el anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se indica. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a: imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

“Heteroarilalquilo” o “heteroalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo ya definidos antes.

“Heteroarilsulfonilo” significa un resto de la fórmula $-SO_2-R$, en la que R es heteroarilo ya definido antes.

“Heteroariloxi” significa un resto de la fórmula $-O-R$, en la que R es heteroarilo ya definido antes.

“Heteroalquiloxi” significa un resto de la fórmula $-O-R-R''$, en la que R es alquileo y R'' es heteroarilo ya definido antes.

Los términos “halo”, “halógeno” y “haluro”, que pueden utilizarse indistintamente, significan un sustituyente del tipo flúor, cloro, bromo o yodo.

“Haloalquilo” significa un alquilo ya definido antes, en el que uno o varios átomos de hidrógeno se han reemplazado por halógenos iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen al $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (p.ej. $-CF_3$) y similares.

“Haloalcoxi” significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto haloalquilo ya definido antes. Un ejemplo de haloalcoxi es el difluorometoxi.

“Heterocicloamino” significa un anillo saturado, en el que por lo menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los demás átomos de carbono forman un grupo alquileo.

“Heterociclilo” significa un resto saturado monovalente, formado por uno, dos o tres anillos, que incorporan uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se indica. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo,

dihidropirano, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

5 “Heterociclalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo ya definidos antes.

“Heterociciloxi” significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es heterociclilo ya definido antes.

10 “Heterociclalcoxi” significa un resto de la fórmula $-OR-R'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo ya definido antes.

“Hidroxiclcoxi” significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es hidroxialquilo definido en esta descripción.

15 “Hidroxiclquilamino” significa un resto de la fórmula $-NR-R'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo ya definido antes.

“Hidroxiclquilaminoalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-NR'-R''$, en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo y R'' es hidroxialquilo ya definido antes.

20 “Hidroxicarbonilalquilo” o “carboxialquilo” significa un resto de la fórmula $-R-(CO)-OH$, en la que R es alquileo ya definido antes.

25 “Hidroxiclquilocarbonilalquilo” o “hidroxiclcoxicarbonilalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-C(O)-O-R-OH$, en la que cada R es alquileo y puede ser igual o diferente.

30 “Hidroxiclquilo” significa un resto alquilo ya definido antes, sustituido por uno o varios grupos hidroxilo, con preferencia por uno, dos o tres, con la condición de que un mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

35 “Hidroxicicloalquilo” significa un resto cicloalquilo ya definido antes, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno del resto cicloalquilo se han reemplazado por un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-, 3- o 4-hidroxiciclohexilo y similares.

40 “Disolvente aprótico polar” significa un disolvente formado por moléculas que tienen grupos polares, pero sin protones móviles. Los ejemplos de disolventes apróticos polares incluyen, sin limitación, la dimetilformamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, tetrahidrofurano, dioxano, acetato de etilo, tetrahidropirano, piridina, acetona, 2-propanona, 2-butanona, dimetiléter del etilenglicol, cloruro de metileno, cloroformo y similares.

“Urea” o “ureido” significa un resto de la fórmula $-NR'-C(O)-NR''R'''$, en la que R', R'' y R''' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

45 “Carbamato” significa un resto de la fórmula $-O-C(O)-NR'R''$, en la que R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

“Carboxi” significa un resto de la fórmula $-O-C(O)-OH$.

50 “Sulfonamido” significa un resto de la fórmula $-SO_2-NR'R''$, en la que R', R'' y R''' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo.

55 “Opcionalmente sustituido”, cuando se emplea asociado con “arilo”, “fenilo”, “heteroarilo”, “cicloalquilo” o “heterociclilo”, significa un resto arilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclilo que está opcionalmente sustituido, con independencia entre sí de una a cuatro veces por sustituyentes, con preferencia por uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalcoxi, heteroalquilo, $-COR$ (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (en el que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo y R^a y R^b con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

65 “Grupo saliente” tiene el significado convencionalmente asociado con este término en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en las condiciones de una reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos

salientes incluyen, pero no se limitan a: halógeno, alcano- o arilenosulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencenosulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi y similares.

5 “Modulador” significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a: agonista, antagonista y similares, ya definidos antes.

10 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir, pero no necesariamente y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y aquellos en los que no ocurre.

“Enfermedad” y “estado patológico” significa cualquier enfermedad, estado patológico, síntoma, trastorno o indicación.

15 “Disolvente orgánico inerte” o “disolvente inerte” significa que el disolvente es inerte en las condiciones en las que se realiza la reacción, e incluye p.ej. al benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, tert-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes que se emplean en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

20 “Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para la fabricación de una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y no molesta en sentido biológico ni en cualquier otro sentido e incluye que es aceptable para el uso farmacéutico humano y para el uso veterinario.

25 “Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, ya definidas antes y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen:

30 las sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares; o

35 las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se reemplaza por un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen a la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen al hidróxido de aluminio, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las sales formadas con el ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

45 Se da por supuesto que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfas), definidas en la presente, de la misma sal de adición de ácido.

50 “Grupo protector” significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de tal manera que pueda realizarse una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido asociado de forma convencional con ello en la química sintética. Ciertos procesos de esta invención pueden basarse en que los grupos protectores bloquean un átomo de nitrógeno y/o oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos “grupo protector de amino” y “grupo protector de nitrógeno” se utilizan en la presente descripción de modo indistinto e indican que estos grupos orgánicos tienen la función de proteger al átomo de nitrógeno de las reacciones molestas (indeseables) que puedan ocurrir durante los procedimientos de síntesis. Los ejemplos de grupos protectores del nitrógeno incluyen, pero no se limitan a: trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (BOC) y similares. El experto en la materia sabrá elegir el grupo teniendo en cuenta que debe ser fácil de eliminar posteriormente y que debe resistir inalterado las reacciones del proceso.

60 “Solución” se emplea aquí para abarcar los líquidos, en los que un reactivo está presente dentro de un disolvente en forma disuelta (como soluto) o está presente en forma dividida en partículas, no disuelta, o bien en ambas formas. Por lo tanto, en una “solución” se contempla que el soluto puede no estar completamente disuelto en ella y el soluto sólido puede estar presente en forma de dispersión o suspensión. Por consiguiente, una “solución” de un reactivo

concreto se emplea aquí para abarcar suspensiones y dispersiones, así como soluciones, de tales reactivos. En esta descripción, “solución” y “suspensión” pueden utilizarse indistintamente.

5 “Solvatos” significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades de disolvente estequiométricas o no estequiométricas. Algunos compuestos tienen tendencia a retener una proporción molar fija de moléculas de disolvente dentro de su estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos pueden formarse por combinación de una o varias moléculas de aguas con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular de H₂O, tal combinación es capaz de formar uno o varios hidratos.

10 “Sujeto” significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro del grupo de los mamíferos, incluidos, pero sin limitarse a ellos: los humanos, los primates no humanos, por ejemplo chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, por ejemplo conejos, perros y gatos; y animales de laboratorio, incluidos los roedores, por ejemplo ratas, ratones, cobayas y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a: aves y similares. El término “sujeto” no denota una edad ni un sexo concretos.

15 “Trastornos del tracto urinario” o “uropatía”, que se utiliza de forma indistinta con los “síntomas del tracto urinario”, significa cambios patológicos del tracto urinario. Los trastornos del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a: la incontinencia, la hiperplasia benigna de próstata (BPH), prostatitis, hiperreflexia de detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia apremiante, uretritis, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad de vejiga idiopática y similares.

20 “Trastornos asociados con el tracto urinario” o “estados patológicos del tracto urinario” o “uropatía” que pueden utilizarse indistintamente con los “síntomas del tracto urinario” significan los cambios patológicos del tracto urinario o la disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o su inervación que provocan trastornos en el almacenado y el vaciado de la vejiga. Los síntomas del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a: vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad de detrusor), obstrucción de salida, insuficiencia de salida e hipersensibilidad pélvica.

25 “Vejiga hiperactiva” o “hiperactividad de detrusor” incluye pero no se limita a: cambios manifestados sintomáticamente por ejemplo como urgencia, frecuencia, capacidad alterada de la vejiga, incontinencia, umbral de micción, contracciones de vejiga inestable, espasmos del esfínter, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), inestabilidad del detrusor y similares.

30 “Obstrucción de la salida” incluye pero no se limita a: hipertrofia benigna de próstata (BPH), enfermedad de estreñimiento uretral, tumores, chorro pequeño, dificultad en iniciar la micción, urgencia, dolor suprapúbico y similares.

35 “Insuficiencia de evacuación” incluye, pero no se limita a: hipermovilidad de uretra, deficiencia intrínseca de esfínter, incontinencia mixta, incontinencia de estrés y similares.

40 “Hipersensibilidad pélvica” incluye, pero no se limita a: dolor pélvico, cistitis (celular) intersticial, prostatodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquialgia, vejiga hiperactiva y similares.

45 “Trastorno respiratorio” se refiere sin limitación a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), el asma, los broncoespasmos y similares.

50 “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para producir tal tratamiento del estado patológico. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará en función del compuesto, del estado patológico que se está tratando, de la gravedad o de la enfermedad tratada, de la edad y de la salud relativa del sujeto, de la vía y forma de administración, del criterio del facultativo médico o veterinario que atienden al paciente y de otros factores.

55 Los términos “los definidos anteriormente” y “los definidos en la presente”, cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferida, más preferida y especialmente preferida, si las hubiera.

“Tratar” o “tratamiento” de un estado patológico incluye:

60 (i) prevenir el estado patológico, es decir, provocar que los síntomas clínicos del estado patológico no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuestos al estado patológico, pero que todavía no experimenta o manifiesta los síntomas del estado patológico.

(ii) inhibir el estado patológico, es decir, detener el desarrollo de dicho estado patológico o de sus síntomas clínicos, o

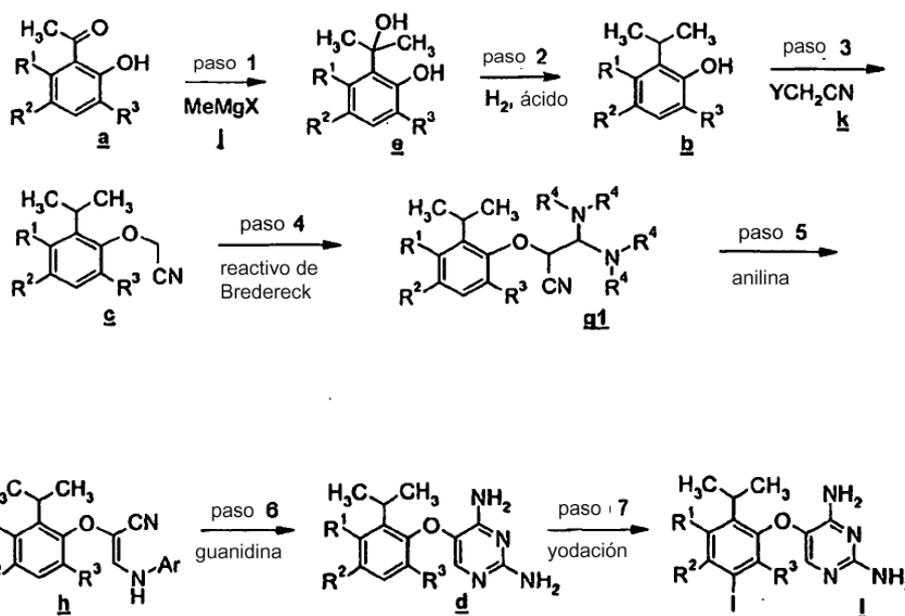
65 (iii) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.

Los términos “tratar”, “poner en contacto” y “hacer reaccionar”, cuando se refieren a una reacción química, significan añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones adecuadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se comprenderá fácilmente que la reacción que genera un producto indicado y/o deseado puede que no necesariamente ocurra de forma directa de la combinación de los dos reactivos que se cargan inicialmente, es decir, pueden generarse uno o varios compuestos intermedios dentro de la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas presentadas en esta solicitud se generan empleando el programa ISIS® versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras representadas indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Cuando en una estructura existe un centro quiral, pero no se indica una estereoquímica específica para dicho centro quiral, entonces la estructura abarca a los dos enantiómeros asociados con el centro quiral.

En la solicitud de patente U.S. que lleva el número de serie 11/071,555, depositada con fecha 03 de marzo de 2005, se describen compuestos moduladores eficaces de los receptores de P2X₃ y P2X_{2/3} y usos de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades mediadas por los receptores de P2X₃ y/o P2X_{2/3}. Esta invención proporciona métodos útiles para obtener dichos compuestos y compuestos intermedios químicos útiles para llevar a la práctica dichos métodos.

Los métodos de la invención se entenderán con mayor claridad tomando como referencia en primer lugar el siguiente esquema A, en el que X es halógeno, Y es halógeno, tosilo u otro grupo saliente y Ar, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados aquí definidos. Este esquema no está reflejado en las reivindicaciones.



Esquema A

En el paso 1 del esquema A, se trata el compuesto de acetofenona “a” con un reactivo de metil-Grignard “i”, por ejemplo el cloruro de metil-magnesio o bromuro de metil-magnesio, para formar el compuesto alcohol terciario “e”. Esta reacción puede llevarse a cabo, p.ej. en un disolvente aprótico polar, por ejemplo en solución con THF (tetrahidrofurano), a temperatura ambiente. Pueden obtenerse numerosos compuestos de acetofenona “a” utilizables en la invención por acilación de compuestos fenilo sustituido o por métodos convencionales ya conocidos en química orgánica.

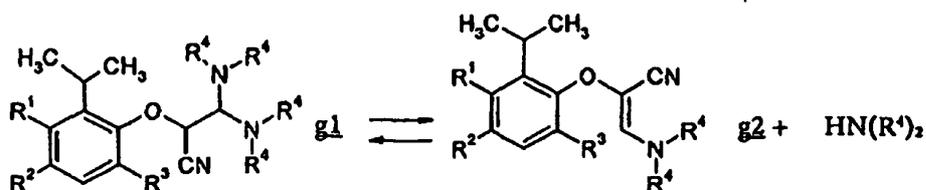
En el paso 2 se somete el compuesto “e” a hidrogenación para formar el compuesto isopropil-fenol b. La reacción de hidrogenación del paso 2 puede llevarse a cabo con presión de hidrógeno, en medio ácido, en presencia de un catalizador de paladio u otro catalizador apropiado para la hidrogenación. La hidrogenación del paso 2 puede llevarse a cabo, p.ej. con presión atmosférica de hidrógeno, en un disolvente aprótico polar, por ejemplo THF, en presencia de HCl.

En muchas formas de ejecución de la invención, la hidrogenación del paso 2 puede llevarse a cabo sin necesidad de aislar el Producto de la reacción de Grignard b del paso 1. En ciertas formas de ejecución, el compuesto alcohol terciario "e" puede requerir el aislamiento y/o puede someterse a una reacción separada de deshidratación, en la que se forma un compuesto isoprenilo (no representado) antes de la hidrogenación del paso 2.

5 En el paso 3 se trata el compuesto fenol b con un agente alquilante cianometilo k para formar un compuesto éter de nitrilo c. El agente alquilante cianometilo k puede ser, p.ej. el tolueno-4-sulfonato de cianometilo, bromoacetronitrilo, cloroacetronitrilo o un agente alquilante similar. La alquilación del paso 3 puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico polar y en presencia de una base moderada, por ejemplo el carbonato potásico. En una forma de ejecución, la reacción del agente alquilante cianometilo k con el fenol b puede llevarse a cabo en forma de suspensión del agente alquilante cianometilo k, el fenol b y el carbonato potásico en un disolvente cetona, por ejemplo la 2-butanona, acetona, metil-etil-cetona o similares.

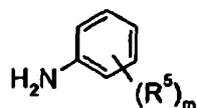
15 El compuesto éter de cianometilo c se trata con el reactivo de Bredereck en el paso 4, para formar un compuesto aminor g1. Esta reacción puede llevarse a cabo en una solución en dimetilformamida (DMF) o en una solución de otro disolvente aprótico polar apropiado. El "reactivo de Bredereck" se emplea aquí para indicar en general un (alcoxis(dialquilamino)metano), cuyo resto "alquilo" es un alquilo inferior y el resto alcoxi es un alcoxi inferior. En muchas formas de ejecución, el resto alquilo es metilo y el resto alcoxi es tert-butoxi (es decir, el "reactivo de Bredereck" es el t-butoxis(dimetilamino)metano).

20 En muchas formas de ejecución, el compuesto aminor g1 mientras está en solución existe en equilibrio con la ciano-enamina g2 tal como se indica seguidamente.



25 En muchas formas de ejecución, el compuesto aminor g1 no puede aislarse en forma sólida, pero sí puede aislarse en forma de compuesto ciano-enamina g2. Tal como se verá a continuación, el paso 5 puede llevarse a cabo directamente, sin necesidad de aislar el compuesto g1 ni g2.

30 En el paso 5 se hace reaccionar el compuesto aminor g1 (o el compuesto g2 o una mezcla de compuestos g1 y g2) con un reactivo anilina para formar un compuesto anilina-enamina h. El reactivo anilina empleado en el paso 5 puede ser, p.ej. un compuesto de la fórmula Ar-NH₂, en la que Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, aquí definidos. El reactivo anilina está presente con preferencia en forma de sal, por ejemplo de sal clorhidrato o de otra sal estable de la correspondiente base libre anilina. En muchas formas de ejecución, el reactivo anilina es una sal clorhidrato de una fenilamina de la fórmula:



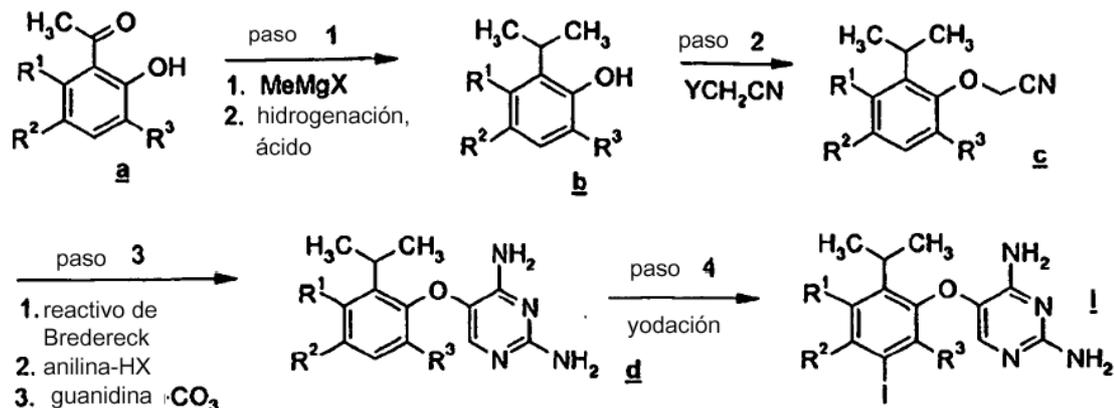
40 en la que m es un número de 0 a 4 y R⁵ es cualquier grupo sustituyente compatible con el disolvente y las condiciones de reacción del paso 5. Con preferencia m es el número 0. La reacción del paso 5 puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico polar, por ejemplo en DMF. En muchas formas de ejecución no es necesario aislar el compuesto anilina-enamina h y el siguiente paso 6 puede llevarse a cabo directamente, manteniendo la anilina-enamina h en solución.

45 En el paso 6 se trata el compuesto éter de anilina h con un reactivo de guanidina para formar la diaminopirimidina d. El reactivo de guanidina puede ser el carbonato de guanidina u otra sal estable de guanidina. La reacción del paso 6 puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico polar, por ejemplo DMF, y en muchas formas de ejecución puede llevarse a cabo en el mismo reactor, en el que se realizan los pasos 4 y 5 mencionados antes.

50 En el paso 7 se somete el compuesto diaminopirimidina d a una yodación para formar el compuesto yodado "i". En el paso 7 pueden emplearse reactivos de yodación tales como el monoclورو de yodo, N-yodosuccinimida o yodo, en presencia de un oxidante, por ejemplo un perácido o un peróxido. En muchas formas de ejecución puede utilizarse

el monocloruro de yodo en un disolvente acuoso ácido, por ejemplo ácido acético o una mezcla de ácido acético y agua.

En el siguiente esquema B se ilustra otro método de la invención, en el que X es halógeno, Y es halógeno, tosilo u otro grupo saliente y m, R¹, R² y R³ tienen los significados aquí definidos. En el esquema B se llevan a cabo los pasos 1 y 2 del esquema A en el mismo reactor y los pasos 4, 5 y 6 del esquema A se lleva a cabo en el mismo reactor, sin aislar los correspondientes compuestos intermedios. Este esquema no se refleja en las reivindicaciones.



Esquema B

En el paso 1 del esquema B se trata el compuesto de acetofenona "a" con un reactivo de metil-Grignard "i" de la manera antes descrita, después se trata con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador apropiado, formándose el compuesto isopropil-fenol b. Las reacciones de Grignard y la hidrogenación del paso 1 pueden llevarse a cabo en THF o un disolvente aprótico polar apropiado similar, tal como se ha indicado antes.

En el paso 2 se trata el compuesto fenol b con un agente alquilante cianometilo k, por ejemplo el tolueno-4-sulfonato de cianometilo, formándose un compuesto éter de nitrilo c. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico polar, por ejemplo una cetona, en presencia de carbonato potásico, tal como se ha indicado antes.

En el paso 3 se trata el ciano-éter c con el reactivo de Bredereck (t-butoxisbis(dimetilamino)-metano), después con un reactivo de anilina y posteriormente con un reactivo de guanidina, para generar directamente un compuesto diamino-pirimidina d. Todas las reacciones del paso 3 pueden llevarse a cabo en DMF u otro disolvente apropiado, en un solo reactor. Tal como se ha indicado antes, el reactivo anilina es con preferencia una sal de anilina, por ejemplo el clorhidrato de anilina y el reactivo de guanidina es con preferencia una sal de guanidina, por ejemplo el carbonato de guanidina.

En el paso 4 se yoda la diamino-pirimidina d del modo descrito en el esquema A, para obtener el compuesto yodado "l".

En ciertas formas de ejecución, el reactivo yodante puede ser el monocloruro de yodo.

En ciertas formas de ejecución puede disolverse el compuesto de la fórmula d total o parcialmente en ácido acético o una mezcla de ácido acético y agua.

En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en tratar un compuesto de la fórmula c con el reactivo de Bredereck, después con anilina y después con una guanidina, para formar el compuesto de la fórmula d.

En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en tratar un compuesto de la fórmula b con un agente alquilante cianometilo, para formar el compuesto de la fórmula c.

En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en tratar un compuesto de la fórmula "a" con un haluro de metilmagnesio, después con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y un ácido, para formar dicho compuesto de la fórmula b.

En ciertas formas de ejecución del método en cuestión, R¹ y R³ son hidrógeno y R² es alcoxi, halógeno o alquínilo.

En ciertas formas de ejecución del método en cuestión, R² y R³ son hidrógeno y R¹ es alcoxi, halógeno o alquínilo.

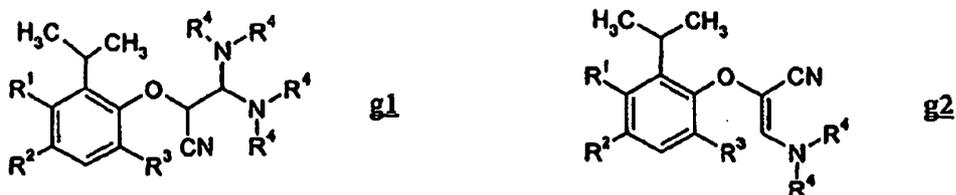
En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en tratar un compuesto de la fórmula h:



5 en la que Ar, R¹, R² y R³ tienen los significados aquí definidos,
con un reactivo de guanidina, para formar el compuesto de la fórmula d.

En ciertas formas de ejecución, el reactivo de guanidina puede ser el carbonato de guanidina.

10 En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en tratar un compuesto de la fórmula g1, de la fórmula g2 o una mezcla de ambos



15 en las que Ar, R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados aquí definidos,
con un reactivo de anilina, para formar el compuesto de la fórmula h.

En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en tratar un compuesto de la fórmula c con el reactivo de Bredereck, para formar dicho compuesto de la fórmula g1 o de la fórmula g2 o un a mezcla de ambos.

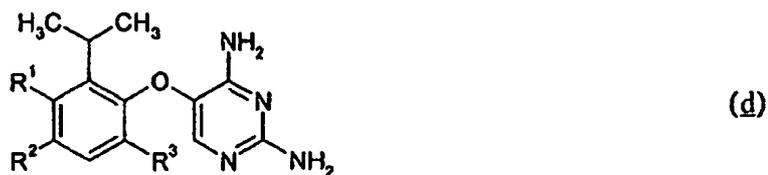
20 En otras formas de ejecución de la invención se proporciona un método para obtener un compuesto de la fórmula d, el método consiste en poner en contacto una solución de un compuesto de la fórmula d en ácido acético con monoclóruo de yodo, después opcionalmente se añade agua, para formar dicho compuesto de la fórmula l.

25 En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en poner en contacto una solución del compuesto de la fórmula c en un disolvente aprótico polar con el t-butoxibis(dimetilamino)metano, después con una sal de anilina, después con una sal de guanidina, para formar el compuesto de la fórmula d.

30 En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en poner en contacto una solución de un compuesto de la fórmula b en un disolvente aprótico polar con tolueno-4-sulfonato de cianometilo, para formar un compuesto de la fórmula c.

35 En ciertas formas de ejecución el método puede consistir además en poner en contacto una solución de un compuesto de la fórmula "a" en un disolvente aprótico polar con un haluro de metilmagnesio, después con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación y un ácido, para formar el compuesto de la fórmula b.

En la invención se describen también compuestos de la fórmula d



40 o sales de los mismos, en la que:

R¹, R² y R³ con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxi; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi;

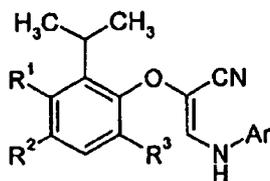
alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquiloxi; heteroaralquiloxi; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ o $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$, en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1,

5 Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo; o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones, que inicialmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N; con la condición de que si R^1 y R^3 son hidrógeno, entonces R^2 no sea metoxi.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula d, R^1 y R^3 son hidrógeno y R^2 es alcoxi, halógeno o alquilo.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula d, R^2 y R^3 son hidrógeno y R^1 es alcoxi, halógeno o alquilo.

En la invención se describen también compuestos de la fórmula h



(h)

15 o sales de los mismos,

en la que:

20 Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y

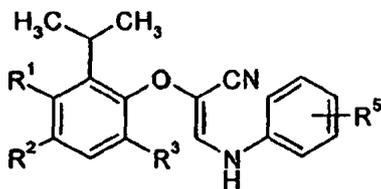
25 R^1 , R^2 y R^3 con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquilo; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquiloxi; heteroaralquiloxi; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ o $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$, en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1,

30 Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo; o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones, que inicialmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N. Este compuesto no se recoge en las reivindicaciones.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula h, R^1 y R^3 son hidrógeno y R^2 es alcoxi, halógeno o alquilo.

35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula h, R^2 y R^3 son hidrógeno y R^1 es alcoxi, halógeno o alquilo.

En la invención se describen también compuestos de la fórmula h1



(h1)

40 o sales de los mismos,

en la que:

m es un número de 0 a 4;

45 R^1 , R^2 y R^3 con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquilo; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquiloxi; heteroaralquiloxi; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ o $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$ en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1,

Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo; o R² y R³ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones, que inicialmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N; y cada R⁵ es con independencia alquilo, alcoxi, halógeno o haloalquilo. Este compuesto no se recoge en las reivindicaciones.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula h1, m es el número 0, R¹ y R³ son hidrógeno y R² es alcoxi, halógeno o alquinilo.
Con preferencia, R² es alcoxi.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula h1, m es el número 0, R² y R³ son hidrógeno y R¹ es alcoxi, halógeno o alquinilo.
Con preferencia, R¹ es alcoxi.

15 En la invención se describe también una composición que contiene un compuesto de la fórmula g1



g1

o una sal de los mismos, en combinación con un disolvente aprótico polar, en la que:

20 R¹, R² y R³ con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquinilo; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxi; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterocicilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f o -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_n-R^f en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1,

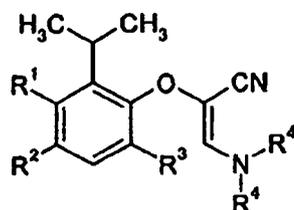
25 Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo; o R² y R³ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones, que inicialmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N; y R⁴ es alquilo. Este compuesto no se incluye en las reivindicaciones.

30 En ciertas formas de ejecución de la fórmula g1, R¹ y R³ son hidrógeno y R² es alcoxi, halógeno o alquinilo. Con preferencia R² es alcoxi.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula g1, R² y R³ son hidrógeno y R¹ es alcoxi, halógeno o alquinilo. Con preferencia R¹ es alcoxi.

35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula g1, R⁴ es metilo.

En la invención se describen también compuestos de la fórmula g2



g2

40 o sales de los mismos, en la que:

45 R¹, R² y R³ con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquinilo; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxi; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterocicilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f o -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_n-R^f, en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1,

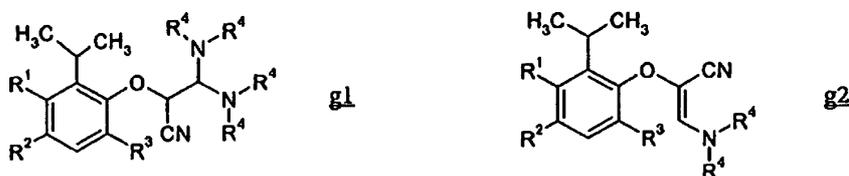
Z es O o NR⁹, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R⁹ es con independencia hidrógeno o alquilo; o R² y R³ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones, que inicialmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N; y R⁴ es alquilo. Este compuesto no se incluye en las reivindicaciones.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula g2, R¹ y R³ son hidrógeno y R² es alcoxi, halógeno o alquilo. Con preferencia R² es alcoxi.

10 En ciertas formas de ejecución de la fórmula g2, R² y R³ son hidrógeno y R¹ es alcoxi, halógeno o alquilo. Con preferencia R¹ es alcoxi.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula g2, R⁴ es metilo.

15 En la invención se describe también una composición que contiene un compuesto de la fórmula g1, un compuesto de la fórmula g2, o una mezcla de ambos,



o sales de los mismos, mezclados con un disolvente aprótico polar, en la que:

20 R¹, R² y R³ con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquilo; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f o -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR⁹)_n-R^f en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1,

25 Z es O o NR⁹, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R⁹ es con independencia hidrógeno o alquilo; o R² y R³ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones, que inicialmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N; y R⁴ es alquilo. Esta composición no está contemplada en las reivindicaciones.

30 En ciertas formas de ejecución de fórmulas g1 y g2, R¹ y R³ son hidrógeno y R² es alcoxi, halógeno o alquilo. Con preferencia R² es alcoxi.

35 En ciertas formas de ejecución de fórmulas g1 y g2, R² y R³ son hidrógeno y R¹ es alcoxi, halógeno o alquilo. Con preferencia R¹ es alcoxi.

En ciertas formas de ejecución de fórmulas g1 y g2, R⁴ es metilo.

40 En la invención se describen también compuestos de la fórmula c



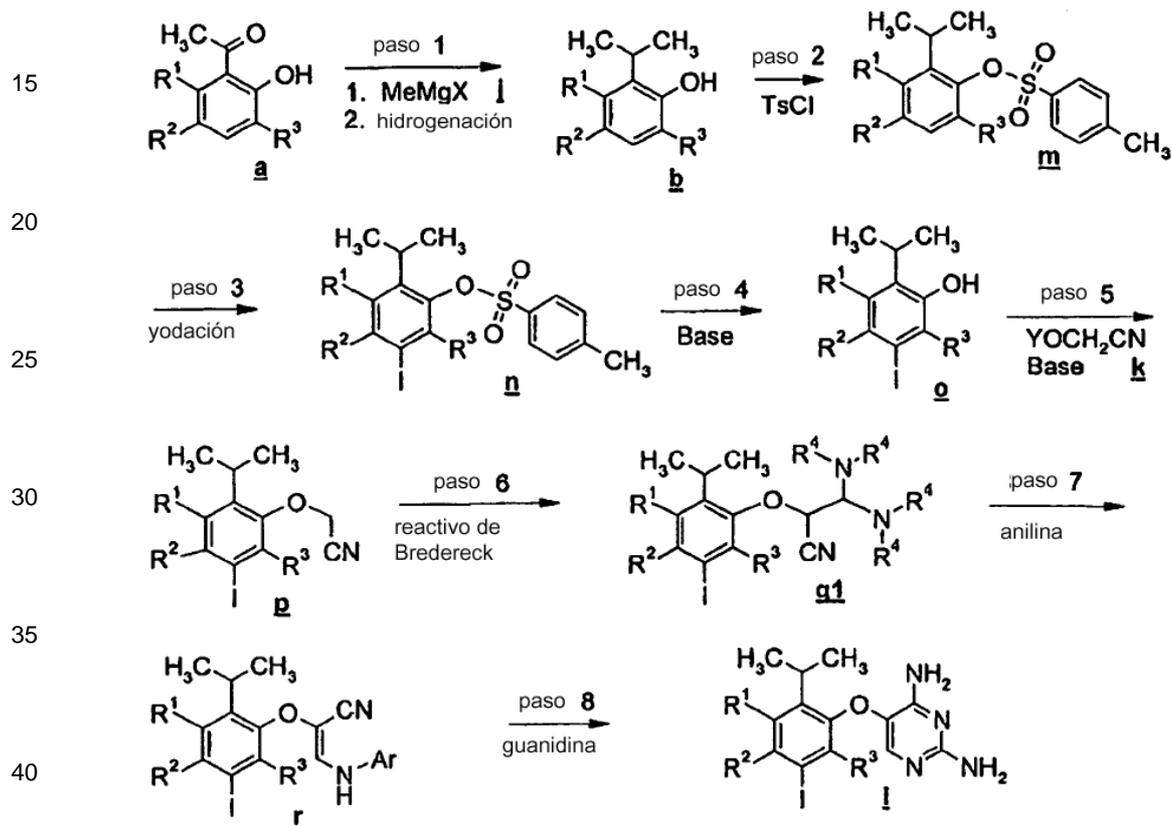
o sales de los mismos, en la que:

45 R¹, R² y R³ con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquilo; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f o -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR⁹)_n-R^f en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1,

Z es O o NR⁹, R¹ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R⁹ es con independencia hidrógeno o alquilo; o R² y R³ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones, que inicialmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N. Este compuesto no se incluye en las reivindicaciones.

5 En ciertas formas de ejecución de la fórmula c, R¹ y R³ son hidrógeno y R² es alcoxi, halógeno o alquililo. Con preferencia, R² es alcoxi. En ciertas formas de ejecución de la fórmula c, R² y R³ son hidrógeno y R¹ es alcoxi, halógeno o alquililo. Con preferencia R¹ es alcoxi.

10 En el siguiente esquema C se ilustra otro método de la invención, en el que X es halógeno, Y es halógeno, tosilo u otro grupo saliente y R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados aquí definidos.



Esquema C

45 En el paso 1 del esquema C se trata el compuesto de acetofenona "a" en primer lugar con un reactivo de metil-Grignard "j", después se trata con hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador apropiado y en medio ácido (por ejemplo en presencia de HCl u otro ácido inorgánico), para formar el compuesto isopropil-fenol b de la manera antes descrita.

50 En el paso 2 se trata el compuesto fenol b con cloruro de tosilo para formar el compuesto tosilato m. Esta reacción puede llevarse a cabo en un disolvente no polar.

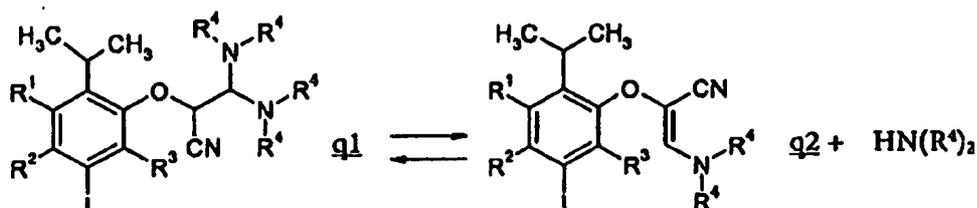
55 En el paso 3 se realiza una reacción de yodación, en la que el compuesto tosilato m se trata con un agente yodante para formar el compuesto tosilato yodado n. En el paso 3 pueden emplearse reactivos yodantes del tipo monoclorigeno de yodo, N-yodosuccinimida o yodo en presencia de un oxidante.

60 En el paso 4 se hidroliza el tosilato yodado para generar el compuesto fenol yodado "o". La reacción del paso 4 puede llevarse a cabo en un disolvente prótico polar, por ejemplo un disolvente alcohol, en presencia de una base, por ejemplo el KOH o NaOH.

En el paso 5 se trata el compuesto fenol yodado "o" con un agente alquilante cianometilo k para formar el compuesto éter de cianometilo p. El agente alquilante cianometilo k puede ser, p.ej. el tolueno-4-sulfonato de cianometilo, bromoacetnitrilo, cloroacetnitrilo o un agente alquilante similar ya mencionado previamente. La reacción del paso

5 puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico polar y en presencia de una base moderada, por ejemplo el carbonato potásico.

Se trata el compuesto éter de cianometilo p con el reactivo de Brederick (alcoxibis(alquilamino)metano) en el paso 6, para formar un compuesto aminor q1. Esta reacción puede llevarse a cabo en solución en dimetilformamida (DMF) o en solución en otro disolvente aprótico polar apropiado. Al igual que en el caso de los compuestos g1 y g2 descrito previamente, el compuesto aminor q1 cuando está en solución existe en equilibrio con la ciano-enamina q2 tal como se representa seguidamente.

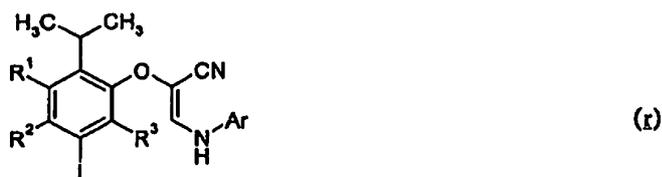


En ciertas formas de ejecución, el compuesto aminor q1 puede no ser aislable en forma sólida, sino que tenga que aislarse en forma de compuesto ciano-enamina q2. Al igual que en el método del esquema A descrito previamente, en muchas formas de ejecución no es necesario aislar el compuesto q1 o q2, y estos compuestos pueden permanecer en solución mientras se lleva a cabo el siguiente paso 6.

En el paso 7 se hace reaccionar el compuesto aminor q1 (o el compuesto q2 o una mezcla de compuestos q1 y q2) con un reactivo de anilina para formar el compuesto de anilina-enamina r. El reactivo anilina puede ser una arilamina o heteroarilamina tal como se ha indicado previamente, con preferencia una fenilamina. El reactivo anilina del paso 7 puede presentarse en forma de sal clorhidrato o de otra sal estable. Una vez más, en muchas formas de ejecución de la invención no es necesario aislar el compuesto éter de anilina r y el siguiente paso 8 puede llevarse a cabo estando el compuesto anilina-enamina r en solución.

En el paso 8 se trata el compuesto de anilina-enamina r con un reactivo de guanidina para formar la diaminopirimidina "I". El reactivo de guanidina puede ser el carbonato de guanidina u otra sal estable de guanidina y la reacción puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico polar.

Por consiguiente, la invención proporciona un método para obtener un compuesto de la fórmula "I", el método consiste en tratar un compuesto de la fórmula r

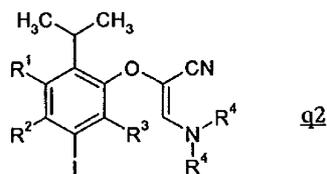
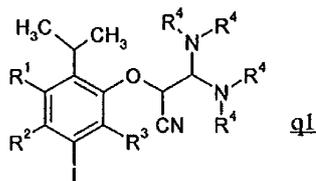


con un reactivo de guanidina para formar el compuesto de la fórmula "I", en la que R^1 , R^2 y R^3 con independencia entre sí son hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino, amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcóxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ o $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$ en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcóxialquilo, y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo.

En ciertas formas de ejecución, el reactivo de guanidina es una sal de guanidina, por ejemplo el carbonato de guanidina.

En ciertas formas de ejecución, el método anterior puede consistir además en tratar un compuesto de la fórmula p con el reactivo de Brederick, después con un reactivo de anilina, para formar el compuesto de la fórmula r.

En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en tratar un compuesto de la fórmula q1, q2, una mezcla de ambos,



en la que R¹, R², R³ y R⁴ tienen los significados aquí definidos, con un reactivo de anilina, para formar el compuesto de la fórmula r.

5 En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en tratar un compuesto de la fórmula "o" con agente alquilante cianometilo, para formar el compuesto de la fórmula p.

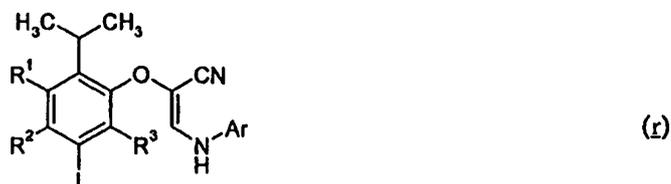
10 En otra forma de ejecución, la invención proporciona un método para obtener un compuesto de la fórmula I. El método consiste en poner en contacto una solución de un compuesto de la fórmula r en un disolvente aprótico polar con una sal de guanidina, para formar el compuesto de la fórmula I.

15 En ciertas formas de ejecución, el método anterior puede consistir además en poner en contacto una solución de un compuesto de la fórmula p en un disolvente aprótico polar con el t-butoxibis(dimetilamino)-metano, después con un reactivo de anilina, para formar el compuesto de la fórmula r.

20 En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en poner en contacto una solución de un compuesto de la fórmula q1, q2, o una mezcla de ambos, en un disolvente aprótico polar con una sal de anilina para formar el compuesto de la fórmula r.

En ciertas formas de ejecución, el método puede consistir además en poner en contacto una solución de un compuesto de la fórmula "o" en un disolvente aprótico polar, en la presencia opcional de una base, con el agente alquilante cianometilo, para formar el compuesto de la fórmula p.

25 La invención proporciona además compuestos de la fórmula r



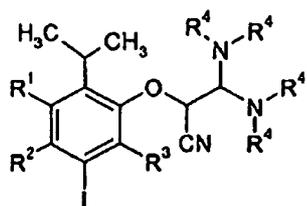
o sales de los mismos, en la que:

30 Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido; y R¹, R² y R³ con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquinilo; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f o -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_n-R^f, en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo.

40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula r, m es el número 0, R¹ y R³ son hidrógeno y R² es alcoxi, halógeno o alquinilo. Con preferencia, R² es alcoxi.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula r, m es el número 0, R² y R³ son hidrógeno y R¹ es alcoxi, halógeno o alquinilo. Con preferencia, R¹ es alcoxi.

45 En la invención se describe también una composición que contiene un compuesto de la fórmula q1



q1

o una sal del mismo, mezclado con un disolvente aprótico polar, en la que:

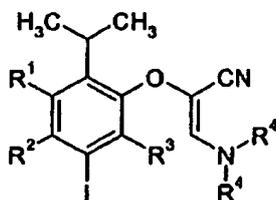
- 5 R¹, R² y R³ con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ o $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$, en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1,
- 10 Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo; y R⁴ es alquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula q1, R¹ y R³ son hidrógeno y R² es alcoxi, halógeno o alquino. Con preferencia, R² es alcoxi.

- 15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula q1, R² y R³ son hidrógeno y R¹ es alcoxi, halógeno o alquino. Con preferencia, R¹ es alcoxi.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula q1, R⁴ es metilo.

- 20 En la invención se describen también compuestos de la fórmula q2



q2

- 25 o sales de los mismos, en la que:

- R¹, R² y R³ con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ o $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$, en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo; y R⁴ es alquilo.

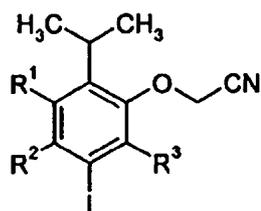
- 35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula q2, R¹ y R³ son hidrógeno y R² es alcoxi, halógeno o alquino. Con preferencia, R² es alcoxi.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula q2, R² y R³ son hidrógeno y R¹ es alcoxi, halógeno o alquino. Con preferencia, R¹ es alcoxi.

- 40 En ciertas formas de ejecución de la fórmula q2, R⁴ es metilo.

La invención proporciona también una composición que contiene un compuesto de la fórmula q1, un compuesto de la fórmula q2 o una mezcla de ambos, o sales de los mismos, mezclados con un disolvente aprótico polar.

- 45 En la invención se describen también compuestos de la fórmula p



(p)

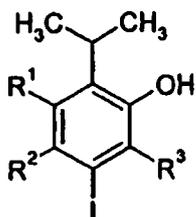
o sales de los mismos, en la que:

- 5 R^1 , R^2 y R^3 con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi, nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ o $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$, en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula p, R^1 y R^3 son hidrógeno y R^2 es alcoxi, halógeno o alquino. Con preferencia, R^2 es alcoxi.

- 15 En ciertas formas de ejecución de la fórmula p, R^1 y R^3 son hidrógeno y R^1 es alcoxi, halógeno o alquino. Con preferencia, R^1 es alcoxi.

En la invención se describen también compuestos de la fórmula "o"



(o)

20

o sales de los mismos, en la que:

- 25 R^1 , R^2 y R^3 con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ o $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$, en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo.

30

En ciertas formas de ejecución de la fórmula "o", R^1 y R^3 son hidrógeno y R^2 es alcoxi, halógeno o alquino. Con preferencia, R^2 es alcoxi.

- 35 En ciertas formas de ejecución de la fórmula "o", R^2 y R^3 son hidrógeno y R^1 es alcoxi, halógeno o alquino. Con preferencia, R^1 es alcoxi.

Si uno cualquiera de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^5 es alquilo o contiene un resto alquilo, entonces dicho alquilo es con preferencia un alquilo inferior, es decir, alquilo C_1-C_6 , y con mayor preferencia alquilo C_1-C_4 .

40

Los detalles específicos de los métodos de la invención se describen en la siguiente sección de los ejemplos.

Los métodos y compuestos de la invención útiles para obtener los compuestos que a su vez pueden utilizarse para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades, estados patológicos y trastornos genitourinarios, incluidos los estados patológicos del tracto urinario asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga y los estados de incontinencia urinaria, como una reducción de la capacidad de la vejiga, micción frecuente, incontinencia apremiante incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia benigna de próstata (BPH), prostatitis, detrusor

45

hiperreflexia, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatitis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis, o hipersensibilidad de vejiga idiopática así como otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.

- 5 Los métodos y compuestos de la invención útiles para obtener los compuestos que a su vez pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades y estados patológicos asociados al dolor debido a un amplio abanico de causas, que incluyen, pero no se limitan a: dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o neuralgia migrañosa periódica, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesiones isquémicas, cistitis intersticial, dolor canceroso, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones postraumáticas (incluidas las fracturas y las lesiones durante la práctica del deporte), o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.

Además, los compuestos de la invención son útiles para tratar trastornos respiratorios, incluidos el trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), el asma, el broncoespasmo.

- 15 Los compuestos de la invención son útiles además para tratar trastornos gastrointestinales, incluidos el síndrome del intestino irritable (IBS), la enfermedad del intestino inflamatorio (IBD), el cólico biliar y otros trastornos biliares, el cólico renal, el IBS dominante-diarrea, el dolor asociado con la distensión GI.

- 20 Los compuestos de la invención tienen una aplicación industrial en particular como compuestos intermedios para la síntesis de los compuestos útiles para los tratamientos recién mencionados.

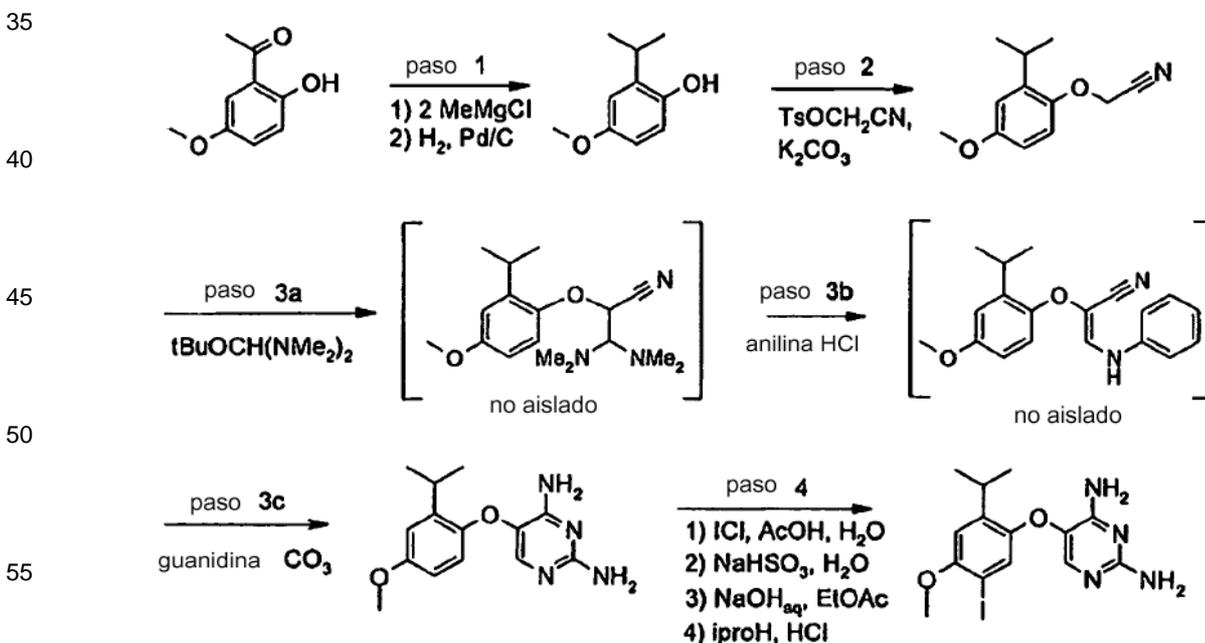
Ejemplos

- 25 Las siguientes obtenciones y ejemplos se facilitan para que los expertos consigan una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención.

Ejemplo 1

- 30 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

El procedimiento de síntesis empleado en este ejemplo se representa en el esquema D. Este esquema no s refleja en las reivindicaciones.



Esquema D

Paso 1: 2-isopropil-4-metoxi-fenol

- 65 A una solución enfriada de la 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona (10,0 kg) en 79,0 kg de THF se le añaden gradualmente 46,4 kg de una solución 3M de MeMgCl en THF, a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla

reaccionante no rebase los 25°C. Después de añadida la solución de MeMgCl, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 horas, en este momento el análisis por HPLC indica que más del 98% de la 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona se ha convertido en el 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (no representado en el esquema D). Después se añade a la solución agitada paladio al 10% sobre carbón (1,02 kg, húmedo, al 50% en agua) suspendido en 3,5 kg de THF. Se enfría la mezcla reaccionante, se somete a una presión de hidrógeno de 5 psig, se le añade HCl concentrado (19,5 kg) manteniendo la temperatura de la reacción en 25°C. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas, se trata con 44,4 kg de agua y se filtra a través de un lecho de Celite para separar el catalizador en suspensión. Se enjuaga la torta del filtro con EtOAc, se reúnen los líquidos filtrados y se separan. Se lava la fase orgánica con agua y se concentra por destilación, formándose un aceite. Se disuelve este aceite en 2-butanona (20,4 kg) y se emplea la solución en bruto directamente para el paso siguiente. Se concentra con vacío una parte alícuota de 161,8 g de la solución, obteniéndose 49,5 g del 2-isopropil-4-metoxifenol en forma de aceite, lo cual equivale a 10,4 kg de material en bruto, contenido en el producto de la solución en 2-butanona. RMN-H¹ (DMSO) delta: 1,14 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,18 (septeto, 1H, J = 6,9 Hz), 3,65 (s, 3H), 6,56, (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 3,1 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,69 (d, 1H, 8,6 Hz).

Paso 2: (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo

Se calienta a 55-60°C durante 4 días una suspensión agitada del tolueno-4-sulfonato de cianometilo (13,0 kg), el carbonato potásico (13,0 kg) y el 2-isopropil-4-metoxifenol (9,57 kg) en 79,7 kg de 2-butanona, después se calienta a reflujo durante 18 horas. Se enfría la suspensión resultante y se filtra para separar los sólidos. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se disuelve de nuevo el residuo en tolueno. Se extrae la solución toluénica con KOH 1N y se concentra la fase orgánica por destilación, obteniéndose 20,6 g de una solución 1:1 (en peso) del (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo en tolueno, que se emplea directamente para el paso siguiente. Se concentra a sequedad una parte alícuota de esta solución (96,7 g), obteniéndose 50,9 g del (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo en bruto, lo cual equivale a un rendimiento de 10,9 kg en la solución en bruto; EM (M+H) = 206; RMN-H¹ (CDCl₃) delta: 1,25 (d, J = 6,9 Hz), 3,31 (septeto, 1H, J = 6,9 Hz), 3,82 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 3,1 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

Paso 3: 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Se concentra a presión reducida una solución aproximadamente 1:1 (en peso) de 10,6 kg del (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo en tolueno y se trata el residuo con 10,8 kg de tert-butoxibis(dimetilamino)metano (reactivo de Bredereck). Se disuelve la mezcla resultante en 20,2 kg de DMF y se calienta la solución a 110°C durante 2 horas, en este momento el análisis por HPLC indica la conversión prácticamente completa en el 3,3-bis-dimetilamino-2-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-propionitrilo (no aislado); RMN-H¹ (CDCl₃) delta: 1,21 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,23 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 2,46 (s, 6H), 2,48 (s, 6H), 3,43 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 3,31 (septeto, 1H, J = 6,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 4,93 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 3,0 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,8 Hz). Se enfría la solución en DMF y se vierte sobre 14,7 kg del clorhidrato de anilina. Se calienta la mezcla resultante a 120°C durante 22 horas, en este momento el análisis por HPLC indica una conversión superior al 97% en el 2-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo (no aislado), RMN-H¹ (CDCl₃) delta: 1,31 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,39 (septeto, 1H, J = 6,9 Hz), 3,82 (s, 3H), 6,61 (d (ancha), 1H, J = 12,7 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, 3,1 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,93 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,05 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,35 (m, 2H)).

Se enfría la mezcla, se diluye con 21,5 kg de tolueno, después con 72,2 l de agua. Se separa la fase orgánica, se lava con agua y se concentra por destilación. Se transfiere el concentrado a 23,8 kg de DMF y se vierte la solución en DMF sobre 6,01 kg de carbonato de guanidina. Se calienta la mezcla resultante a 120°C durante 3 días, en este momento el análisis por HPLC indica una conversión superior al 95% del 2-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-fenilaminoacrilonitrilo en la 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina.

Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con 7,8 kg de EtOAc, se calienta de nuevo a 60°C. Se le añade agua (75,1 l) y se deja enfriar la mezcla resultante a temperatura ambiente. Se recoge el sólido precipitado por filtración, se enjuaga con isopropanol y se seca con vacío a 50°C, obteniéndose 9,62 kg de la 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina; p.f. = 170-171°C; EM (M+H) = 275; RMN-H¹ (cloroformo) delta: 1,25 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,30 (septeto, 1H, J = 6,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 4,68 (ancha, 2H), 4,96 (ancha, 2H), 6,64 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, 3,0 Hz), 6,73, d, J = 8,9 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,47 (s, 1H).

Paso 4: 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

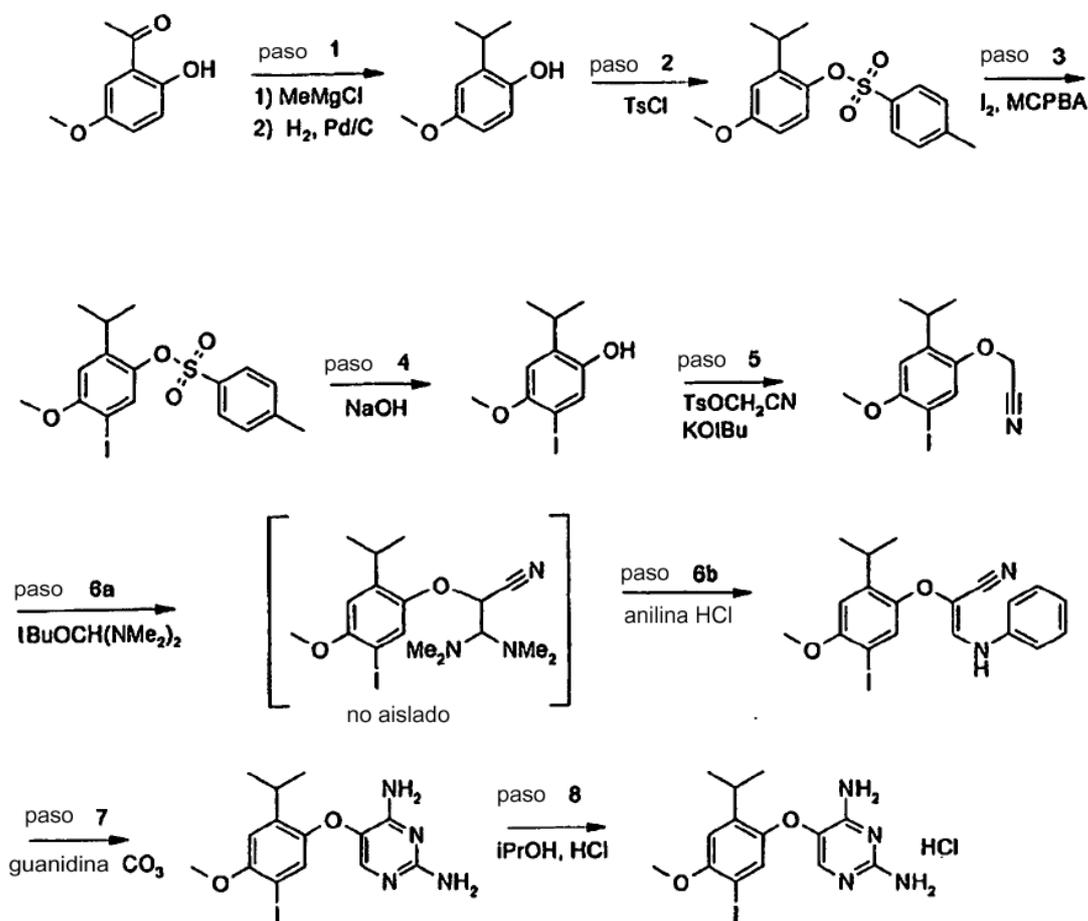
A una solución de la 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (6,50 kg) en ml de ácido acético se le añade una solución de 9,205 kg de ICl (monocloruro de yodo) en 7,5 kg de ácido acético, la adición se realiza a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla resultante no rebase los 24°C. Se añade agua (11,0 kg) y se agita la mezcla resultante a 25°C durante 42 horas, en este momento el análisis por HPLC indica una conversión superior al 95% de la 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina en la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina. Se descompone el exceso de ICl por adición de una solución acuosa de bisulfito sódico (3,505 kg) a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla reaccionante no rebase los 20°C. Se añade agua (40

l), se recoge el precipitado resultante (una mezcla de sales cloruro, yoduro y bisulfato) por filtración y se seca con aire, obteniéndose 8,86 kg de sales de la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina en bruto. Se basifica una suspensión del producto en bruto en 90,7 kg de agua por adición de NaOH al 50% y se extrae la solución resultante con EtOAc caliente. Se reúnen las fases orgánicas, se filtran y se reemplaza por destilación el EtOAc por isopropanol. A la solución de isopropanol caliente se le añaden 3,4 l de HCl 6N y se enfría la mezcla resultante lentamente a 15°C. Se aíslan los cristales de la sal HCl resultante por filtración, se enjuagan con isopropanol y se secan con vacío a 70°C, obteniéndose 6,08 kg (58,8%) la sal clorhidrato de la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxifenoxi)-pirimidina-2,4-diamina: p.f. = = 262,0-263,0°C; EM (M+H) = 401; RMN-¹H (metanol) delta: 1,25 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,12 (septeto, 1H, J = 6,9 Hz), 3,89 (s, 3H). 4,85 (ancha), 6,91 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

Ejemplo 2

5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

El procedimiento de síntesis empleado en este ejemplo se representa en el esquema E.



Esquema E

Paso 1: 2-isopropoxi-4-metoxi-fenol

A una solución enfriada de la 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona (10,0 kg) en 79,0 kg de THF se le añaden gradualmente 46,4 kg de MeMgCl 3M en THF, a una velocidad tal que la temperatura de la mezcla reaccionante no rebasa los 25°C. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, en este momento el análisis por HPLC indica una conversión de > 98% de la 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona en el 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (no representado en el esquema E). Se añaden a la solución agitada 1,02 kg de paladio al 10 % sobre carbón (húmedo, al 50% en agua) suspendido en 3,5 kg de THF y se somete la mezcla resultante a una presión de hidrógeno de 5 psig. A la mezcla enfriada se le añade gradualmente HCl concentrado (19,5 kg) a la velocidad tal que la temperatura de la mezcla reaccionante no rebasa los 25°C. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas, en este momento el análisis por HPLC indica una conversión de aproximadamente el 98% del 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol en el 2-isopropil-4-metoxi-fenol. Se trata la

mezcla reaccionante con agua (44,4 kg), se filtra a través de un lecho de Celite para separar el catalizador suspendido. Se enjuaga la torta del filtro con EtOAc, se reúnen los líquidos filtrados bifásicos y se separan. Se lava la fase orgánica con agua, se concentra por destilación, formándose un aceite. Se disuelve este aceite en 2-butanona (20,4 kg) y se emplea directamente la solución en bruto para el paso siguiente. Se concentra con vacío una parte alícuota de 161,8 g de la solución resultante, obteniéndose 49,5 g de 2-isopropil-4-metoxifenol en forma de aceite, que equivalen a 10,4 kg del 2-isopropil-4-metoxi-fenol en bruto en la solución de 2-butanona. RMN-H¹ (DMSO) delta: 1,14 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,18 (septeto, 1H, J = 6,9 Hz), 3,65 (s, 3H), 6,56, (dd, 1H, J = 8,6 Hz, 3,1 Hz), 6,67 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,69 (d, 1H, 8,6 Hz).

10 Paso 2: tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-fenilo

A una solución de 180 g del 2-isopropil-4-metoxi-fenol (1,084 moles) en 2,5 l de tolueno se le añaden 206,7 g del cloruro de p-sulfoniltolueno (1,084 moles) y se agita vigorosamente la mezcla reaccionante. Se enfría la mezcla resultante a 10°C, se le añade gradualmente la trietilamina (3 moles), manteniendo la temperatura por debajo de 50°C. Se deja la mezcla reaccionante en reposo a aproximadamente 50°C durante 3 horas y se deja enfriar a t.amb. Una muestra de HPLC obtenida en este momento indica que la reacción ha finalizado. Se filtra la suspensión resultante y se lava la torta del filtro con 300 ml de tolueno. Se recoge el líquido filtrado, se destila con vacío hasta que la temperatura del reactor alcanza los 65°C, entonces se añade 1 l de metanol a la mezcla. Se agita la solución metanólica a reflujo durante 30 minutos; se deja enfriar la mezcla durante una noche. Se separa por filtración el sólido cristalino blanco que se ha separado y se seca a 50°C con vacío, obteniéndose un total de 332 gramos de tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxifenilo, que equivalen a un rendimiento del 95,7%; p.f. = 85,1°C.

Paso 3: tolueno-4-sulfonato de 5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenilo

25 A una solución de 282 gramos del tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-fenilo (0,88 moles) en 900 ml de ácido acético se le añaden gradualmente 111,5 gramos de yodo (0,44 moles). A la mezcla resultante se le añade durante un período de 6 horas una suspensión de 224 gramos del ácido meta-cloroperbenzoico (mCPBA, 1,14 moles) en 400 ml de acetato de etilo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas y después se analiza por HPLC, que indica la conversión completa del tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-fenilo en el tolueno-4-sulfonato de 5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenilo. Se filtra la suspensión del producto, se lava el producto sólido con agua y se seca con vacío a 65°C durante una noche, obteniéndose 292 gramos del tolueno-4-sulfonato de 5-yodo-2-isopropil-4-metoxifenilo, que equivalen a un rendimiento del 74,5%.

35 Paso 4: 5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenol

A una mezcla de 292 gramos del tolueno-4-sulfonato de 5-yodo-2-isopropil-4-metoxifenilo (0,66 moles) en 600 ml de alcohol tert-butílico se le añade una solución de 90 g de KOH en 400 ml de agua y se agita la mezcla resultante durante una noche a 82°C. Se neutraliza la mezcla reaccionante con HCl conc. hasta un pH de 5-6, y después se reparte entre 600 ml de acetato de etilo y 400 ml de agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se seca con vacío a 65°C, formándose un líquido resinoso. Se le añade hexano (700 ml) y se calienta la mezcla a reflujo. Se decanta la fase líquida a otro matraz y se agita durante una noche a temperatura ambiente, durante este tiempo precipita un sólido blanco. Se aísla el sólido por filtración y se seca con vacío, obteniéndose 162 g del 5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenol, que equivalen a un rendimiento del 82%; EM (M+H) = 293.

45 Paso 5: (5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo

A una solución fría (1°C) de 10,0 g del 5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenol en 25 ml de THF se le añaden 41,3 ml de KOtBu 1N en THF a una velocidad tal que la temperatura interna no rebase los 6°C. A la solución de fenóxido resultante se le añade una solución de 7,2 g de tolueno-4-sulfonato de cianometilo en 25 ml THF, y se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se reparte la mezcla reaccionante entre n-heptano (50 ml) y agua (50 ml) y se desplaza la fase orgánica a n-heptano por destilación (hasta una temperatura de matraz de 97°C). Se enfría lentamente el producto concentrado en n-heptano a temperatura ambiente, se lava el sólido cristalino resultante con n-heptano y se seca. De este modo se aíslan 9,26 g del (5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (81%); p.f. = 67,5-68,8°C; RMN-H¹ (DMSO) delta: 1,18 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,19 (septeto, 1H, J = 6,9 Hz), 3,81 (s, 3H), 5,16 (s 2H), 6,88 (s, 1H), 7,50 (s, 1H).

Paso 6: 2-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo

60 A una solución del (5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (250 g, 0,75 moles) en 500 ml de DMF se le añade el t-butoxibis(dimetilamino)metano (167 g, 0,96 moles). Se calienta la mezcla a 100°C durante 4 horas, después se enfría a 25°C, formándose una solución de 3,3-bis-dimetilamino-2-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-propionitrilo (no aislado) en DMF. A esta solución se le añade el clorhidrato de anilina (225 g, 1,7 moles) y se calienta la mezcla resultante a 100°C durante 11 horas. Se enfría a 60°C, se le añaden 100 ml de isopropanol y después 1 l de agua, a una velocidad tal que la temperatura interna se mantenga igual a 50°C. Se enfría la suspensión resultante a 20°C y se deja en reposo. Se recoge por filtración el 2-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-

3-fenilamino-acrilonitrilo precipitado, se lava con isopropanol hasta que el filtrado sea incoloro y se seca en una estufa conectada al vacío (50°C, 24 pulgadas de Hg), obteniéndose 310 g del 2-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo, rendimiento = 93%; punto de fusión = 170°C; RMN-H¹ (CDCl₃) δ = 1,3 (d, 6H), 3,3 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,6 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,9 (d, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,3 (t, 3H) .

5

Paso 7: 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi)-fenoxi-pirimidina-2,4-diamina

Se calienta a 120°C durante 18 horas una solución de 2-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo (280 g, 0,64 moles) y carbonato de guanidina (110 g, 0,61 moles) en 560 ml de DMF. Se enfría la mezcla a 60°C y se le añaden 140 ml de acetato de etilo. Se añade agua (1,12 l) a una velocidad tal que la temperatura interna se mantenga en 50°C. Se enfría la suspensión resultante a 20°C y se deja en reposo. Se recogen los sólidos precipitados por filtración, se lavan con agua (300 ml), después con isopropanol (500 ml) y se secan en una estufa conectada al vacío (50°C, 24 pulgadas de Hg), obteniéndose 242 g de la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, rendimiento = 94%; p.f. = 204,4-205,9°C; RMN-H¹ (DMSO) δ = 1,2 (d, 6H), 3,3 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 6,4 (s, 2H), 6,9 (d, 2H), 7,35 (s, 1H)

10

15

Paso 8: sal clorhidrato de la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina. Se calienta a 70°C una mezcla de la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (240 g, 0,60 moles) en 1,2 l de isopropanol. Se añade por goteo a la mezcla reaccionante una solución acuosa 6N de HCl y se calienta la suspensión a 75°C durante dos horas. Se enfría la suspensión a 20°C y se deja en reposo. Se recoge el sólido precipitado por filtración, se lava con isopropanol frío y se seca en una estufa conectada al vacío (50°C, 24 pulgadas de Hg), obteniéndose 232 g de la sal clorhidrato de la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, rendimiento = 98 %; p.f. = 262,0-263,0°C; RMN-H¹ (DMSO) δ = 1,2 (d, 6H), 3,1 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,95 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,6 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

20

25

Ejemplo 3: Ensayo FLIPR (lector fluorimétrico de las imágenes en placa) de P2X₃/P2X_{2/3}

Se transfectan células CHO-K1 con subunidades de receptor de P2X₃ de rata o de P2X_{2/3} humano, clonados y sometidos a pasadas (passaged) en frascos. 18-24 horas antes del ensayo FLIPR se sacan las células de sus frascos, se centrifugan y se suspenden de nuevo en un medio nutriente a razón de 2,5 x 10⁵ células/ml. Se divide el material celular en partes alícuotas en placas de 96 hoyos de paredes negras en una densidad de 50.000 células/hoyo y se incuban a 37°C durante una noche con un 5% CO₂. En el día del ensayo se lavan las células con un tampón FLIPR (solución salina equilibrada de Hank, libre de calcio y de magnesio, 10 mM HEPES, 2 mM CaCl₂, 2,5 mM probenecida; FB). Se introducen en cada hoyo 100 µl de FB y 100 µl del colorante fluorescente Fluo-3 AM [concentración final = 2 µM]. Después de 1 hora de incubación a 37°C con el colorante cargado se lavan las células 4 veces con FB y se dejan finalmente en cada hoyo 75 µl de FB.

30

35

Se añaden a cada hoyo los compuestos a ensayar (solución 10 mM en DMSO y diluidos en series con FB) o los vehículos (25 µl de una solución 4X) y se dejan equilibrar a t.amb. durante 20 min. Después se introducen las placas en el lector FLIPR y se obtiene una medición de fluorescencia de base (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de añadir 100 µl de agonista o de vehículo a cada hoyo. El agonista es una solución 2X de α,β-meATP llegando a una concentración final de 1 µM (P2X₃) o 5 µM (P2X_{2/3}). Se mide la fluorescencia durante 2 min más en intervalos de 1 segundo después de la adición del agonista. Se realiza una adición final de ionomicina (concentración final = 5 µM) a cada hoyo de la placa de ensayo FLIPR para determinar la viabilidad celular y la fluorescencia máxima del cálcico citosólico fijado sobre el colorante. Se mide el pico de fluorescencia como respuesta a la adición del α,β-meATP (en ausencia y en presencia de los compuestos de ensayo) y las curvas de inhibición generada aplicando una regresión no lineal. Como control positivo se emplea el PPADS, un antagonista estándar del P2X.

40

45

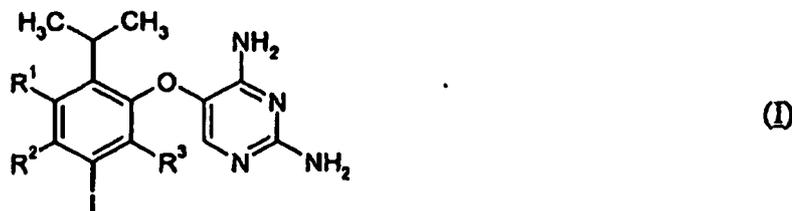
50

Aplicando el procedimiento anterior, los compuestos de la invención presentan actividad sobre el receptor de P2X₃. Cuando se aplica el ensayo recién descrito, el compuesto 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina posee una pIC₅₀ de aproximadamente 8,0 para el receptor P2X₃.

55

REIVINDICACIONES

1. Un método para obtener un compuesto de la fórmula I



5

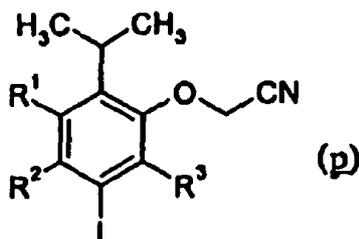
en la que:

10 R^1 , R^2 y R^3 con independencia entre sí son: hidrógeno; alquilo; alqueno; alquino; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclo; heterociclicalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ o $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$, en las que m y n con independencia entre sí son el número 0 ó 1; Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo; y cada R^g es con independencia hidrógeno o alquilo;

15

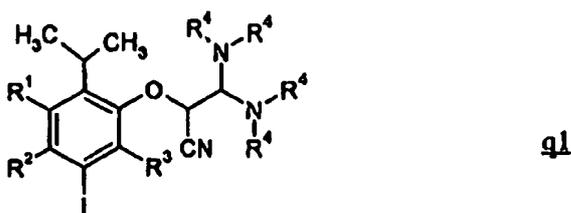
dicho método consiste en:

(a) tratar un compuesto de la fórmula p



20

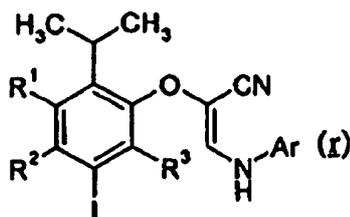
con el reactivo de Bredereck, para formar un compuesto amina q1



25

en el que R^4 es alquilo;

(b) hacer reaccionar el compuesto q1 con un reactivo anilina para generar el compuesto anilina-enamina r



30

(c) tratar el compuesto de la fórmula r con un reactivo guanidina, o poner en contacto una solución de un compuesto de la fórmula r en un disolvente aprótico polar, con una sal guanidina, para obtener el compuesto de la fórmula I.