

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 454**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/513 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2006 E 06778331 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 1924264**

54 Título: **Diaminopirimidinas como moduladores de P2X₃ y P2X_{2/3}**

30 Prioridad:

01.09.2005 US 713548 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.01.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BROKA, CHRIS ALLEN;
CARTER, DAVID SCOTT;
DILLON, MICHAEL PATRICK;
FORD, ANTHONY P.D.W.;
HAWLEY, RONALD CHARLES;
JAHANGIR, ALAM;
MOORE, AMY GERALDINE y
PARISH, DANIEL WARREN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 439 454 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

Diaminopirimidinas como moduladores de P2X₃ y P2X_{2/3}

5 Esta invención pertenece a los compuestos y el uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas con receptores purinérgicos P2X, y más en particular para su uso como antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} para el tratamiento de enfermedades condiciones y trastornos respiratorios.

10 La vejiga urinaria es responsable de dos funciones fisiológicas importantes: almacenamiento de la orina y vaciado de orina. Este proceso implica dos pasos principales: (1) la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión en sus paredes se eleva por encima de un nivel de umbral; y (2) ocurre un reflejo nervioso, llamado reflejo de micción, que vacía la vejiga o, si esto no funciona, por lo menos hace un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo de micción es un reflejo de la médula espinal autonómica, también puede ser inhibida o mediada por los centros en la corteza cerebral o del cerebro.

15 Las purinas, actuando a través de purinorreceptores extracelulares, se han implicado por tener una variedad de papeles patológicos y fisiológicos (Véase, Burnstock (1993) Drug Dev. Res. 28: 195-206) ATP, y en menor medida, la adenosina, pueden estimular las terminaciones nerviosas sensoriales que resulta en dolor intenso y un aumento pronunciado de la descarga de los nervios sensoriales. Los receptores de ATP se han clasificado en dos grandes familias, los purinorreceptores P2Y- y P2X-, en base a la estructura molecular, mecanismos de transducción, y caracterización farmacológica. Los purinorreceptores P2Y- son receptores acoplados a proteína G, mientras que los purinorreceptores P2X- son una familia de canales de cationes activados por ATP. Los receptores purinérgicos, en particular, los receptores P2X, son conocidos por formar homomultímeros o heteromultímeros. Hasta la fecha, se han clonado cDNA de varios subtipos de receptores P2X, que incluye: seis receptores homoméricos, P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅; y P2X₇; y tres receptores heteroméricos P2X_{2/3}; P2X_{4/6}; P2X_{1/5} (Véase, por ejemplo, Chen et al. (1995) Nature 377: 428-431; Lewis et al. (1995) Nature 377: 432-435; y Burnstock (1997) Neuropharmacol. 36: 1127-1139). La estructura y mapeado cromosómico de la subunidad genómica del receptor P2X₃ de ratón también ha sido descrita (Souslova et al. (1997) Gene 195: 101-111). In vitro, la coexpresión de las subunidades de receptor P2X₂ y P2X₃ es necesaria para producir corrientes activadas por ATP con las propiedades vistas en algunas neuronas sensoriales (Lewis et al. (1995) Nature 377: 432-435).

20 Las subunidades de receptor P2X se encuentran en los aferentes en roedores y en el urotelio de vejiga humana. Existen datos que sugieren que el ATP puede liberarse desde las células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria u otros órganos huecos como resultado de la distensión (Burnstock (1999) J. Anatomy 194:335-342; y Ferguson et al. (1997) J. Physiol. 505:503-511). El ATP liberado de esta manera puede tener un papel en la transmisión de la información a las neuronas sensoriales localizadas en los componentes subepiteliales, por ejemplo, lamina propia suburotelial (Namasivayam et al. (1999) BJU Intl. 84:854-860). Los receptores P2X se han estudiado en un número de neuronas, incluyendo neuronas sensoriales, simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas y centrales (Zhong et al. (1998) Br. J. Pharmacol. 125:771-781). Estos estudios indican que los receptores purinérgicos desempeñan un papel en la neurotransmisión aferente de la vejiga, y que los moduladores de receptores P2X son potencialmente útiles en el tratamiento de los trastornos de la vejiga y otras enfermedades o condiciones genitourinarias.

25 Evidencias recientes también sugieren un papel de ATP endógenos y receptores purinérgicos en respuestas nociceptivas en ratones (Tsuda et al. (1999) Br. J. Pharmacol. 128:1497-1504). La activación inducida por ATP de receptores P2X en los terminales nerviosos ganglionares de la raíz dorsal de la médula espinal se ha demostrado que estimula la liberación de glutamato, un neurotransmisor clave implicado en la señalización nociceptiva (Gu y MacDermott, Nature 389:749-753 (1997)). Se han identificado receptores P2X₃ en las neuronas nociceptivas en la pulpa dental (Cook et al., Nature 387:505-508 (1997)). La liberación de ATP de las células dañadas puede así conducir al dolor mediante la activación de receptores P2X₃ y / o P2X_{2/3} contenidos en las terminaciones nerviosas sensoriales nociceptivas. Esto es consistente con la inducción de dolor mediante el ATP aplicado por vía intradérmica en el modelo humano de la base de la ampolla (Bleehen, Br Pharmacol 62:573-577 (1978)). Los antagonistas de P2X han demostrado ser analgésicos en modelos animales (Driessen y Starke, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 350:618-625 (1994)). Esta evidencia sugiere que P2X₂ y P2X₃ están implicados en la nocicepción, y que los moduladores de los receptores P2X son potencialmente útiles como analgésicos.

30 En consecuencia, existe una necesidad para el uso de compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades, trastornos y condiciones respiratorias, mediadas por los receptores P2X₃ y / o P2X_{2/3}, así como una necesidad de compuestos que actúan como moduladores de receptores P2X, incluyendo antagonistas de receptores P2X₃ Y P2X_{2/3}. La presente invención satisface estas necesidades, así como otras.

35 Otros investigadores han demostrado que los receptores P2X₃ se expresan en el colon humano, y se expresan en niveles más altos en el colon inflamado que en el colon normal (Yiangou et al, Mot Neuro-gastroenterol (2001) 13: 365-69). Otros investigadores han implicado el receptor de P2X₃ en la detección de distensión o de la presión intraluminal en el intestino, y la iniciación de contracciones reflejas (Bian et al., J Physiol (2003) 551,1: 309-22), y han vinculado esto con la colitis (Wynn et al., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol (2004) 287: G647-57).

Inge Brouns et al. (Am J Respir Cell Mol Biol (2000) 23: 52-61) encontraron que los receptores P2X₃ se expresan en los cuerpos neuroepiteliales pulmonares (NEB), que implican el receptor en la transmisión del dolor en el pulmón. Más recientemente, otros han implicado a los receptores P2X₂ y P2X₃ en la detección de pO₂ en ORC pulmonar (Rong et al., J Neurosci (2003) 23 (36): 11315-21).

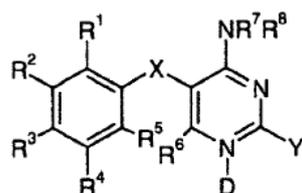
5 La patente US5874420 proporciona métodos para alterar el tono vagal en un paciente mediante la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un mediador de purinoceptores P2X- ubicados en las terminales nerviosas aferentes vagales del paciente. También se proporcionan aplicaciones de diagnóstico.

10 La patente WO03040339 se refiere a oligonucleótidos antisentido, composiciones y métodos útiles para la modulación de la expresión de P2X₃. Las composiciones comprenden oligonucleótidos antisentido, particularmente oligonucleótidos antisentido dirigidos a los ácidos nucleicos que codifican P2X₃.

15 Galligan James J: "Enteric P2X receptors as potential targets for drug treatment of the irritable bowel syndrome." British Journal of Pharmacology. APR 2004, vol. 141, n° 8, Abril 2004 (2004-04), páginas 1294-1302, XP002411404 ISSN: 0007-1188 proporciona información detallada sobre los receptores P2X entéricos como objetivos potenciales para el tratamiento farmacológico del síndrome de intestino irritable.

20 La patente WO2005095359 define compuestos y métodos para tratar enfermedades mediadas por antagonistas de un receptor P2X₃ y / o de P2X_{2/3}.

La invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista de un receptor P2X₃ o P2X_{2/3}:



(I)

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que:

- 30 X es -CH₂-; -O-; o -CHOH-;
 Y es hidrógeno; o -NR^dR^e en el que R^d o R^e es hidrógeno, y el otro es hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarbonilalquilo; hidroxicarbonilalquilo; hidroxialquiloxicarbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo;
- 35 D es un oxígeno opcional;
 R¹ es alquilo; alqueno; cicloalquilo; cicloalqueno; halo; haloalquilo; hidroxialquilo; o alcoxi;
 R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno de ellos independientemente son hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halo; amido; halo-alquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquiloxi; heteroaralquiloxi; fenoxi opcionalmente sustituido; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f o -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_n-R^f en el que m y n cada uno de ellos independientemente son 0 o 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo;
- 40 R⁶ es hidrógeno; alquilo; halo; haloalquilo; amino; o alcoxi; y
 R⁷ o R⁸ es hidrógeno, y el otro es hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarbonilalquilo; hidroxicarbonilalquilo; hidroxialquiloxicarbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo.

50 Enfermedades respiratorias ejemplares tratables con la invención incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y broncoespasmo. La invención también proporciona composiciones farmacéuticas y métodos de preparación de la misma.

55 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en esta solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones que figuran a continuación. Cabe señalar que, tal como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una," y "el", "la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

"Agonista" se refiere a un compuesto que potencia la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

5 "Alquilo" significa la porción de hidrocarburo monovalente lineal o ramificado saturado, que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que poseen de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁-C₆. Ejemplos de grupos alquilo incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo y dodecilo.

10 "Alquenilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, etenilo y propenilo.

15 "Alquinilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, etinilo y propinilo.

"Alquileno" significa un radical hidrocarburo divalente lineal saturado de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente ramificado saturado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2, 2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno y pentileno.

20 "Alcoxi" significa una porción de la fórmula -OR, en la que R es una porción alquilo tal y como se ha definido en este documento. Ejemplos de porciones alcoxi incluye metoxi, etoxi e isopropoxi.

25 "Alcoxialquilo" significa una porción de la fórmula R^a-O-R^b, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileno tal y como se ha definido en este documento. Ejemplos de grupos alcoxialquilo incluye 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo, y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

"Alquilcarbonilo" significa una porción de la fórmula -R'-R", en la que R' es oxo y R" es alquilo tal y como se ha definido en este documento.

30 "Alquilsulfonilo" significa una porción de la fórmula -R'-R", en la que R' es -SO₂- y R" es alquilo tal y como se ha definido en este documento.

35 "Alquilsulfoniloalquilo" significa una porción de la fórmula -R'-R"-R"" en la que R' es alquileno, R" es-SO₂- y R"" es alquilo tal y como se ha definido en este documento.

"Alquilamino" significa una porción de la fórmula -NR-R' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal y como se ha definido en este documento.

40 "Alcoxiamino" significa una porción de la fórmula -NR-OR' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal y como se ha definido en este documento.

"Alquilsulfanilo" significa una porción de la fórmula -SR en la que R es alquilo tal y como se ha definido en este documento.

45 "Aminoalquilo" significa un grupo -R-R' en el que R' es amino y R es alquileno tal y como se ha definido en este documento. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo y 2-aminopropilo. La porción amino de "aminoalquilo" puede sustituirse una o dos veces con alquilo para proporcionar "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo" respectivamente. "Alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo y etilaminoetilo. "Dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo y N-metil-N-etilaminoetilo.

50 "Aminoalcoxi" significa un grupo -OR-R' en la que R' es amino y R es alquileno tal y como se ha definido en este documento.

55 "Alquilsulfonilamido" significa una porción de la fórmula -NR'SO₂-R en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

"Aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" significa un grupo de la fórmula -R-O-C (O)-NR'R" en la que R es alquileno y R', R" son cada uno de ellos independientemente hidrógeno o alquilo tal y como se ha definido en este documento.

60 "Alquinilalcoxi" significa un grupo con la fórmula -O-R-R' en la que R es alquileno y R' es alquenilo tal y como se ha definido en este documento.

65 "Antagonista" se refiere a un compuesto que reduce o evita la acción de otro compuesto o punto de unión de receptor.

- 5 "Arilo" significa una porción hidrocarburo aromática cíclica monovalente que consiste en un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido tal y como se ha definido en este documento. Ejemplos de porciones arilo incluyen fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfido, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo y etilendioxifenilo, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.
- 10 "Aralalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse de forma intercambiable, significan un radical $-R^aR^b$ en la que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo, tal como se han definido en este documento; por ejemplo, los fenilalquilos como bencilo, feniletilo y 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo son ejemplos de arilalquilo.
- 15 "Aralalquilo" significa un grupo con la fórmula $-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es arilo tal y como se han definido en este documento.
- "Arisulfonilo" significa un grupo con la fórmula $-SO_2-R$ en la que R es arilo tal y como se ha definido en este documento.
- 20 "Arioxi" significa un grupo con la fórmula $-O-R$ en la que R es arilo tal y como se ha definido en este documento.
- "Aralquiloxi" significa un grupo de la fórmula $-O-R-R''$ en la que R es alquileo y R' es arilo, tal y como se han definido en este documento.
- 25 "Cianoalquilo" significa una porción de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo, tal y como se ha definido en este documento, y R'' es ciano o nitrilo.
- 30 "Cicloalquilo" significa una porción carbocíclica saturada monovalente que consiste en anillos mono o bicíclicos. Cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en los que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a no se que se indique específicamente de otro modo. Ejemplos de porciones cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, incluyendo los derivados parcialmente insaturados de los mismos.
- 35 "Cicloalquilalquilo" significa una porción de la fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo tal y como se ha definido en este documento.
- 40 "Heteroalquilo" significa un radical alquilo tal y como se ha definido en este documento en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado con un sustituyente independientemente seleccionado de entre el grupo que consiste en $-OR^a$, $-NR^bR^c$, y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), entendiéndose que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente el uno del otro hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Ejemplos representativos incluyen 2-hidroxi-etilo, 3-hidroxi-propilo, 2-hidroxi-1-hidroximetil-etilo, 2,3-dihidroxi-propilo, 1-hidroximetil-etilo, 3-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 2-hidroxi-1-metil-propilo, 2-amino-etilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonil-etilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo y metilaminosulfonilpropilo.
- 45 "Heteroarilo" significa un radical monocíclico o bicíclico con de 5 a 12 átomos en el anillo y con al menos un anillo aromático que contiene un, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados de entre N, O, o S, y los restantes átomos en el anillo son C, entendiéndose que el punto de unión del radical heteroarilo será sobre un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido, tal y como se ha definido en este documento. Ejemplos de porciones heteroarilo incluyen imidazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotipiranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo y acridinilo, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.
- 50 "Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" significa un grupo con la fórmula $-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es heteroarilo, tal y como se ha definido en este documento.
- 55 "Heteroarilsulfonilo" significa un grupo con la fórmula $-SO_2-R$ en la que R es heteroarilo, tal y como se ha definido en este documento.
- 60 "Heteroariloxi" significa un grupo con la fórmula $-O-R$ en la que R es heteroarilo, tal y como se ha definido en este documento.

"Heteroaralquiloxi" significa un grupo de la fórmula $-O-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es heteroarilo, tal y como se ha definido en este documento.

5 Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden utilizarse de forma intercambiable, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo, o yodo.

10 "Haloalquilo" significa un alquilo tal y como se ha definido en este documento en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado con el mismo o diferentes halógenos. Ejemplos de haloalquilos incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ y perfluoroalquilo (por ejemplo, $-CF_3$).

"Haloalcoxi" significa una porción de la fórmula $-OR$, en la que R es una porción haloalquilo, tal y como se ha definido en este documento. Un ejemplo de haloalcoxi es difluorometoxi.

15 "Heterocicloamino" significa un anillo saturado en el que al menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y el resto de átomos del anillo forman un grupo alquileo.

20 "Heterociclilo" significa una porción saturada monovalente, que consiste en de uno a tres anillos, que incorporan uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (escogidos de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido, tal y como se ha definido en este documento. Ejemplos de porciones heterociclilo incluyen piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropirano, tetrahidropirano, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y tetrahidrisoquinolinilo.

"Heterocicilalquilo" significa una porción de la fórmula $-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es heterociclilo, tal y como se ha definido en este documento.

30 "Heterocicililoxi" significa una porción de la fórmula $-O$ en la que R es heterociclilo, tal y como se ha definido en este documento.

"Heterocicilalcoxi" significa una porción de la fórmula $-OR-R'$ en la que R es alquileo y R' es heterociclilo, tal y como se ha definido en este documento.

35 "Hidroxi-alcoxi" significa una porción de la fórmula $-OR$ en la que R es hidroxialquilo, tal y como se ha definido en este documento.

40 "Hidroxi-alquilamino" significa una porción de la fórmula $-NR-R'$ en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo, tal y como se ha definido en este documento.

"Hidroxi-alquilaminoalquilo" significa una porción de la fórmula $-R-NR'-R''$ en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo, y R'' es hidroxialquilo, tal y como se han definido en este documento.

45 "Hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" significa un grupo con la fórmula $-R-(CO)-OH$ en la que R es alquileo tal y como se ha definido en este documento.

50 "Hidroxi-alquiloalquilo" o "hidroxi-alcoxicarbonilalquilo" significa un grupo de la fórmula $-R-C(O)-OR-OH$ en el que cada R es alquileo y pueden ser el mismo o diferentes.

55 "Hidroxi-alquilo" significa una porción alquilo, tal y como se ha definido en este documento, sustituida con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, siempre que el mismo átomo de carbono no sea portador de más de un grupo hidroxilo. Ejemplos representativos incluyen 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.

"Hidroxicicloalquilo" significa una porción cicloalquilo, tal y como se ha definido en este documento en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo, se han reemplazado con un sustituyente hidroxilo. Ejemplos representativos incluyen 2-, 3- y 4-hidroxiciclohexilo.

60 "Urea" o "ureido" significa un grupo de la fórmula $-NR'-C(O)-NR''R'''$ en la que R', R'' y R''' cada uno de ellos independientemente son hidrógeno o alquilo.

65 "Carbamato" significa un grupo de la fórmula $-O-C(O)-NR'R''$ en la que R' y R'' cada uno de ellos independientemente son hidrógeno o alquilo.

"Carboxi" significa un grupo de la fórmula -O-C (O)-OH.

"Sulfonamido" significa un grupo de la fórmula -SO₂-NR'R'' en la que R', R'' y R''' cada uno de ellos independientemente son hidrógeno o alquilo.

"Opcionalmente sustituido", cuando se utiliza en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo", significa un arilo, fenilo, heteroarilo, ciclohexilo o heterociclilo que está opcionalmente sustituido de forma independiente con de uno a cuatro sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en la que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R'')_n-COOR (en la que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo), o -(CR'R'')_n-CONR^aR^b (en la que n es un número entero de 0 a 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

"Grupo saliente" significa un grupo con su significado asociado de forma convencional en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Ejemplos de grupos salientes incluyen halógeno, alcano o arilenosulfoniloxi, como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, tiometilo, bencensulfoniloxi, tosiloxi y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi y aciloxi.

"Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen agonismo y antagonismo, tal y como se ha definido en este documento.

"Opcional" o "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia que se describe a continuación puede ocurrir pero no es necesaria, y que la descripción incluye ejemplos en los que el evento o circunstancia ocurren y ejemplos en los que no.

"Enfermedad" y "estado de una enfermedad" significan cualquier enfermedad, trastorno, síntoma, desorden o indicación.

"Solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" significa que el solvente es inerte bajo las condiciones de la reacción que se han descrito junto a éste, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o DCM, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano y piridina. A no ser que se especifique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es en general segura, no tóxica y ni a nivel biológico ni de otro modo indeseable, e incluye tanto que sea aceptable para su utilización veterinaria como para su uso farmacéutico en humanos.

"Sales aceptables a nivel farmacéutico" de un compuesto significa las sales que son farmacéuticamente aceptables, tal y como se ha definido en este documento, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Tales sales incluyen:

Sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, 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 y ácido trimetilacético; o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion alcalinometálico, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio, o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina y trometamina. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Las sales aceptables preferibles a nivel farmacéutico son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, zinc y magnesio.

Debe entenderse que todas las referencias a sales aceptables a nivel farmacéutico incluyen las formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal y como se han definido en este documento, de la misma sal de adición ácida.

5 "Grupo protector" o "grupo de protección" significa el grupo que bloquea selectivamente un lugar reactivo en un compuesto multifuncional de forma que una reacción química puede realizarse selectivamente en otro lugar reactivo desprotegido, con el significado que se asocia con ello de forma convencional en la química sintética. Ciertos procesos de esta invención se basan en los grupos protectores para bloquear átomos de nitrógeno y/o de oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan aquí de forma intercambiable y se refieren a aquellos grupos orgánicos que pretenden proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseadas durante los procedimientos sintéticos. Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo (BOC). El experto en la materia sabrá como escoger un grupo por su facilidad de eliminación y su capacidad de resistencia a las siguientes reacciones.

15 "Solvatos" significa formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos poseen la tendencia de atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el solvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias, de forma que el agua retiene su estado molecular como H₂O, y tal combinación es capaz de formar uno o más hidratos.

20 "Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase mammalia, lo que incluye los humanos, los primates no humanos como chimpancés y otras especie de simios y monos, animales de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos, animales domésticos como conejos, perros y gatos, animales de laboratorio, lo que incluye los roedores, como ratas, ratones y cobayas. Ejemplos de no mamíferos incluyen los pájaros. El término "sujeto" no indica una edad o género en particular.

25 "Trastorno respiratorio" o "enfermedad respiratoria" se refiere a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y broncoespasmo.

30 "Cantidad efectiva a nivel terapéutico" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento del estado de enfermedad. La "cantidad efectiva a nivel terapéutico" variará dependiendo del compuesto, el estado de enfermedad a tratar, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y estado de salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el juicio del médico o veterinario al cargo, y otros factores.

35 Los términos "como se han definido anteriormente" y "como se han definido aquí" cuando se refieren a una variable incorporan como referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferibles, más preferibles y las más preferibles, si las hay.

"Tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye:

- 40 (i) prevenir el estado de enfermedad, es decir, lograr que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero que aún no experimenta o muestra síntomas del estado de enfermedad.
- 45 (ii) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos, o
- (iii) aliviar el estado de enfermedad, es decir, lograr una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

50 Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" cuando se refieren a una reacción química significan añadir o mezclar dos o más reactivos bajo las condiciones apropiadas para obtener el producto indicado y/o deseado. Debe tenerse en cuenta que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no ser necesariamente un resultado directo de la combinación de los dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, pueden existir uno o más intermediarios que se produzcan en la mezcla que en último término den lugar a la formación del producto indicado y/o deseado.

55 En general, la nomenclatura utilizada en esta solicitud se basa en AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas que se muestran aquí se prepararon utilizando la versión 2.2 de ISISU. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

60 La enfermedad respiratoria es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o broncoespasmo.

La enfermedad es una enfermedad respiratoria seleccionada de entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y broncoespasmo.

65 En muchas realizaciones de la fórmula I, Y es -NR^dR^e.

- En ciertas realizaciones de la fórmula I, R⁵ y R⁶ son hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I, R² es hidrógeno.
- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula I, X es -CH₂- o -O-. Preferiblemente X es O.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I, D está ausente.
- 10 En ciertas realizaciones de la fórmula I, R1 es alquilo, alquenoilo o cicloalquilo. Preferiblemente, R1 es etilo, ciclopropilo, isopropenilo o isopropilo.
- En ciertas realizaciones fórmula I, R7 o R8 son hidrógeno, y el otro es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, acetilo, alquilsulfonilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.
- 15 En ciertas realizaciones de la fórmula I, R7 o R8 son hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I, R^d o R^e son hidrógeno, y el otro es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, acetilo, alquilsulfonilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.
- 20 En ciertas realizaciones de la fórmula I, R^d o R^e son hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I, R³ y R⁴ son independientemente el uno del otro, halo, alcoxi, haloalcoxi o alquilsulfonilo.
- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula I, R³ es halo, alcoxi, haloalcoxi o hidroxilo. Preferiblemente R³ es metoxi, fluoro o cloro. Más preferiblemente R³ es metoxi. En ciertas realizaciones R³ es hidroxilo.
- 30 En ciertas realizaciones de la fórmula I, R⁴ es halo, alcoxi, alquilsulfonilo o heteroarilo. Preferiblemente R⁴ es metoxi, yodo, metanosulfonilo o heteroarilo. Más preferiblemente R⁴ es metoxi, bromo, cloro o yodo. En realizaciones específicas R⁴ puede ser metoxi, mientras en otras realizaciones R⁴ puede ser yodo.
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula I, R⁷, R⁸, R^d y R^e son hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de la fórmula I, R⁴ es heteroarilo. El heteroarilo puede ser, en ciertas realizaciones, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo o pirrolilo. Más específicamente, el heteroarilo puede ser tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, 3-metilpirazol-1-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiofen-3-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, imidazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, furan-2-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, oxazol-4-ilo, furan-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, tiazol-5-ilo, tetrazol-1-ilo, [1,2,4] triazol-1-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, 2-tioil-imidazol-1-ilo, piridin-2-ilo, o 2,5-dimetil-pirrol-1-ilo.
- 40 En una realización preferible de la fórmula I, X es -O-, R¹ es alquilo, alquenoilo, cicloalquilo o halo, R² es hidrógeno, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, R⁴ es alcoxi, halo, alquenoilo o heteroarilo, seleccionado de entre tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo y pirrolilo, y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.
- 45 En otra realización preferible de la fórmula I, X es -O-, R¹ es alquilo, alquenoilo, cicloalquilo o halo, R² es hidrógeno, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, R⁴ es heteroarilo seleccionado de entre tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo y pirrolilo, y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.
- 50 En otra realización preferible de la fórmula I, X es -O-, R¹ es alquilo, alquenoilo, cicloalquilo o halo, R² es hidrógeno, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, R⁴ es heteroarilo seleccionado de entre tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo y pirrolilo, y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.
- 55 En otra realización preferible de la fórmula I, X es -O-, R¹ es alquilo, alquenoilo, cicloalquilo o halo, R² es hidrógeno, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, R⁴ es alquilo, alquenoilo, cicloalquilo o halo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, y R^a o R^b son hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 60 En otra realización preferible de la fórmula I, X es -O-, R¹ es alquilo, alquenoilo, cicloalquilo o halo, R² es hidrógeno, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, R⁴ es heteroarilo seleccionado de entre tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo y pirrolilo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, y R^a o R^b son hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, acetilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 65

En otra realización preferible de la fórmula I, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo, isopropenilo, ciclopropilo o yodo, R² es hidrógeno, R³ es alcoxi, hidroxi o halo, R⁴ es alcoxi o halo, y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

5 En otra realización preferible de la fórmula I, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo, isopropenilo, ciclopropilo o yodo, R² es hidrógeno, R³ es alcoxi, hidroxi o halo, R⁴ es alcoxi o halo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, y R^a o R^b son hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

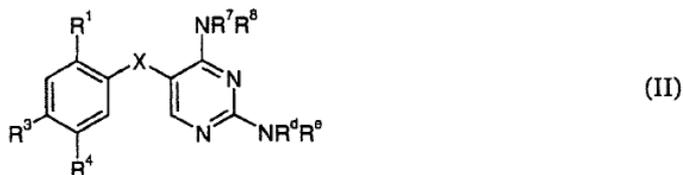
10 En otra realización preferible de la fórmula I, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo o yodo, R² es hidrógeno, R³ es metoxi, hidroxi, cloro, bromo o yodo, R⁴ es metoxi, cloro, bromo o yodo, y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

15 En otra realización preferible de la fórmula I, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo o yodo, R² es hidrógeno, R³ es metoxi, hidroxi, cloro, bromo o yodo, R⁴ metoxi, cloro, bromo o yodo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, y R^a o R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En otra realización preferible de la fórmula I, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo, R² es hidrógeno, R³ es metoxi, hidroxi, cloro, bromo o yodo, R⁴ es metoxi, cloro, bromo o yodo, y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

20 En otra realización preferible de la fórmula I, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo, R² es hidrógeno, R³ es metoxi, hidroxi, cloro, bromo o yodo, R⁴ es metoxi, cloro, bromo o yodo, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, y R^a o R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

25 En ciertas realizaciones, la invención proporciona la utilización de un compuesto de fórmula II para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista del receptor P2X_{2/3}.



en la que:

30 X es -CH₂- o -O-;
 R¹ es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o halo;
 R³ y R⁴ son cada uno de ellos independientemente alquilo, alquenilo, amino, halo, amido, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxi, haloalcoxi, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquinalcoxi, 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 el que m y n son cada uno de ellos independientemente 0 o 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo;

35 R⁷ o R⁸ es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarboniloxialquilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxialquiloalcoxycarbonilalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, y

40 R^d o R^e es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarboniloxialquilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxialquiloalcoxycarbonilalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

50 En ciertas realizaciones de la fórmula II, R¹ es alquilo, alquenilo o cicloalquilo. Preferiblemente, R¹ es etilo, ciclopropilo, isopropenilo o isopropilo. Más preferiblemente R¹ es isopropilo.

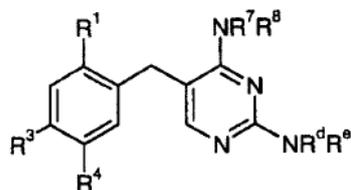
En ciertas realizaciones de la fórmula II, R⁷ o R⁸ es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, acetilo, alquilsulfonilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

55 En ciertas realizaciones de la fórmula II, R⁷ o R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

60 En ciertas realizaciones de la fórmula II, R^d o R^e es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, acetilo, alquilsulfonilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

- En ciertas realizaciones de la fórmula II, R^d o R^e es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 5 En ciertas realizaciones de la fórmula II, R³ y R⁴ cada uno de ellos independientemente son halo, alcoxi, haloalcoxi o alquilsulfonilo.
- En ciertas realizaciones de la fórmula II, R³ es halo, alcoxi, haloalcoxi o hidroxilo. Preferiblemente R³ es metoxi, flúor o cloro. Más preferiblemente R³ es metoxi. En ciertas realizaciones, R³ es hidroxilo.
- 10 En ciertas realizaciones de la fórmula II, R⁴ es halo, alcoxi, alquilsulfonilo o heteroarilo. Preferiblemente R⁴ es metoxi, yodo, metanosulfonilo o heteroarilo. Más preferiblemente R⁴ es metoxi, bromo, cloro o yodo. En realizaciones específicas R⁴ puede ser metoxi, mientras en otras realizaciones R⁴ puede ser yodo.
- 15 En ciertas realizaciones de la fórmula II, R⁷, R⁸, R^d y R^e son hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de la fórmula II, R⁴ es heteroarilo. El heteroarilo puede ser, en ciertas realizaciones, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo o pirrolilo. Más específicamente, el heteroarilo puede ser tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, 3-metilpirazol-1-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiofen-3-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, imidazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, furan-2-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, oxazol-4-ilo, furan-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, tiazol-5-ilo, tetrazol-1-ilo, [1,2,4] triazol-1-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, 2-tiolil-imidazol-1-ilo, piridin-2-ilo, o 2, 5-dimetil-pirrol-1-ilo.
- 20
- 25 En una realización preferible de la fórmula II, X es -O-, R¹ es alquilo, alqueno, cicloalquilo o halo, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, y R⁴ es alcoxi, halo, alqueno, o heteroarilo seleccionado de entre tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo y pirrolilo.
- 30 En otra realización preferible de la fórmula II, X es -O-, R¹ es alquilo, alqueno, cicloalquilo, o halo, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, y R⁴ es alcoxi, halo o alqueno.
- En otra realización preferible de la fórmula II, X es -O-, R¹ es alquilo, alqueno, cicloalquilo o halo, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, y R⁴ es heteroarilo seleccionado de entre tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo y pirrolilo.
- 35
- En otra realización preferible de la fórmula II, X es -O-, R¹ es alquilo, alqueno, cicloalquilo o halo, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, R⁴ es alcoxi, halo o alqueno, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, y R^a o R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 40
- En otra realización preferible de la fórmula II, X es -O-, R¹ es alquilo, alqueno, cicloalquilo o halo, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, R⁴ es heteroarilo seleccionado de entre tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo y pirrolilo, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, y R^a o R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, acetilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 45
- En otra realización preferible de la fórmula II, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo, isopropenilo, ciclopropilo o yodo, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, y R⁴ es alcoxi o halo.
- En otra realización preferible de la fórmula II, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo, isopropenilo, ciclopropilo o yodo, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, R⁴ es alcoxi o halo, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, y R^a o R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 50
- En otra realización preferible de la fórmula II, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo o yodo, R³ es metoxi, hidroxilo, cloro, bromo o yodo, y R⁴ es metoxi, cloro, bromo o yodo.
- 55
- En otra realización preferible de la fórmula II, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo o yodo, R³ es metoxi, hidroxilo, cloro, bromo o yodo, R⁴ metoxi, cloro, bromo o yodo, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, y R^a o R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 60
- En otra realización preferible de la fórmula II, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo, R³ es metoxi, hidroxilo, cloro, bromo o yodo, y R⁴ es metoxi, cloro, bromo o yodo.
- En otra realización preferible de la fórmula II, X es -O- o -CH₂-, R¹ es isopropilo, R³ es metoxi, hidroxilo, cloro, bromo o yodo, R⁴ es metoxi, cloro, bromo o yodo, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, y R^a o R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 65

En ciertas realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula III para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista del receptor P2X₃ o P2X_{2/3}.



(III)

5 en la que:

R¹
R³ y R⁴

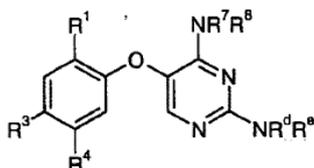
es isopropilo, isopropenilo, ciclopropilo o yodo;
cada uno de ellos independientemente son alquilo, alquenilo, amino, halo, amido, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquinilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilquilo, 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 el que m y n son cada uno de ellos independientemente 0 o 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo

R⁷ o R⁸

es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonil-alquilo, aminocarboniloxialquilo, hidroxicarbonilalquilo, hidroxialquiloalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterociclilalquilo, y es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarboniloxialquilo, hidroxicarbonilalquilo, hidroxialquiloalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

R^d o R^e

25 En otras realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula IV para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista del receptor P2X₃ o P2X_{2/3}.



(IV)

30 en la que:

R¹
R³ y R⁴

es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o halo;
cada uno de ellos independientemente son alquilo, alquenilo, amino, halo, amido, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquinilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilquilo, 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 el que m y n son cada uno de ellos independientemente 0 o 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo

R⁷ o R⁸

es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonil-alquilo, aminocarboniloxialquilo, hidroxicarbonilalquilo, hidroxialquiloalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterociclilalquilo; y es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonil-alquilo, aminocarboniloxialquilo, hidroxicarbonilalquilo, hidroxialquiloalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

R^d o R^e

50 En ciertas realizaciones de la fórmula IV, R¹ es alquilo, alquenilo, cicloalquilo o halo. Preferiblemente, R¹ es etilo, ciclopropilo, isopropenilo, isopropilo o yodo. Más preferiblemente R¹ es isopropilo o yodo.

En ciertas realizaciones de la fórmula III o de la fórmula IV, R⁷ o R⁸ es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquil-sulfonilalquilo, acetilo, alquilsulfonilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

5 En ciertas realizaciones de la fórmula III o de la fórmula IV, R⁷ o R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

10 En ciertas realizaciones de la fórmula III o de la fórmula IV, R^d o R^e es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquil-sulfonilalquilo, acetilo, alquilsulfonilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula III o de la fórmula IV, R^d o R^e es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

15 En ciertas realizaciones de la fórmula III o de la fórmula IV, R³ y R⁴ cada uno de ellos independientemente son halo, alcoxi, haloalcoxi o alquilsulfonilo.

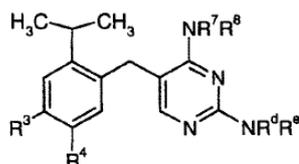
20 En ciertas realizaciones de la fórmula III o de la fórmula IV, R³ es halo, alcoxi, haloalcoxi o hidroxilo. Preferiblemente R³ es metoxi, flúor o cloro. Más preferiblemente R³ es metoxi. En ciertas realizaciones, R³ es hidroxilo.

En ciertas realizaciones de la fórmula III o de la fórmula IV, R⁴ es halo, alcoxi, alquilsulfonilo o heteroarilo. Preferiblemente R⁴ es metoxi, yodo, metanosulfonilo o heteroarilo. Más preferiblemente R⁴ es metoxi, bromo, cloro o yodo. En realizaciones específicas, R⁴ puede ser metoxi, mientras en otras realizaciones R⁴ puede ser yodo.

25 En ciertas realizaciones de la fórmula III o de la fórmula IV, R⁷, R⁸, R^d y R^e son hidrógeno.

30 En ciertas realizaciones de la fórmula III o de la fórmula IV, R⁴ es heteroarilo. El heteroarilo puede ser, en ciertas realizaciones, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo o pirrolilo. Más específicamente, el heteroarilo puede ser tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, 3-metilpirazol-1-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiofen-3-ilo, 5-cloro-tiofen-2-ilo, 1-metil-imidazol-2-ilo, imidazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, furan-2-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]-oxa-diazol-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, oxazol-4-ilo, furan-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, tiazol-5-ilo, tetrazol-1-ilo, [1,2,4] triazol-1-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, 2-tiolil-imidazol-1-ilo, piridin-2-ilo o 2,5-dimetil-pirrol-1-ilo.

35 En otras realizaciones, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula V para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista del receptor P2X₃ o P2X_{2/3}.



(V)

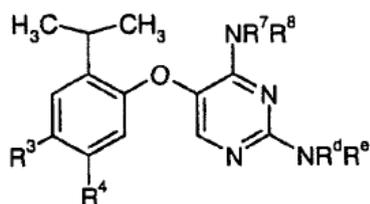
40 en la que:

45 R³ y R⁴ cada uno de ellos independientemente son alquilo, alqueno, amino, halo, amido, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalquilo, fenoxi opcionalmente sustituido, -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f o -(CH₂)_m-(Z)_n SO₂-(NR^g)_n-R^f en el que m y n son cada uno de ellos independientemente 0 o 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R⁸ es independientemente hidrógeno o alquilo;

50 R⁷ o R⁸ es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonil-alquilo, aminocarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxialquiloalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterociclilalquilo; y

55 R^d o R^e es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxialquiloalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo.

60 En otras realizaciones, las utilidades en el sujeto pueden usar compuestos de la fórmula VI



(VI)

en la que:

- 5 R^3 y R^4 cada uno de ellos independientemente son alquilo, alqueno, amino, halo, amido, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquinilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicliclinalcoxi, 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 el que m y n son cada uno de ellos independientemente 0 o 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo;
- 10 R^7 o R^8 es hidrógeno, y el otro es: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxialquilo, carbonilalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicliclinalquilo; y
- 15 R^d o R^e es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxialquilo, carbonilalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicliclinalquilo.
- 20 En ciertas realizaciones de la fórmula (V) o de la fórmula (VI), R^7 o R^8 es hidrógeno, y el otro es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, acetilo, alquilsulfonilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicliclinalquilo.
- 25 En ciertas realizaciones de la fórmula (V) o de la fórmula (VI), R^7 o R^8 es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 30 En ciertas realizaciones de la fórmula (V) o de la fórmula (VI), R^d o R^e es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, acetilo, alquilsulfonilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicliclinalquilo.
- 35 En ciertas realizaciones de la fórmula (V) o de la fórmula (VI), R^d o R^e es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 40 En ciertas realizaciones de la fórmula (V) o de la fórmula (VI), R^3 y R^4 cada uno de ellos independientemente son halo, alcoxi, haloalcoxi o alquilsulfonilo.
- 45 En ciertas realizaciones de la fórmula (V) o de la fórmula (VI), R^3 es halo, alcoxi, haloalcoxi o hidroxilo. Preferiblemente R^3 es metoxi, flúor o cloro. Más preferiblemente R^3 es metoxi. En ciertas realizaciones R^3 es hidroxilo.
- 50 En ciertas realizaciones de la fórmula (V) o de la fórmula (VI), R^4 es halo, alcoxi, alquilsulfonilo o heteroarilo. Preferiblemente R^4 es metoxi, yodo, metanosulfonilo o heteroarilo. Más preferiblemente R^4 es metoxi, bromo, cloro o yodo. En realizaciones específicas R^4 puede ser metoxi, mientras en otras realizaciones R^4 puede ser yodo.
- 55 En ciertas realizaciones de la fórmula (V) o de la fórmula (VI), R^7 , R^8 , R^d y R^e son hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de la fórmula (V) o de la fórmula (VI), R^4 es heteroarilo. El heteroarilo puede ser, en ciertas realizaciones, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo o pirrolilo. Más específicamente, el heteroarilo puede ser tetrazol-5-ilo, pirazol-1-ilo, 3-metilpirazol-1-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiofen-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 1-metilimidazol-2-ilo, imidazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, furan-2-ilo, 3, 5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, isoxazol-5-ilo, [1,2,4]-oxadiazol-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, oxazol-4-ilo, furan-3-ilo, 4-metil-tiofen-2-ilo, tiazol-5-ilo, tetrazol-1-ilo, [1,2,4] triazol-1-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 1-metilpirazol-4-ilo, 2-tioilimidazol-1-ilo, piridin-2-ilo, o 2,5-dimetil-pirrol-1-ilo.
- En realizaciones de la invención en las que cualquiera de entre R^7 , R^8 , R^d o R^e son heterociclilo o un grupo que incluye una porción heterociclilo, tal porción heterociclilo o heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiopiranilo, o 1,1-dioxotetrahydro-tiopiranilo. Más preferiblemente, tal porción heterociclilo

o heterociclilo puede ser piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-metanosulfonil-piperidin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo o 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-ilo.

- 5 Cuando cualquiera de entre R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g o R^h es alquilo o contiene una porción alquilo, tal alquilo es preferiblemente un alquilo inferior, es decir, alquilo C₁-C₆, y más preferiblemente alquilo C₁-C₄.

En la Tabla 1 se muestran compuestos representativos de acuerdo con la utilización de la invención.

10

Tabla 1

Nº	Nombre
1	N ² -Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -metil-pirimidin-2,4-diamina
2	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
3	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -isoxazol-5-ilmetil-pirimidin-2,4-diamina
4	N ² -Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
5	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -(2-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
6	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina
7	3-[2-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilaminol-propano-1,2-diol
8	N-[4-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2-il]-acetamida
9	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -(4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
10	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -fenil-pirimidin-2,4-diamina
11	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -fenetil-pirimidin-2,4-diamina
12	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
13	N ⁴ -Isobutil-N ² -isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
14	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -fenil-pirimidin-2,4-diamina
15	N ² ,N ⁴ -Diisopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
16	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -isopropil-pirimidin-2,4-diamina
17	2-[2-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilamino]-etanol
18	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
19	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4-diamina
20	N ² -Bencil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
21	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -(4-metanosulfonil-ciclohexil)-pirimidin-2,4-diamina
22	N ² -Ciclopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
23	N ⁴ -Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
24	N ² -Etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
25	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4-diamina
26	2-[4-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino]-etanol
27	5-(2-sec-Butil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
28	N ² -terc-Butil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
29	N ² -Isobutil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
30	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -ciclopropil-pirimidin-2,4-diamina
31	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-fenoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
32	N ⁴ -Isobutil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
33	N ⁴ -Etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
34	N ⁴ -Bencil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
35	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina
36	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina
37	N ² -Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -fenil-pirimidin-2,4-diamina
38	N ⁴ -Etil-N ² -isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
39	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -(1-metil-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
40	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -(2-metoxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina
41	5-(4,5-Dicloro-2-isopropil-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
42	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -etil-pirimidin-2,4-diamina
43	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
44	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -pirimidin-2-il-pirimidin-2,4-diamina
45	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
46	N ⁴ -Bencil-N ² -isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
47	1-(4-[2-[4-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino]-propil]-piperazin-1-il)-etanona
48	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
49	N ⁴ -Ciclopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
50	5-(5-Etoxi-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
51	N ² -(2,4-Dimetoxi-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina

ES 2 439 454 T3

Nº	Nombre
52	N ² -Ciclobutil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
53	N ² -(2-cloro-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
54	5-(4-cloro-2-isopropil-5-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
55	5-(5-Bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
56	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -(3-metoxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina
57	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
58	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² ,N ⁴ -difenil-pirimidin-2,4-diamina
60	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -isobutil-pirimidin-2,4-diamina
62	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -fenil-pirimidin-2,4-diamina
63	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
64	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -metil-pirimidin-2,4-diamina
65	5-(2-Isopropil-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
66	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -metil-pirimidin-2,4-diamina
67	N ² -Bencil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
68	2-[2-Isopropilamino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-il-amino]-etanol
69	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
70	N ² -(4-cloro-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
71	5-(2-Isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
72	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -metil-pirimidin-2,4-diamina
73	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -isopropil-pirimidin-2,4-diamina
74	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
75	N ² -Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
76	5-(2-Etil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
77	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N ² -fenil-pirimidin-2,4-diamina
78	N ² -terc-Butil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
79	N ² -Bencil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
80	5-(2-Ciclopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
81	N-[4-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-acetamida
82	N ² -Bencil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
83	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N ² -(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina
84	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N ² -(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
85	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilamina
86	3-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-pentano-1,5-diol
87	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -ciclohexil-pirimidin-2,4-diamina
88	2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol
89	1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona
90	5-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
91	(2,4-Diamino-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-metanol
92	5-[5-cloro-2-(2-fluoro-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
93	(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenil)-(2,4-diamino-pirimidin-5-il)-metanol
94	2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-etil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilaminol-butan-1-ol
94	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(3-etanosulfonil-1-metil-propil)-pirimidin-2,4-diamina
95	5-(5-Bromo-2-etil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
96	5-(5-cloro-2-etil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
97	5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
98	5-(2-Etil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
99	5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida
100	5-(4,5-Dimetoxi-2-vinil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
101	Ácido 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzoico
102	5-(2-Ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
103	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
104	5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo
105	4-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de etilo
106	[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-urea
107	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(1-ciclopropil-etil)-pirimidin-2,4-diamina
108	5-(5-cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
109	5-(5-Amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
110	N ⁴ -Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -metil-pirimidin-2,4-diamina
111	N-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-acetamida
112	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tetrazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
113	5-(2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
114	5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

ES 2 439 454 T3

Nº	Nombre
	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-N ² -fenil-pirimidin-2,4-diamina
115	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(1,1-dioxo-hexahidro-λ ⁶ -tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
116	Metil-carbamato de 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propilo
117	5-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
118	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2,4-diamina 1-(4-{2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il-amino]-propil}-piperazin-1-il)-etanona
119	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(1-metanosulfonyl-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
120	2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol
121	5-(2-Etil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
122	5-(2-Isopropil-5-metanosulfonyl-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(tetrahidro-tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
123	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-hidroxi-4-isopropil-fenil]-etanona
124	5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
125	5-(2-yodo-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
126	5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencensulfonamida
127	4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol
128	5-(2,5-Diyodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
129	3-[4-Amino-5-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilaminol-pentano-1,5-diol
130	5-(2-Etil-5-yodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
131	5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-l-oxi-pirimidin-2,4-diamina
132	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-vinil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
133	5-(5-yodo-2-isopropenil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
134	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-pirazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
135	5-(5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
136	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(3-metil-pirazol-1-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
137	4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-ilmetil)-2-yodo-5-isopropil-fenol
138	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-oxazol-2-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
139	(S)-2-[4-Amino-5-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il-amino]-butan-1-ol
140	5-(4-yodo-2-isopropil-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
141	5-(4-Bromo-2-isopropil-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
142	5-(2-Etil-5-yodo-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
143	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
144	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
145	[4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenoxil-acetonitrilo
146	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiofen-3-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
147	(R)-2-[4-Amino-5-(2-isopropil-5-metanosulfonyl-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol
149	Ácido (S)-2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il-amino]-propiónico
150	5-[5-(4,5-Dihidro-oxazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
152	5-(2-Isopropil-5-metanosulfonyl-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina
153	5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
154	5-(5-Bromo-2-ciclopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
155	(S)-2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il-amino]-propionato de 3-hidroxi-2-hidroximetil-2-metil-propilo
156	5-[S-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
157	5-(2-Etil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
158	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
159	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
160	5-(5-Imidazol-1-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
161	N ² -Isopropil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonyl-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
162	2-[4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]-etanol
163	5-(2-Isopropil-5-metanosulfonyl-4-metoxi-fenoxi)-N ² -fenil-pirimidin-2,4-diamina
164	5-(4-Amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida
166	2-[4-Amino-5-(2-isopropil-5-metanosulfonyl-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-etanol
167	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
168	5-[5-yodo-2-isopropil-4-(pirazin-2-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
169	5-(2-Isopropil-5-metanosulfonyl-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
170	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
171	5-(5-Furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
172	1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-etil-urea
173	N2-Ciclopropil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonyl-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
174	2-[4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]-acetamida
175	5-[5-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina

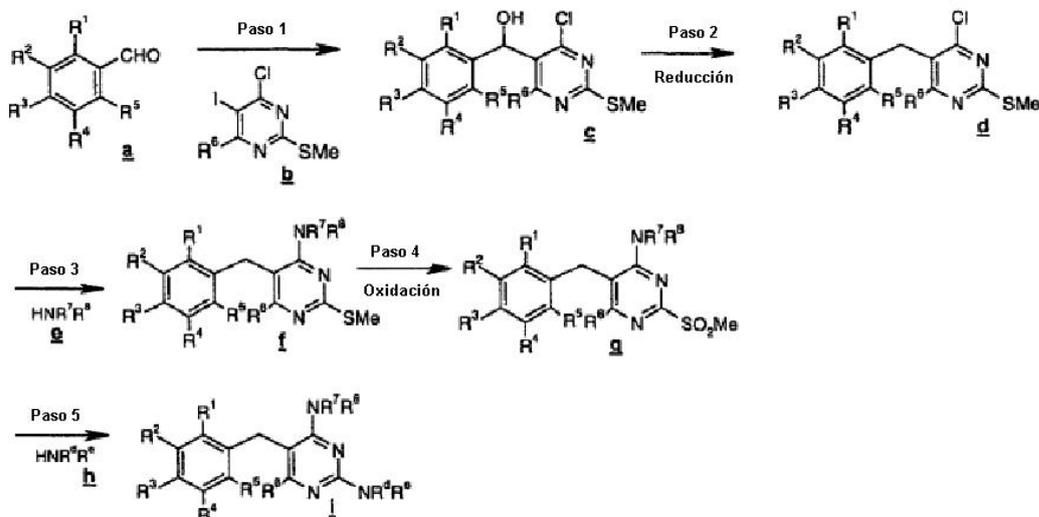
ES 2 439 454 T3

N°	Nombre
176	N ² -Bencil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
177	N ² -Etil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
178	5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
179	1-[4-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol
180	N ² -Isobutil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
181	5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-benzamida
183	5-(2-Isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
185	N ⁴ -(4-Fluoro-fenil)-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
186	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina
187	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
188	5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
189	1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanol
191	5-(2,5-Diisopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
192	5-(5-Benzo[b]tiofen-3-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
193	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(1-metoxi-etil)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
194	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-oxazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
196	5-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-bencil]-pirimidin-2,4-diamina
197	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-2-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
198	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiofen-3-il-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
199	5-(5-Furan-3-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
200	5-(2-Isopropil-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
201	5-[5-yodo-2-isopropil-4-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
202	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -piridin-2-il-pirimidin-2,4-diamina
204	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiofen-2-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
205	1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-fenil-urea
206	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
207	5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-bencen-sulfonamida
208	5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -metil-pirimidin-2,4-diamina
209	5-[5-yodo-2-isopropil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
210	N-[2-Acetilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidin-4-il]-acetamida
211	5-[4-(2-Fluoro-benciloxi)-5-yodo-2-isopropil-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
212	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-pirrol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
213	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-trifluorometoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
214	2-[4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-ilmetil)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]-etanol
216	5-[5-(4,5-Dihidro-oxazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-bencil]-pirimidin-2,4-diamina
217	5'-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4'-isopropil-2'-metoxi-bifenil-3-carbonitrilo
218	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(4-metil-tiofen-2-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
221	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -[(S)-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-etil]-pirimidin-2,4-diamina
222	5-(5-yodo-2-isopropil-4-prop-2-iniloxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
223	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
224	5-(4-Etoxi-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
225	5-[5-yodo-2-isopropil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
226	5-(4-Benciloxi-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
227	5-(4-Isopropil-6-metoxi-bifenil-3-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina
229	5-(5-Furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
230	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-5-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
231	1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-2-ona
232	5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
233	5-[5-cloro-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
234	5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
235	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-oxazol-5-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
236	1-[4-cloro-2-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-metoxi-fenil]-etanol
237	1-[4-cloro-2-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-metoxi-fenil]-etanol
238	2-[2-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-yodo-5-metoxi-fenil]-propan-1-ol
240	5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2-metoxi-benciloxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
241	5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
242	5-[5-yodo-2-isopropil-4-(3,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
243	2-[2-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-yodo-5-metoxi-fenil]-propan-2-ol
244	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(4-metil-tiofen-3-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
245	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
246	5-[5-yodo-2-isopropil-4-(1-metil-piperidin-2-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina

N°	Nombre
247	5-[5-yodo-2-isopropil-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
248	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
249	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N ² -(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
250	5-(4'-Fluoro-4-isopropil-6-metoxi-bifenil-3-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina
251	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina
252	5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-ilmetil)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo
253	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(2-metil-tiazol-5-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
254	5-(2-Isopropil-4-metoxi-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
255	5-(5-Etanosulfonil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
256	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-5-il-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
257	1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-1H-imidazol-2-tiol
258	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
259	5-[5-yodo-2-isopropil-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
260	5-(4-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
261	5-(5-yodo-4-isopropil-2-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
262	5-(5-Fluoro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
263	5-(4'-Fluoro-5-isopropil-2-metoxi-bifenil-4-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina
264	5-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-5-yodo-2-isopropil-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
265	5-(4-Bromo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
266	5-(4-Furan-2-il-2-isopropil-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
267	2-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-propan-2-ol
269	5-[4-(2,6-Difluoro-benciloxi)-5-yodo-2-isopropil-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
270	5-(5-yodo-2-isopropil-4-fenetiloxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
271	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-4-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
272	5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -(1-metil-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
273	5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-etil-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonamida
274	5-[2-Isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenoxil]-pirimidin-2,4-diamina
275	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-3-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
276	5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida
277	5-[5-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
278	5-(2-Etil-3-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
279	5-(2-Bromo-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante una serie de métodos que se indican en los esquemas de reacción sintética ilustrativos que se muestran y describen a continuación.

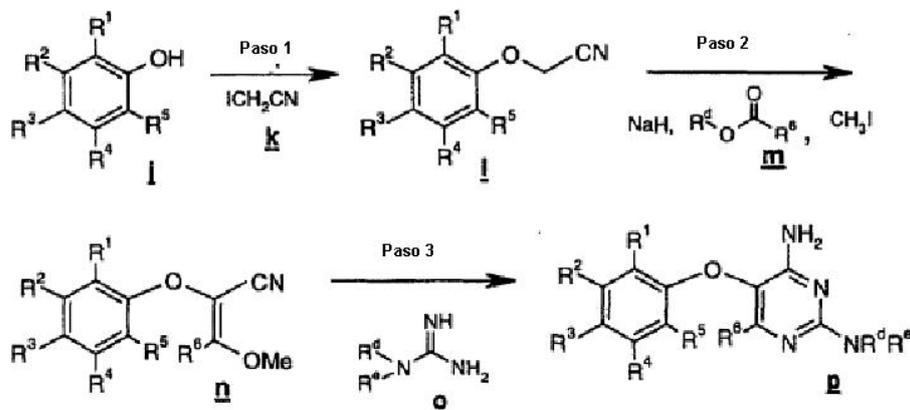
- 5 Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos generalmente se encuentran disponibles de distribuidores comerciales, como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos para los expertos en la materia siguiendo procedimientos que se exponen en referencias como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintética son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse, y pueden realizarse varias modificaciones a estos esquemas de reacción sintética y le serán sugeridos al experto en la materia en referencia a la descripción contenida en esta solicitud.
- 10
- 15 Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo filtración, destilación, cristalización y cromatografía. Tales materiales pueden caracterizarse utilizando métodos convencionales, incluyendo las constantes físicas y datos espectrales.
- 20 A no ser que se especifique lo contrario, las reacciones descritas aquí preferiblemente se realizan bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica a un rango de temperatura de reacción de alrededor de -78 °C a alrededor de 150 °C, más preferiblemente de alrededor de 0 °C a alrededor de 125 °C, y más preferiblemente y convenientemente a alrededor de temperatura ambiente, por ejemplo, alrededor de 20 °C.
- 25 El esquema A a continuación ilustra un procedimiento sintético que puede utilizarse para preparar compuestos específicos de fórmula (I) en los que X es metileno, Y es -NR^dR^e, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^d y R^c son tal y como se han definido en este documento.



ESQUEMA A

- 5 En el Paso 1 del Esquema A, el benzaldehído a es alquilado con el reactivo de Grignard derivado de 4-cloro-5-yodo-2-metilsulfanil-pirimidina b o una yodopirimidina similar para proporcionar una alfa-hidroxibencilpirimidina c. La yodopirimidina utilizada en este paso puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos por Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull., 34 1986, pág. 2719. Numerosos benzaldehídos sustituidos a están disponibles a nivel comercial o pueden prepararse fácilmente mediante técnicas bien conocidas para aquellos expertos en la materia.
- 10 En muchos ejemplos, un "aldehído enmascarado", como una imina u oxazolona, puede utilizarse para permitir la introducción de las funcionalidades deseadas en el benzaldehído a, tras lo cual el aldehído enmascarado se desprotege para proporcionar el grupo aldehído libre. Esquemas de protección del aldehído de este tipo se muestran en los ejemplos experimentales a continuación.
- 15 La reacción del paso 1 puede realizarse en presencia de un bromuro de alquilo magnesio bajo condiciones de solvente aprótico polar seco.
- En el paso 2, la alfa-hidroxibencilpirimidina c se reduce para proporcionar la bencilpirimidina d. La reducción del paso 2 puede conseguirse utilizando trietilsilano y ácido trifluoroacético bajo condiciones de solvente polar.
- 20 En el paso 3, una primera aminación mediante la reacción de la amina e con la bencilpirimidina d da lugar a la bencilaminopirimidina f. La amina e puede comprender cualquier amina primaria o secundaria adecuada con las funcionalidades R⁷ o R⁸ de acuerdo con la invención. La amina e puede comprender, por ejemplo, amonio, metilamina, etilamina, isopropilamina, anilina, bencilamina, feniletilamina, ciclopropilamina, dimetilamina, aziridina, pirrolidina, piperidina o similares. La aminación del paso 3 puede realizarse mediante calentamiento de la bencilpirimidina d en presencia de un exceso de amina e bajo condiciones de sellado.
- 25 En el paso 4, se realiza una oxidación del grupo metilsulfanilo de la bencilaminopirimidina f para conseguir una aminometanosulfonilbencilpirimidina g. La oxidación del paso 4 puede realizarse utilizando ácido metacloroperbenzoico (mCPBA), OXONE, o agentes oxidantes similares, bajo condiciones de solvente ligeramente polar.
- 30 Una segunda aminación ocurre en el paso 6, en el que la aminometanosulfonilbencilpirimidina g se trata con la amina h para desplazar el grupo metanosulfonilo y proporcionar la diaminobencilpirimidina i. La diaminobencilpirimidina i es un compuesto de fórmula (I) y puede utilizarse en los métodos de la invención. La aminación del paso 6 puede conseguirse mediante calentamiento de la aminometanosulfonilbencilpirimidina g en presencia de un exceso de amina h bajo condiciones de ligera presión y solvente polar.
- 35 Numerosas variaciones del procedimiento anterior son posibles y se le sugerirán a los expertos en la materia tras revisar esta descripción. Por ejemplo, varios reactivos pirimidina pueden utilizarse en lugar de la yodopirimidina b en el paso 1. En esta variación, descrita en los ejemplos experimentales a continuación, el benzaldehído a puede tratarse con 5-litio-2,6-di-metoxipirimidina (Mathson et al., JOC 55 (10) 1990 3410-12) para formar una alcohol dimetoxibencilpirimidina que a continuación se oxida con MnO₂. La cetona resultante puede entonces aminarse para desplazar los grupos metoxi para dar lugar a la diaminobencilpirimidina de acuerdo con la invención.
- 40
- 45

El esquema B a continuación ilustra otro procedimiento sintético que puede utilizarse para preparar compuestos específicos de fórmula (I) anterior, en los que X es O, Y es $-NR^dR^e$, R^7 y R^8 son hidrógeno, y $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^d$ y R^e son tal y como se ha definido en este documento.



5

ESQUEMA B

En el paso 1 del Esquema B, se realiza una O-alkilación por reacción del fenol **j** con un haloacetonitrilo **k** para conseguir el cianoéter **l**. Numerosos fenoles sustituidos **j** están disponibles a nivel comercial o pueden prepararse mediante técnicas bien conocidas en la materia para su utilización en el paso 1. Por ejemplo, los benzaldehídos sustituidos **a** del Esquema A anterior pueden convertirse en los correspondientes fenoles **j** a través de una oxidación de Baeyer-Villiger utilizando perácido como mCPBA, como se ilustra en los ejemplos experimentales a continuación. La alquilación del paso 1 puede efectuarse en presencia de una base débil bajo condiciones de solvente aprótico polar.

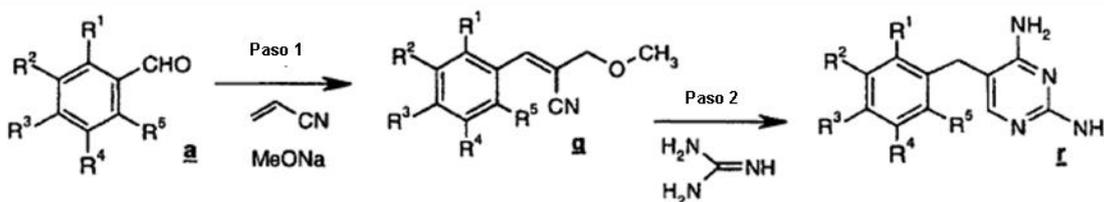
En el paso 2, se forma un compuesto éter de cianoenol **n** mediante el tratamiento del cianoéter de **l** con una base fuerte como hidruro sódico, seguido de la introducción del éster **m** para formar un enolato (no se muestra), que a su vez se alquila mediante la adición de yodometano u otro haluro de alquilo. Este paso puede realizarse bajo condiciones de solvente aprótico polar.

En el paso 3 el éter de cianoenol **n** se hace reaccionar con un compuesto guanidina o en presencia de una base, bajo condiciones apróticas polares, para dar lugar a la diaminopirimidina (VI). La diaminopirimidina (VI) es un compuesto de fórmula (I) que puede utilizarse en los métodos de la invención.

Como en el caso del Esquema A discutido anteriormente, son posibles numerosas variaciones en el procedimiento del Esquema B y serán fácilmente aparentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, la aminación selectiva del grupo $-NH_2$ de la diaminopirimidina **p**, utilizando una aminación reductiva o técnica similar, puede utilizarse para introducir las funcionalidades R^7 y R^8 de acuerdo con la fórmula (I).

Otro procedimiento que puede utilizarse para la preparación de los compuestos sujeto se muestra en el esquema C, en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 son tal y como se ha definido en este documento. El esquema C representa la síntesis bien conocida de los antibacterianos "ormetoprim" y "trimetoprim". Este procedimiento sintético es reportado por Manchand et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 3531-3535.

35



ESQUEMA C

En el procedimiento del esquema C, el benzaldehído **a** se trata con acrilonitrilo en presencia de metóxido sódico en el paso 1 para conseguir un compuesto fenilmetoximetilacrilonitrilo **b**, que a su vez se hace reaccionar con guanidina en el paso 2 para dar lugar a la diaminopirimidina **r**. La diaminopirimidina **r** es un compuesto de fórmula (I) en el que X es $-CH_2-$, Y es $-NN_2$ y R^6, R^7 y R^8 son hidrógeno.

40

5 El procedimiento del esquema C es efectiva para su utilización con benzaldehído a en el que los grupos R¹ y R⁵ son pequeños de forma que la funcionalidad aldehído en el paso 1, y la funcionalidad metoximetilcinamonitrilo en el paso 2, estén relativamente no impedidas. Sin embargo, la introducción, por ejemplo, de R¹ como un isopropilo o grupo alquilo mayor, reduce el rendimiento del paso 1 nominalmente a cero. La Tabla 2 a continuación resume el rendimiento relativo proporcionado por el esquema C para varios materiales benzaldehído de partida.

Tabla 2

	R1	R2	R3	R4	R5	% rendimiento
1	H	-H	-OMe	-OMe	-H	67%
2	-OMe	-H	-OMe	-OMe	-H	37%
3	-CH3	-H	-OMe	-OMe	-H	34%
4	-Et	-H	-OMe	-OMe	-H	18%
5	-Isopropilo	-H	-OMe	-OMe	-H	<1%

10 Los benzaldehídos disponibles a nivel comercial representados por los compuestos 1-3 de la Tabla 2 resultan todos ellos en la síntesis efectiva de diaminopirimidinas. La introducción de un grupo etilo como R¹ reduce de forma significativa el rendimiento del esquema C, y la introducción de un isopropilo, un grupo mayor como R¹ resultó esencialmente en ausencia de producto de la reacción del esquema C.

15 Detalles específicos de la producción de compuestos de la invención se describen en la sección de Ejemplos a continuación.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos respiratorios, incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y el broncoespasmo.

20 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato de los mismos aceptable a nivel farmacéutico, junto con al menos un transportador aceptable a nivel farmacéutico, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

25 En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad efectiva a nivel terapéutico mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para los agentes utilizados para usos similares. Los rangos de dosificación adecuados son típicamente de 1-500 mg diarios, preferiblemente de 1-100 mg diarios, y más preferiblemente de 1-30 mg diarios, dependiendo de numerosos factores, como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación frente a la que se dirige la administración, y las preferencias y experiencia del médico involucrado. Un experto en la materia del tratamiento de tales enfermedades será capaz, sin experimentación indebida y dependiendo del conocimiento personal y la descripción de esta solicitud, de discernir la cantidad efectiva a nivel terapéutico de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

35 Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas incluyendo las adecuadas para su administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflado. Las forma preferible de administración es generalmente la oral utilizando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de enfermedad.

45 Un compuesto o compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes convencionales, transportadores o diluyentes, pueden unirse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitaria pueden comprender los ingredientes convencionales en las proporciones convencionales, con o sin compuestos activos o principios adicionales, y las formas de dosis unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo adecuada en el rango de dosis diaria deseada a utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse como sólidos, como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos como las soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para su utilización oral, o en forma de supositorios para su administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para su uso parenteral. Las formulaciones que contienen alrededor de un (1) miligramo de ingrediente activo, o de forma más amplia, de alrededor de 0,01 a alrededor de cien (100) miligramos, por comprimido, son de acuerdo con esto, formas de dosificación unitaria representativas y adecuadas.

55 Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales aceptables a nivel farmacéutico de los mismos como componente activo. Los transportadores aceptables a nivel farmacéutico pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones e

5 forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sobres, supositorios y gránulos dispersables. Un transportador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes de desintegración del comprimido, o un material de encapsulado. En los polvos, el transportador generalmente es un sólido finamente dividido que se mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el transportador con la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos preferiblemente contienen de alrededor del uno (1) a alrededor del setenta (70) por ciento de compuesto activo. Los transportadores adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión y manteca de coco. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulado como transportador, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin transportadores, está rodeado de un transportador, que se encuentra en asociación con este. De forma similar, están incluidos los sobres y pastillas. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden ser formas sólidas adecuadas para la administración oral.

20 Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen las preparaciones en forma líquida, lo que incluye las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida que se pretende convertir justo antes de su uso en preparaciones de forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsificantes, por ejemplo, como la lecitina, sorbitan monooleato o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones de forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes, tampones, endulzantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes y solubilizantes.

30 Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua) y puede presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, contenedores de infusión de pequeño volumen o multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de transportadores oleosos o no acuosos, diluyentes, solventes o vehículos incluyen el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación como los agentes conservantes, humectantes, emulsificantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido mediante un aislamiento aséptico del sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución, con una reconstitución previa a su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril.

40 Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración tópica en la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para su administración tópica en la boca incluyen las pastillas que comprenden los agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto, las pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y los enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un transportador líquido adecuado.

50 Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, como la mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de coco se funde en primer lugar y el componente activo se dispersa de forma homogénea, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla fundida homogénea se vierte entonces en moldes del tamaño conveniente, se dejan enfriar y solidificar.

55 Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que contienen además del ingrediente activo, los transportadores adecuados como es conocido en la materia.

60 Los compuestos sujeto pueden formularse para su administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal mediante métodos convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma sencilla o multidosis. En este último caso de un gotero o pipeta, esto puede conseguirse mediante la administración al paciente de un volumen apropiado, predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto puede conseguirse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora de atomización con medida.

Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración en aerosol, en particular para el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse mediante métodos conocidos en la materia, por ejemplo la micronización. El ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado como el clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede también contener convenientemente un surfactante como la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla de polvo del compuesto en una base de polvo adecuada como la lactosa, almidón, derivados del almidón como la hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El transportador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos por ejemplo, de gelatina o paquetes de ampollas con las que el polvo puede administrarse mediante un inhalador.

Cuando sea deseable, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración con liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de liberación del fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de liberación son ventajosos cuando es necesaria una liberación sostenida del compuesto y cuando el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento es crucial. Los compuestos en los sistemas de liberación transdérmica frecuentemente están unidos a un soporte sólido adherido a la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo, azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de liberación sostenida se insertan de forma subcutánea en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble lipídica, por ejemplo, goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas preferiblemente están en formas de dosis unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosis unitaria puede ser una preparación empaquetada, en la que el paquete contiene cantidades discretas de preparación, como comprimidos, cápsulas y polvos empaquetados en viales o ampollas. También, la forma de dosis unitaria puede ser una cápsula, comprimido, sello o pastilla en sí misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma empaquetada.

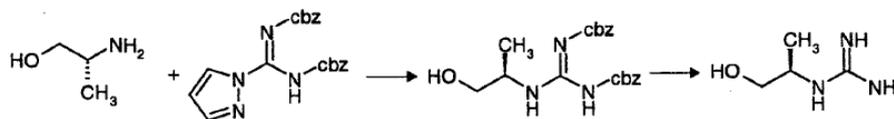
Otros transportadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* 1995, editado por Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen a continuación.

Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para permitir a los expertos en la materia una mayor comprensión y práctica de la presente invención.

Las siguientes abreviaturas pueden utilizarse en los Ejemplos: DCM: diclorometano/ cloruro de metileno, DMF: N,N-dimetilformamida, TEA: trietilamina, THF: tetrahidrofurano, TA: temperatura ambiente, min: minutos.

Preparación 1: N-(2-(R)-Hidroxi-1-metil-etil)-guanidina



Paso 1 Bis-benciloxycarbonil-N-(2-(R)-hidroxi-1-metil-etil)-guanidina

A una solución de R-(-)-2-amino-1-propanol (0,59 g, 8,0 mmol) en 50 mL de THF se le añadió pirrazolcarboxamida (3,0 g, 8,0 mmol, preparada como se describe en Berbatowicz et al., *Tetrahedron* 34 1993 pág. 3389). Tras 16 horas la mezcla se concentró al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (93:7 acetato de etilo/CH₂Cl₂) dio lugar a bis-benciloxycarbonil-N-(2-(R)-hidroxi-1-metil-etil)-guanidina (3,0 g, 97%) como un sólido blanco.

Paso 2 N-(2-(R)-Hidroxi-1-metil-etil)-guanidina

A una solución de bis-benciloxycarbonil-N-(2-(R)-hidroxi-1-metil-etil)-guanidina en 75 mL de EtOH se le añadió Pd/C al 10% (0,10 g). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂. Tras 16 horas, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío para proporcionar N-(2-(R)-hidroxi-1-metil-etil)-guanidina (0,44 g, 69%).

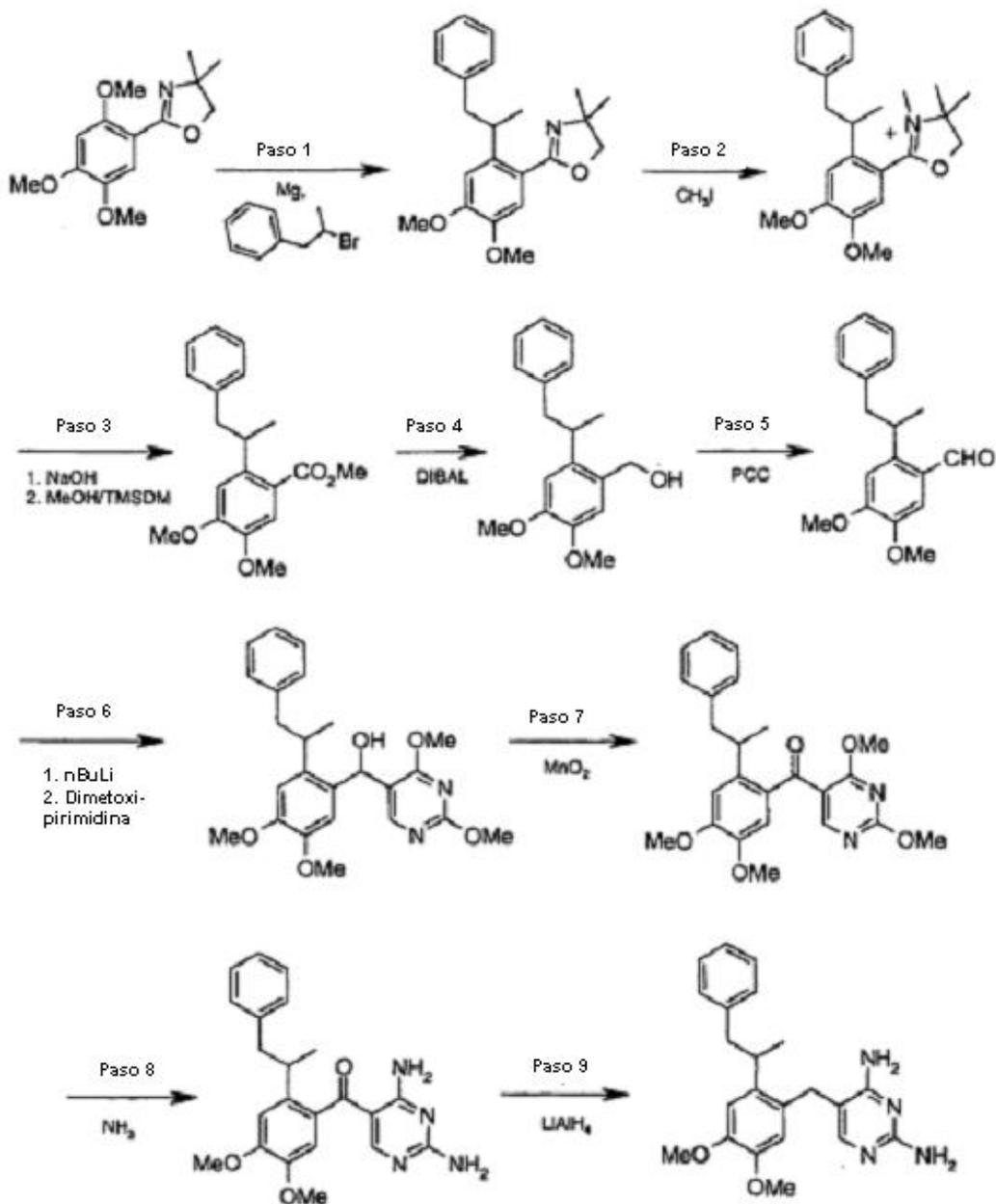
Utilizando las aminas apropiadas con el procedimiento anterior, se prepararon también los siguientes compuestos guanidina:

- 5 N-(3-Etanosulfonil-1-metil-propil)-guanidina;
 4-Guanidino-piperidin-1-carboxilato de etilo;
 N-(1-Ciclopropil-etil)-guanidina;
 N-(Tetrahidro-tioplan-4-il)-guanidina;
 N-[2-(4-Acetil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-guanidina;
 10 N-(1-Hidroximetil-propil)-guanidina N-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-guanidina; y
 N-[3-Hidroxi-1-(2-hidroxi-etil)-propil]-guanidina.

Ejemplo 1: 5-[4,5-Dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-bencil]-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se perfila en el esquema D.

15



ESQUEMA D

Paso 1. 2-[4,5-Dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-4,4-dimetil-4,5-di-hidro-oxazol

La 4,4-dimetil-2-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazoloxazolona utilizada en este paso se preparó de acuerdo con el procedimiento reportado por Meyers et al., J Org Chem 43 1978, págs. 1372-1379.

A una suspensión en agitación rápida de virutas de magnesio (1,32 g, 54,5 mmol) y en 35 mL de THF se le añadió 1,2-dibromoetano (0,10 mL) en una porción. Se le añadió 2-bromo-1-fenilpropano (10,86 g, 54,5 mmol) a una tasa que mantuvo la temperatura interna a 40 °C. Tras 2,5 horas, la suspensión turbia se transfirió a través de una cánula a una solución de 4,4-dimetil-2-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazoloxazolona (10,013 g, 36,4 mmol) en 50 mL de THF. Tras 18 horas, la solución se enfrió hasta 0 °C y se bloqueó mediante la adición lenta de NH₄Cl al 10%. Se le añadieron 500 mL de H₂O y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H₂O y se lavó con salmuera. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido bruto. Las purificaciones mediante cromatografía rápida (4:1 hexano/ acetato de etilo) dieron lugar a 2-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol como un aceite viscoso claro (7,833 g, 41%).

Paso 2. Yoduro de 2-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazolio

A una solución de 2-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidrooxazol (7,515 g, 21,3 mmol) en 50 mL de NO₂CH₃ se le añadió yodometano (2,65 mL, 42,5 mmol). La solución se calentó hasta 110 °C. Tras 3 horas, la solución se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar yoduro de 2-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazolio (10,108 g) como un sólido anaranjado.

Paso 3. 4,5-Dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzoato de etilo

A una solución de yoduro de 2-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-3,4,4-trimetil-4,5-dihidrooxazolio (5,132 g, 10,4 mmol) en 52 mL de metanol se le añadió NaOH 4 M (5,2 mL, 20,7 mmol). La solución se calentó hasta reflujo. Tras 16 horas la solución se enfrió hasta 0 °C y se acidificó hasta pH = 1 con HCl concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H₂O y se lavó con salmuera. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un ácido bruto (3,228 g). Una porción de este ácido (2,919 g, 9,73 mmol) se disolvió en una mezcla de 70 mL de benceno y 20 mL de MeOH. Se le añadió trimetil-silildiazometano (6,3 mL, 2,0 M en hexanos) gota a gota. Tras 30 min. la solución se concentró al vacío para proporcionar 4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzoato de metilo como un aceite (2,886 g).

Paso 4. [4,5-Dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanol

Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (22,9 mL, 1,0 M en THF) a una solución de 4,5-di-metoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzoato de metilo (2,886 g, 9,2 mmol) en 100 mL de THF a -78 °C a lo largo de 10 min. La mezcla se dejó en agitación durante 1 h y se calentó hasta TA. Tras 1,5 horas la mezcla se bloqueó mediante la adición lenta de 50 mL de sal de Rochelle saturada. Tras una agitación rápida durante 30 min. la mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. Se le añadió H₂O y la suspensión se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H₂O y se lavó con salmuera. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite bruto. La purificación mediante cromatografía rápida (3:1 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanol como un aceite claro (1,269 g, 48%).

Paso 5. 4,5-Dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzaldehído

Una solución de clorocromato de piridinio (1,253 g, 5,8 mmol) en 40 mL de CH₂Cl₂ se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanol (1,110 g, 3,88 mmol) en 5,0 mL de CH₂Cl₂ gota a gota y se dejó en agitación durante 45 min. La mezcla se diluyó en 200 mL de Et₂O, se filtró a través de celite y se concentró al vacío para conseguir un aceite marrón oscuro. La purificación a través de una cromatografía rápida (9:1 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a 4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzaldehído (0,840 g, 76%) como un aceite claro.

Paso 6. [4,5-Dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanol

Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina recién destilada (0,85 mL, 5,0 mmol) en 20 mL de THF y se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió n-butil-litio (2,0 mL, 2,5 M en hexanos) gota a gota a lo largo de 5 min. y la mezcla se dejó en agitación durante 30 min. y luego se enfrió hasta -78 °C. Se le añadió 2,4-dimetoxipirimidina (0,353 g, 2,52 mmol) gota a gota a lo largo de 5 min. Tras 45 min. la solución se transfirió a través de una cánula enfriada con hielo seco a una solución de 4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzaldehído (0,717 g, 2,52 mmol) en 20 mL de THF a -78 °C. Tras agitar durante 1 hora, la solución se calentó hasta TA y se bloqueó mediante la adición lenta de 50 mL de NH₄Cl al 10%. Tras añadir 100 mL de H₂O, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H₂O y se lavó con salmuera. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite anaranjado. La purificación a través de una cromatografía rápida (3:2 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanol (0,551 g, 52%) como un aceite claro.

Paso 7. [4,5-Dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanona

A una solución de [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanol (0,418 g, 0,9 mmol) en 20 mL de tolueno se le añadió MnO₂ (0,335 g, 4,7 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo y se eliminó el H₂O a través de una trampa Dean-Stark. Tras 1 hora la mezcla se enfrió, se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío para proporcionar un aceite bruto. La purificación a través de una cromatografía rápida (7:3 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanona (0,258 g, 62%) como un aceite claro.

Paso 8. (2,4-Diamino-pirimidin-5-il)-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanona

Se añadió una solución de [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanona (0,212 g, 0,5 mmol) en 5,0 mL de MeOH a amonio (15 mL, 7,0 M en MeOH) en un tubo sellado. La mezcla se calentó hasta 80 °C. Tras 16 horas, la solución se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar un sólido oscuro. La purificación a través de una cromatografía rápida (95:5 CH₂Cl₂/ MeOH) dio lugar a (2,4-diamino-pirimidin-5-il)-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanona (0,162 g, 86%) como un sólido blanco.

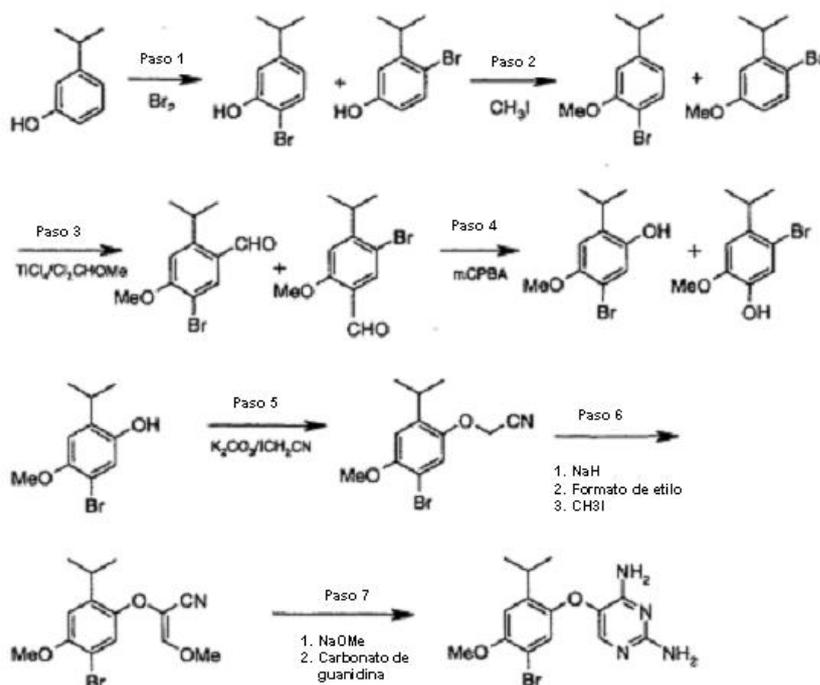
Paso 9. 5-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-bencil]-pirimidin-2,4-diamina

A una solución de (2,4-diamino-pirimidin-5-il)-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanona (0,413 g, 0,4 mmol) en 10 mL de THF se le añadió LiAlH₄ (0,73 mL, 1,0 M en THF) a lo largo de 5 min. Tras el cese de la evolución de gas, la mezcla se calentó hasta reflujo. Tras 3 h la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se bloqueó mediante el método de Fieser. Tras 30 min la mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío para proporcionar un sólido blanco bruto. A una solución de este sólido en 5 mL de CH₂Cl₂ se le añadió ácido trifluoroacético (1,1 mL, 14,0 mmol) seguido de trietilsilano (0,4 mL, 2,8 mmol). Tras 30 min. Se añadieron 50 mL de K₂CO₃ al 10% y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (95:5 CH₂Cl₂) dio lugar a 5-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-bencil]-pirimidin-2,4-diamina (0,066 g, 58%) como una espuma blanca; punto de fusión (sal de HCl) 227,1-227-4 °C.

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 1 descrito anteriormente, pero reemplazando el 2-bromo-1-fenilpropano en el paso 1 con 2-bromopropano u otros bromuros de alquilo, y reemplazando el amonio en el paso 8 con varias aminas de alquilo o bencilo, se dio lugar a una variedad de compuestos bajo las mismas condiciones de reacción esenciales. Compuestos adicionales que se preparan utilizando el procedimiento indicado en el Ejemplo 1 se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 2: 5-(5-Bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en el Esquema E.



ESQUEMA E

Paso 1. 2-Bromo-5-isopropil-fenol

5 Una solución de 3-isopropilo fenol (4,975 g, 36,5 mmol) en 37 mL de CCl₄, se enfrió hasta -20 °C. Se disolvió bromo (1,9 mL, 38,4 mmol) en 5,0 mL de CCl₄, y se añadió gota a gota a una tasa tal que la temperatura interna se mantuviera por debajo de -10 °C. La mezcla se dejó calentar hasta TA. Tras 12 horas, la mezcla se recogió en 100 mL de CH₂Cl₂, se lavó con H₂O y luego con salmuera. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 8,663 g de una mezcla 1:1 de 2-bromo-5-isopropil-fenol y 4-bromo-5-isopropilfenol como un aceite oscuro. Estos dos isómeros fueron inseparables y se utilizaron juntos en el

10 paso 2 a continuación.

Paso 2. 1-Bromo-4-isopropil-2-metoxi-benceno

15 A una mezcla de 2-bromo-5-isopropil-fenol y 4-bromo-5-isopropilfenol del paso 1 (8,663 g, 40,3 mmol), se le añadió K₂CO₃ (16,710 g, 120,9 mmol) en 50 mL de DMF y yodometano (3,0 mL, 48,3 mmol) con agitación mecánica. La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 4 horas. Tras enfriarse hasta TA se le añadieron 300 mL de H₂O y la solución se extrajo con éter de dietilo (Et₂O), se lavó con H₂O y se lavó con salmuera. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-bromo-4-isopropil-2-metoxi-benceno y 1-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benceno (6,621 g, 72%) como una mezcla 1:1 inseparable en forma de un aceite

20 amarillo pálido. Esta mezcla de regioisómeros se utilizó directamente en el paso 3 a continuación.

Paso 3. 5-Bromo-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído

25 A una solución de 1-bromo-4-isopropil-2-metoxi-benceno y 1-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benceno del paso 2 (6,621 g, 28,9 mmol) en 100 mL de 1,2-dicloroetano se le añadió TiCl₄ (6,3 mL, 57,8 mmol) a 0 °C. Tras 10 min., se le añadió diclorometoximetano (Cl₂CHOMe) (2,6 mL, 28,9 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo. Tras 3 horas, la mezcla se enfrió, se vertió sobre hielo y se acidificó con 50 mL de HCl 2 M. La suspensión resultante se extrajo con CH₂Cl₂, y se lavó con salmuera. Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite verde oscuro. La purificación a través de una cromatografía rápida (96:4 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído y 5-bromo-4-isopropil-2-metoxi-benzaldehído (2,876 g, 39%, 6,621 g, 72%) como una mezcla 1:1 de isómeros inseparables en forma de un aceite

30 anaranjado, que se utilizó directamente en el paso 4.

Paso 4. 5-Bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenol

35 A una solución de 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído y 5-bromo-4-isopropil-2-metoxibenzaldehído del paso 3 (2,87 g, 11,2 mmol) en 25 mL de CH₂Cl₂ se le añadió mCPBA (2,31 g, 13,4 mmol). Tras 16 horas, la mezcla se recogió en 150 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ sat., y luego con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite que se recogió en 50 mL de MeOH y 30 mL de NaOH 4 M. Tras 2 horas, la mezcla se evaporó, se diluyó con agua y se acidificó hasta pH = 1 con HCl concentrado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL) y se lavó con 100 mL de salmuera. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron para proporcionar una mezcla de 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenol y 2-bromo-5-isopropil-4-metoxi-fenol como un residuo anaranjado. Estos regioisómeros se separaron mediante cromatografía rápida (gradiente: hexano, 7:3, 1:1 hexano/ -CH₂Cl₂) para conseguir 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenol (0,929, 34%) como un aceite amarillo que se utilizó en el siguiente

45 paso, y 2-bromo-5-isopropil-4-metoxi-fenol (0,404 g, 15%) como un sólido amarillo.

Paso 5. (5-Bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo

50 A una mezcla de 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenol del paso 4 (0,831 g, 3,4 mmol) y K₂CO₃ (0,562 g, 4,1 mmol) en 17 mL de dimetilformamida (DMF) se le añadió yodoacetonitrilo (0,594 g, 3,6 mmol). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante 30 min. y luego se dejó enfriar hasta TA. Tras enfriarse hasta TA, la mezcla se recogió en 50 mL de H₂O y se extrajo con 1:1 tolueno/ acetato de etilo, se lavó con H₂O y luego con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido bruto. La

55 purificación a través de una cromatografía rápida (1:1 hexano/ CH₂Cl₂) dio lugar a (5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (0,611 g, 63%) como un sólido blanco.

Paso 6. 2-(5-Bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo

60 Se lavó hidruro sódico (0,122 g, 5,0 mmol, 60% p/p) con hexanos secos y se evaporaron bajo una corriente de nitrógeno. Se le añadieron 10 mL de THF y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió (5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (0,577 g, 2,03 mmol) en porciones. Tras 30 min. se le añadió formato de etilo (4,9 mL, 60,9 mmol) y la solución se calentó hasta 80 °C. Tras 4,5 horas, la mezcla se enfrió y se le añadieron 5,0 mL de yodometano en una porción. Tras 16 horas, la solución se bloqueó con H₂O, se concentró al vacío, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H₂O y luego se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (9:1 hexano/

65 Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (9:1 hexano/

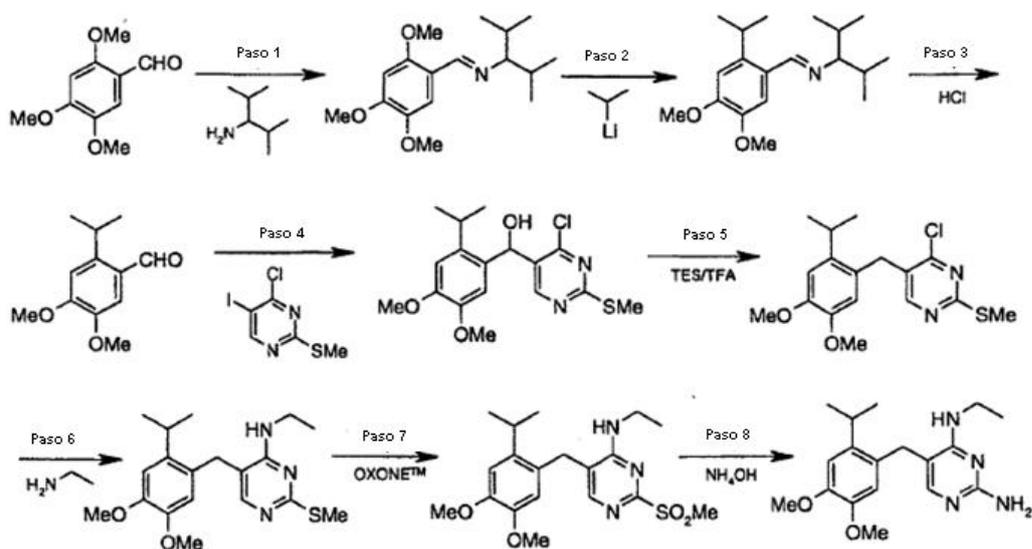
acetato de etilo) dio lugar a 2-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (0,319 g, 48%) como un sólido blanco.

Paso 7. 5-(5-Bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

A una solución de 2-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (0,282 g, 0,9 mmol) y carbonato de guanidina (0,078 g, 0,4 mmol) en 10,0 mL de sulfóxido de dimetilo (DMSO) se le añadió metóxido sódico (1,0 mL, 1,0 M en MeOH). La mezcla se calentó hasta 120 °C. El metanol se recogió a través de un condensador de corto recorrido. Tras 3 h la mezcla se enfrió y se concentró al vacío para proporcionar un aceite bruto. La purificación a través de una cromatografía rápida (95:5 CH₂Cl₂/ MeOH) dio lugar a 17 (0,246 g, 77%) como un sólido rosa; Espectr. masas M+H = 352. El procedimiento anterior puede utilizarse con varios fenoles diferentes en el paso 1 y/o guanidinas sustituidas en el paso 7 bajo las mismas condiciones de reacción esenciales para producir compuestos adicionales. Los compuestos adicionales obtenidos de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 2 se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 3: N4-Etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema F.



ESQUEMA F

Paso 1. (1-Isopropil-2-metil-propil)-(2,4,5-trimetoxi-benciliden)-amina

A una solución de 2,4,5-trimetoxibenzaldehído (20,10 g, 102,4 mmol) en 200 mL de tolueno se le añadió 2,4-dimetilpentil-3-amina y ácido p-toluenosulfónico (0,1 g). La mezcla se calentó hasta reflujo. El H₂O generada se eliminó con una trampa Dean-Stark. Tras 3 h, la solución se enfrió, se lavó con 50 mL de NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La solución se concentró al vacío para proporcionar un jarabe amarillo. La purificación a través de destilación Kugel-Rhor (80 °C, 200 mTorr) dio lugar a (1-isopropil-2-metil-propil)-(2,4,5-trimetoxi-benciliden)-amina (28,70 g, 96%) como un sólido amarillo pálido.

Paso 2. (2-Isopropil-4,5-dimetoxi-benciliden)-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina

A una solución de (1-isopropil-2-metil-propil)-(2,4,5-trimetoxi-benciliden)-amina (1,024 g, 3,5 mmol) en 35 ml de THF a -78 °C se le añadió isopropil-litio (6,0 mL, 0,7 M en pentano) gota a gota a lo largo de 5 min. La solución se dejó en agitación 30 min. a -78 °C. Tras calentar hasta TA a lo largo de 45 min. la mezcla se bloqueó mediante la adición de 5 mL de NH₄Cl al 10% y se concentró al vacío. Se le añadieron 100 mL de H₂O y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H₂O y luego con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (2-isopropil-4,5-dimetoxi-benciliden)-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina como un aceite amarillo.

Paso 3. 2-Isopropil-4,5-dimetoxi-benzaldehído

Se disolvió (2-isopropil-4,5-dimetoxi-benciliden)-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina en 30 ml de THF. Se le añadió HCl (4,1 mL, 4 M) y la mezcla se calentó hasta reflujo. Tras 3 horas, la mezcla se enfrió y se concentró al vacío. Se le

añadieron 100 mL de H₂O y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H₂O y luego con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite anaranjado. La purificación a través de una cromatografía rápida (85:15 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a 2-isopropil-4,5-dimetoxibenzaldehído (0,331 g, 43%) como un aceite claro.

5 Paso 4. (4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-metanol

10 La 4-cloro-5-yodo-2-metilsulfanil-pirimidina utilizada en este paso se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull., 34 1986, pág. 2719. A una solución de 4-cloro-5-yodo-2-metilsulfanilpirimidina (1,10 g, 3,9 mmol) en 20 mL de THF a -40 °C se le añadió bromuro de isopropilo magnesio (2,3 mL, 2 M en THF) a lo largo de 5 min. Tras 30 min., se le añadió 2-isopropil-4,5-dimetoxi-benzaldehído del paso 3 (1,04 g, 4,6 mmol) y la solución se calentó hasta TA. La mezcla se bloqueó mediante la adición de salmuera, y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (acetato de etilo) dio lugar a (4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-metanol (1,168 g, 82%) como un sólido ligeramente amarillo.

15 Paso 5. 4-cloro-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidina

20 A una solución de (4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetoxifenil)-metanol (6,5 g, 17,6 mmol) en 200 mL de CH₂Cl₂ se le añadió trietilsilano (28,0 mL, 176 mmol) y ácido trifluoroacético (TFA) (70 mL, 881 mmol). Tras 2 horas, la solución se concentró al vacío, se le añadió K₂CO₃ al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (4:1 hexanos/ acetato de etilo) dio lugar a 4-cloro-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidina (5,60 g, 91%) como un aceite claro.

25 Paso 6. Etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina

30 A un recipiente presurizado de vidrio que contenía 4-cloro-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metilsulfanilpirimidina (0,212 g, 0,6 mmol) se le añadieron 5,0 mL de etilamina a través de un condensador de dedo frío. El recipiente se tapó y se calentó hasta 50 °C. Tras 16 horas, la solución se enfrió hasta TA, se evaporó y se recogió en H₂O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H₂O y luego se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (4:1 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina (0,136 g, 63%) como un sólido blanco.

35 Paso 7. Etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metanosulfonil-pirimidin-4-il]-amina

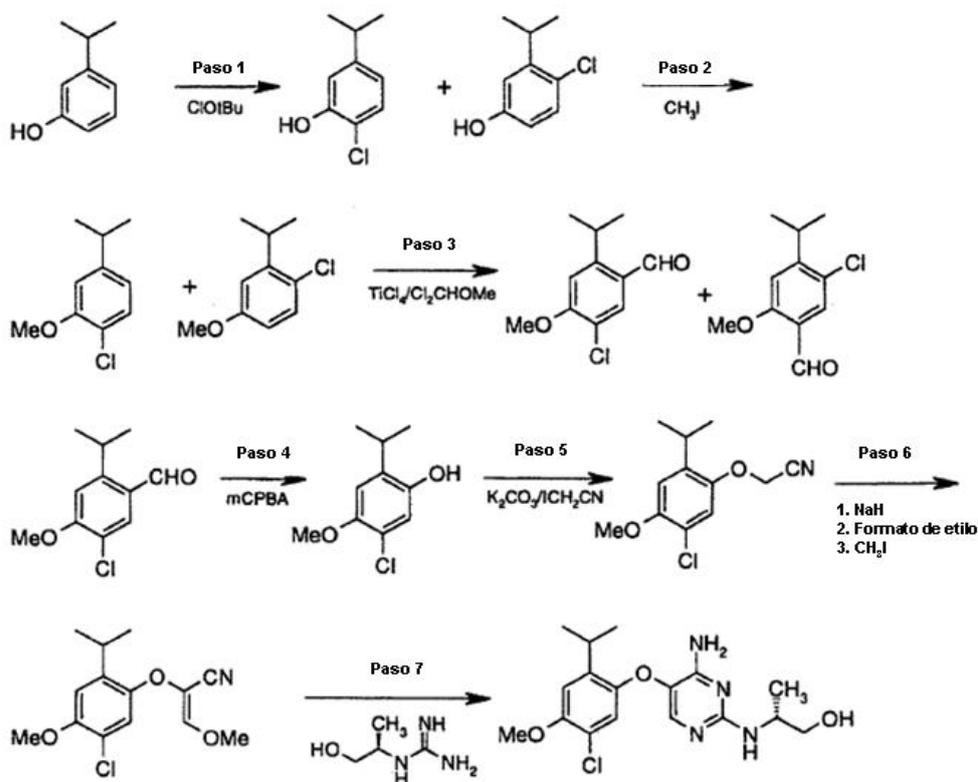
40 A una solución de etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina (0,129 g, 0,4 mmol) en 20 mL de H₂O/THF 1:1 se le añadió OXONE (0,461 g, 0,8 mmol) en 4,0 mL de H₂O. Tras 2 horas, se le añadieron 50 mL de H₂O y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H₂O y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metanosulfonil-pirimidin-4-il]-amina (0,131 g, 92%) como una espuma blanca.

45 Paso 8. N⁴-Etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina

50 A la etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metanosulfonil-pirimidin-4-il]-amina (0,078g, 0,2 mmol) en un vial de reactor microondas se le añadieron 2,0 mL de dimetoxietano y 0,5 mL de NH₄OH concentrado. El vial se tapó y se situó en un reactor microondas. La temperatura interna se aumentó hasta 145 °C. Tras 2 horas, se le añadió una porción adicional de 0,4 mL de NH₄OH concentrado y la mezcla se calentó 2 horas adicionales. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (96:4 CH₂Cl₂/ MeOH) dio lugar a N⁴-etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina (0,031 g, 47%) como un sólido amarillo pálido; Espec. masas M+H = 329. La utilización de diferentes reactivos de alquil-litio en el paso 1 y/o diferentes aminas sustituidas en los pasos 6 y 8 del procedimiento anterior, se dio lugar a compuestos adicionales bajo las mismas condiciones de reacción o muy similares. Los compuestos adicionales obtenidos mediante el procedimiento del Ejemplo 3 se muestran en la Tabla 1.

60 Ejemplo 4: 2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema G.



ESQUEMA G

Paso 1. 2-cloro-5-isopropil-fenol

5 Una solución de 3-isopropilo fenol (10,0 g, 73,4 mmol) en 350 mL 9:1 benceno/ CHCl_3 se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió hipoclorato de terc-butilo (8,77 g, 80,8 mmol) gota a gota a lo largo de 5 min. y la mezcla se dejó calentar hasta TA. Tras 16 h, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un aceite bruto. La purificación a través de una cromatografía rápida dio lugar a 2-cloro-5-isopropil-fenol y 4-cloro-3-isopropil-fenol (6,540 g, 52%) como una mezcla inseparable 7:3 de isómeros en forma de un aceite amarillo pálido. Los regioisómeros combinados se utilizaron juntos en los siguientes pasos.

Paso 2. 1-cloro-4-isopropil-2-metoxi-benceno

15 A una solución de 2-cloro-5-isopropil-fenol y 4-cloro-3-isopropil-fenol del paso 1 (8,694 g, 47,1 mmol) en 50 mL de DMF se le añadió K_2CO_3 . Se le añadió yodometano (3,5 mL, 56,5 mmol) y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Tras 4 horas se le añadió H_2O . La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H_2O y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-cloro-4-isopropil-2-metoxi-benceno y 1-cloro-2-isopropil-4-metoxibenceno (9,289 g) como una mezcla inseparable 7:3 en forma de un aceite amarillo pálido, que se utilizó directamente en los siguientes pasos.

Paso 3. 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído

25 Utilizando el procedimiento del paso 3 del Ejemplo 2, el 1-cloro-4-isopropil-2-metoxi-benceno y 1-cloro-2-isopropil-4-metoxi-benceno (3,715 g, 20,1 mmol) combinados se trataron con TiCl_4 seguido de Cl_2CHOMe para proporcionar una mezcla de 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído y 5-cloro-4-isopropil-2-metoxi-benzaldehído como un aceite amarillo. Estos regioisómeros se separaron mediante cromatografía rápida (gradiente: hexano, 7:3, 1:1 hexano/ CH_2Cl_2) para conseguir 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído (1,269 g, 30%) como un sólido amarillo pálido.

Paso 4. 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenol

30 Utilizando el procedimiento del paso 4 del Ejemplo 2 descrito anteriormente, el 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído (3,203 g, 15,1 mmol) dio lugar a 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenol (1,768 g, 58%) como un aceite claro.

35 Paso 5. (5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo

A una solución de 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenol (10,36 g, 51,6 mmol) en 40 mL de DMF se le añadió K_2CO_3 (8,55 g, 62,0 mmol) y la mezcla se calentó hasta 65 °C. Tras 15 min. se le añadió yodoacetnitrilo (9,05 g, 54,2 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió, se vertió en una mezcla de hielo/ H_2O y se extrajo con 1:1 tolueno/ hexano. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó haciéndolo pasar a través de un pequeño tapón de gel de sílice para conseguir (5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetnitrilo (11,97 g, 97%) como un sólido blanco.

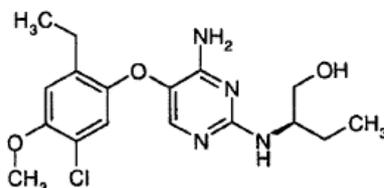
Paso 6. 2-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo

A una solución de (5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetnitrilo (1,44 g, 6,0 mmol) y formato de etilo (2,2 g, 29,2 mmol) en 7 mL de 1,2-dimetoxietano at 5 °C se le añadió NaH al 95% (0,15 g, 6,0 mmol) en una porción. La mezcla se calentó hasta TA. Tras 1 hora, se le añadió NaH al 95% (0,15 g, 6,0 mmol) en una porción. Tras 1 hora, se le añadieron 10 mL de yodometano y la mezcla se dejó en agitación durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío, se le añadió HCl 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (85:15 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a 2-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (1,41 g, 84%) como un sólido blanco.

Paso 7. 2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol

A una solución de 2-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (0,20 g, 0,7 mmol) en 1 mL de DMSO se le añadió N-(2-(R)-hidroxi-1-metil-etil)-guanidina de la Preparación 1 (0,10 g, 0,8 mmol). La solución se calentó hasta 120 °C. Tras 45 min. la solución se enfrió, se recogió en H_2O , y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se secó sobre $NaSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (95:5 CH_2Cl_2 / MeOH) dio lugar a 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol (0,128 g, 50 %) como un sólido; Espec. masas M+H = 366.

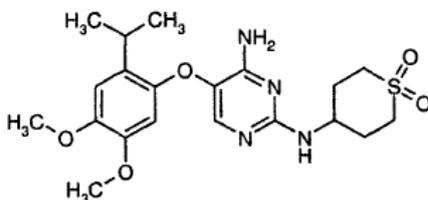
Ejemplo 5: 2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-etil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il-amino]-butan-1-ol



A una solución de N-(2-(R)-hidroxi-1-metil-etil)-guanidina de la Preparación 1 (0,15 g, 1,1 mmol) en 1 mL de DMSO seco se le añadió 2-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (0,23 g, 0,9 mmol) del paso 6 del Ejemplo 4. La mezcla se calentó a 120 °C durante 3,0 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se le añadieron 20 mL de agua y se extrajo con EtOAc (2 X 50 mL). La solución orgánica combinada luego se lavó con agua (3 X 50 mL), y luego con salmuera. La solución se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El compuesto se purificó cromatografía en columna con gel de sílice utilizando MeOH al 2%/ DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto. Este producto se resuspendió en 2 mL de éter, y se le añadieron 0,6 mL de HCl 1M/ éter (1,5 eq.). 30 min después, el sólido se filtró y se lavó con éter para proporcionar 160 mg de 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol como una sal de clorhidrato: Espec. masas M+H = 367; PF: 111,4-116,9 °C.

El procedimiento anterior se utilizó con varios fenoles diferentes y aminoguanidinas bajo las mismas condiciones de reacción esencialmente para producir compuestos adicionales, que se muestran en la Tabla 1.

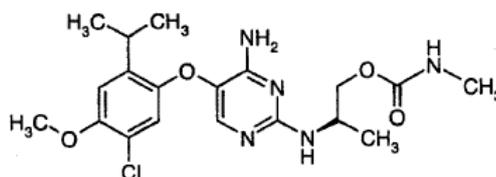
Ejemplo 6: N^2 -(1,1-Dioxo-hexahidro-1 λ^6 -tiopiran-4-il)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



Se preparó 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N²-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 5, utilizando 2-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-3-metoxiacrilonitrilo (preparado utilizando el procedimiento del Ejemplo 4) junto con N-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-guanidina de la Preparación 1.

- 5 A una mezcla de 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N²-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina (0,19 g, 0,46 mmol) en 25 mL de metanol y 25 mL de agua se le añadió OXONE (1,73 g, 1,4 mmol). Esta mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 X 50 mL). La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄. La solución se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre una placa preparativa de TLC (20 x 40 cm) eluyendo con EtOAc. El producto recuperado se agitó con 1,5 eq. de HCl 1 M/ éter para conseguir 25 mg de N²-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina sal de HCl) : EM (M+H): 441, PF: 255,1-257,8 °C.

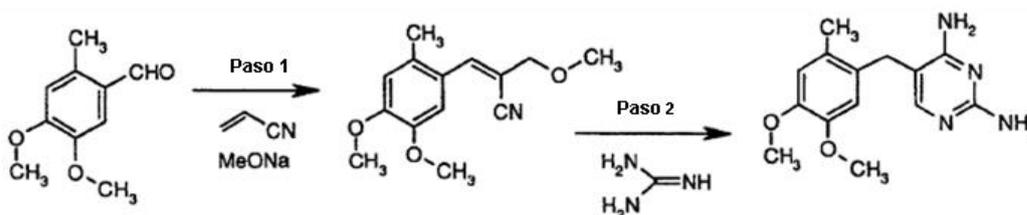
Ejemplo 7: Metilcarbamato de 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propilo



- 15 Se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (0,97 g, 6 mmol) a una solución de 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol del Ejemplo 4 (0,22 g, 0,6 mmol) en 20 mL de THF a TA. La mezcla se agitó durante 2 horas y se le añadió metilamina (3 mL, 2 M/ THF, 0,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (75 mL), y se extrajo con EtOAc (2 X 75 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. La solución se filtró y se concentró. El residuo se purificó en dos placas preparativas de TLC (20 X 40 cm) eluyendo con MeOH al 5%/ DCM dando lugar a 143 mg de metil-carbamato de 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propilo. EM (M+H): 424, PF: 63,5-69,4 °C.

25 Ejemplo 8: 5-(4,5-Dimetoxi-2-metil-bencil)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema H.



30 ESQUEMA H

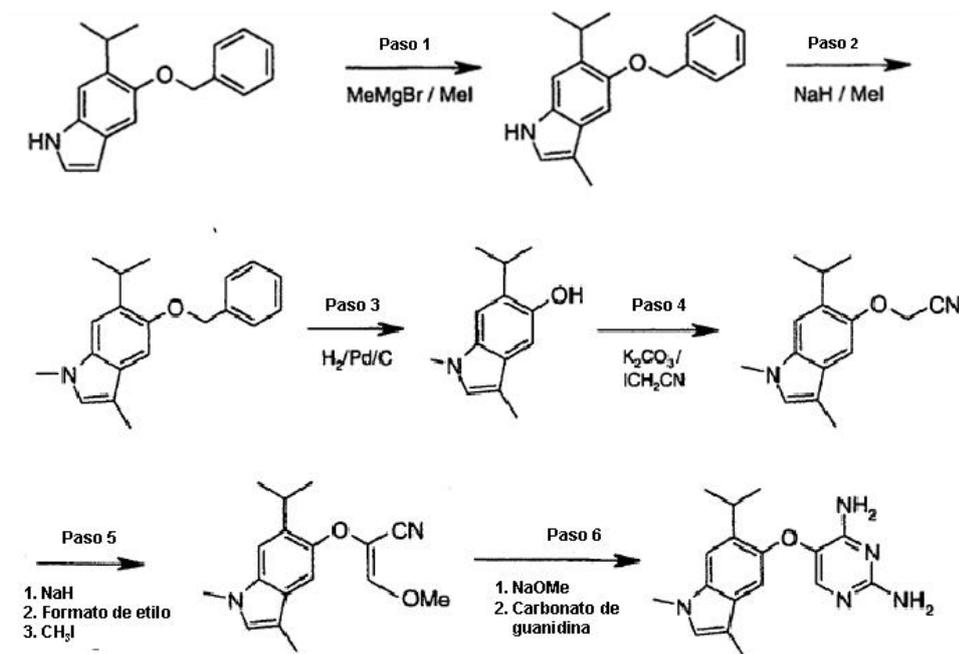
- 35 Este Ejemplo sigue el procedimiento descrito por Manchand et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 3531-3535. Brevemente, en el paso 1, se disolvieron 4,5-dimetoxi-2-metil-benzaldehído y metóxido sódico en metanol frío y se agitó bajo nitrógeno a TA durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta -15 °C, y se recogió 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-2-metoximetil-acrilonitrilo bruto como filtrado.

40 En el paso 2, se disolvieron 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-2-metoximetil-acrilonitrilo y metóxido sódico en DMSO seco y se agitó durante 3,5 horas a 85 °C bajo nitrógeno. Luego se añadió carbonato de guanidina a la solución en agitación, tras lo cual la temperatura se aumentó hasta 125 °C durante tres horas, durante las cuales se eliminó el metanol a través de una trampa Dean-Stark. La solución se enfrió hasta TA, se diluyó con agua, y el filtrado bruto se recristalizó en DMF para dar lugar a 5-(4,5-dimetoxi-2-metil-bencil)-pirimidin-2,4-diamina como un sólido blanco. PF: 232 °C. Espec. masas (M+H) : 275.

45 Los compuestos adicionales obtenidos mediante el Ejemplo 8 se muestran en la Tabla 1.

Ejemplo 9: 5-(6-Isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

50 El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema I.



ESQUEMA I

5

El 5-benciloxi-6-isopropil-1H-indol utilizado en el paso 1 de este Ejemplo se preparó a partir de 1-{2-[(5-benciloxi)-4-(1-metiletil)-2-nitrofenil] etenil}-pirrolidina de acuerdo con el procedimiento reportado por Leonardi et al., Eur. J. Med. Chem. (1994), 29, 551-559. La metilación del paso 3 a continuación también sigue el procedimiento descrito por Leonardi et al.

10

Paso 1. 5-Benciloxi-6-isopropil-3-metil-1H-indol

La metilación realizada en este paso sigue el procedimiento para la alquilación de indol reportado por Marino et al., J. Am. Chem. Soc. (1992), 114, 5566-5572. Se disolvió 5-benciloxi-6-isopropil-1H-indol (0,855 g, 3,22 mmol) en 20 mL de THF seco, y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo. Se le añadió bromuro de etilo magnesio (4,9 ml, 4,9 mmol en éter) gota a gota a la solución, y luego la solución se agitó durante 4 horas a TA. Luego se añadió yoduro de metilo (1,42 g, 10 mmol), y la agitación se mantuvo durante 18 horas adicionales a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio saturado, se secaron ($MgSO_4$), y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó con cromatografía rápida (acetato de etilo/ hexanos = 1/9) para dar lugar a 325 mg de 5-benciloxi-6-isopropil-3-metil-1H-indol. Espec. masas (M+H) : 280.

15

20

Paso 2. 5-Benciloxi-6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol

25

Se añadieron 5-benciloxi-6-isopropil-3-metil-1H-indol (0,320 g, 1,15 mmol), KOH (0,264 g, 4,7 mmol), cloruro de benciltributilamonio (0,071 g, 0,230 mmol), y yoduro de metilo (0,107 mL, 1,72 mmol) a 3 mL de tolueno. La mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 90 °C, se enfrió hasta TA, se vertió en agua, y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secó ($MgSO_4$), y se evaporaron al vacío para proporcionar un aceite bruto que se purificó con una cromatografía rápida (acetato de etilo/ hexanos = 1/9); rendimiento de 270 mg de 5-benciloxi-6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol.

30

Paso 3. 6-Isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ol

35

Se añadieron 5-benciloxi-6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol (0,270 g, 1,30 mmol) y Pd/C al 10% (0,150 g) a 10 mL de metanol, y la mezcla se hidrogenó en un instrumento Parr durante 1,5 horas a 55 psi, a TA. El catalizador se eliminó mediante filtración y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó con una cromatografía rápida (acetato de etilo al 5% en hexanos) para dar lugar a 210 mg de 6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ol.

40

Paso 4. (6-Isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-acetonitrilo

Se preparó (6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-acetonitrilo a partir de 6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ol mediante un tratamiento con yodoacetonitrilo utilizando el procedimiento del paso 5 del Ejemplo 2 anterior.

Paso 5. 2-(6-Isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxil-4-metoxi-but-2-enonitrilo)

Se preparó 2-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-4-metoxi-but-2-enonitrilo a partir de (6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-acetonitrilo mediante un tratamiento con hidruro sódico y yoduro de metilo utilizando el procedimiento del paso 6 del Ejemplo 2 anterior.

5

Paso 6. 5-(6-Isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

10

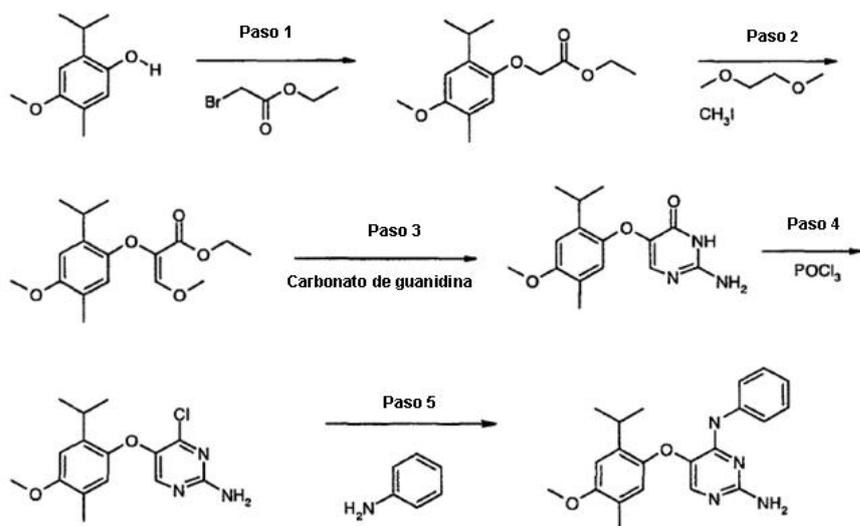
5-(6-Isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina se preparó a partir de 2-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-4-metoxi-but-2-enonitrilo mediante un tratamiento con carbonato de guanidina y metóxido sódico utilizando el procedimiento del paso 7 del Ejemplo 2 anterior. Este material se disolvió en 2,5 ml de etanol absoluto y se le añadieron 820 mL de HCl 1 N en éter de dietilo con agitación. Se le añadió éter de dietilo lentamente hasta que se formaron pequeños cristales, y luego la solución se situó en un congelador a -10 °C durante 18 horas. El sólido que se había formado se recogió mediante filtración, se lavó con éter de dietilo, y se secó bajo vacío a 45 °C para proporcionar 171 mg de la sal de clorhidrato, PF: 185,1 °C. También se preparó 5-(6-isopropil-1-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina utilizando el procedimiento anterior, pero omitiendo la 3-metilación del paso 1. EM (M+H): 298.

15

Ejemplo 10: 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-N4-fenil-pirimidin-2,4-diamina

20

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema J.



ESQUEMA J

25 Paso 1. (2-Isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxil)-acetato de etilo

30

A una solución de 2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenol (3,933 g, 21,8 mmol) en acetona (100 ml) se le añadió carbonato potásico (20 g, 145 mmol) y bromoacetato de etilo (5 ml, 45,1 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la eliminación de agente de secado, la solución orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno del 10% al 15% en hexano) para dar lugar a (2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-acetato de etilo como un sólido blanco (4,78 g, 82%).

35 Paso 2. 2-(2-Isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3-metoxi-acrilato de etilo

40

A una solución de (2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-acetato de etilo (4,42 g, 16,6 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (60 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 3,5 g, 87,5 mmol) a TA. Tras 5 min. de agitación, se le añadió formato de etilo (40 ml, 495 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 7 horas. Tras enfriarse hasta TA, se le añadió yodometano y se mantuvo la agitación durante toda la noche. El solvente se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la eliminación del agente de secado, la solución orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo del 10% al 30% en hexano) para dar lugar a 2-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3-metoxi-acrilato de etilo como un aceite amarillo pálido (1,19 g, 23%).

45

Paso 3. 2-Amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3H-pirimidin-4-ona

A una solución de NaOMe [preparada a partir de sodio (0,05 g, 2,17 mmol) en metanol anhidro (5 ml)], se le añadió carbonato de guanidina. Tras 5 min., se le añadió una solución de 2-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3-metoxiacrilato de etilo (0,22 g, 0,713 mmol) en DMSO anhidro (10 ml). La mezcla se calentó a 120 °C durante 3 horas, se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la eliminación del agente de secado, la solución orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (metanol al 5% en cloruro de metileno/ NH₄OH concentrado al 0,1%) para dar lugar a 2-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3H-pirimidin-4-ona como un sólido amarillo pálido (0,045 g, 22%). EM M+H=290.

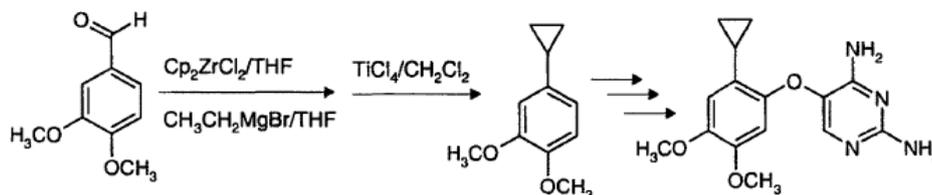
Paso 4. 4-cloro-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamina

Una mezcla de 2-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3H-pirimidin-4-ona en oxiclورو de fósforo (5 ml) se calentó a 110 °C durante 40 min. y se agitó a TA durante toda la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y se le añadió agua helada. La solución acuosa se basificó con carbonato potásico a pH 9, y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la eliminación del agente de secado, la solución orgánica se concentró bajo presión reducida para dar lugar a 4-cloro-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamina como un sólido amarillo (0,043 g, 88%). EM M+H = 308.

Paso 5. 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-N⁴-fenil-pirimidin-2,4-diamina

Una suspensión de 4-cloro-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamina (0,043 g, 0,14 mmol) en anilina (4 ml) se situó en un tubo sellado y se calentó a 100 °C durante toda la noche. Se le añadió cloruro de metileno y se eliminó el sólido insoluble mediante filtración a través de celite. El filtrado combinado de cloruro de metileno se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras la eliminación del agente de secado, la fase orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (metanol al 2% en cloruro de metileno) para dar lugar a un residuo amarillo oleoso, que se purificó posteriormente con TLC y HPLC preparativos (acetónitrilo del 5 al 100% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%) para dar lugar a 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-N⁴-fenil-pirimidin-2,4-diamina, M+H: 365.

Ejemplo 11: 5-(2-Ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



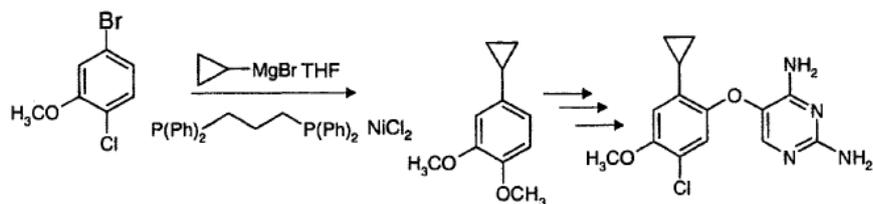
Paso 1. 4-Ciclopropil-1,2-dimetoxi-benceno

A una solución de dicloruro de zirconoceno (1,76 g, 6,02 mmol) en THF seco (25 ml), se le añadió lentamente bromuro de etilmagnesio (12 ml, 1 M en THF, 12 mmol) a -78 °C. La solución verde se agitó durante 15 min. a -78 °C y luego se calentó hasta 2 °C hasta que el color de la reacción se volvió rojo (15 min.). Se le añadió una solución de 3,4-dimetoxi-benzaldehído (1,00 g, 6,02 mmol) en THF seco (20 ml) y la reacción se dejó calentar hasta TA a lo largo de 1,5 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y se le añadió DCM (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se le añadió cloruro de titanio (IV) (6 ml, 1 M en diclorometano, 6 mmol). La reacción se dejó calentar hasta TA a lo largo de 30 min., y se bloqueó con una solución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se filtró a través de celite y se repartió entre DCM y agua. El DCM combinado se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, bicarbonato sódico saturado acuoso y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: acetato de etilo de 8% al 30% en hexano) para dar lugar a 4-ciclopropil-1,2-dimetoxi-benceno como un residuo amarillo oleoso (0,2 g, 19%). Ref: Vincent Gandon et al. Eur. J. Org. Chem. 2000, 3713.

Paso 2. 5-(2-Ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

Se preparó 5-(2-ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina a partir de 4-ciclopropil-1,2-dimetoxi-benceno siguiendo el procedimiento del paso 1 y los pasos 3-7 del Ejemplo 2 anterior.

Ejemplo 12: 5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



Paso 1. 1-cloro-4-ciclopropil-2-metoxi-benceno

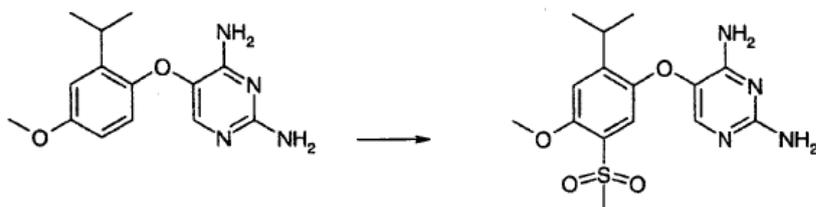
5 A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-metoxi-benceno (1,45 g, 6,55 mmol) en THF seco (10 ml), se le añadió {1,3-bis (difenilfosfino)-propano} dicloroníquel (II) y bromuro de ciclopropilmagnesio (46 ml, 0,5 M en THF, 23 mmol) a TA. La solución se agitó a TA durante 2 horas, y luego se calentó a 65 °C durante 48 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 20 mL), y luego la mezcla se enfrió hasta TA y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 2% en hexano) para dar lugar a 1-cloro-4-ciclopropil-2-metoxibenceno como un residuo amarillo oleoso (0,81 g, 67%).

Paso 2. 5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

15 Se preparó 5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina a partir de 4-ciclopropil-1,2-dimetoxi-benceno siguiendo el procedimiento del paso 1 y los pasos 3-7 del Ejemplo 2 anterior.

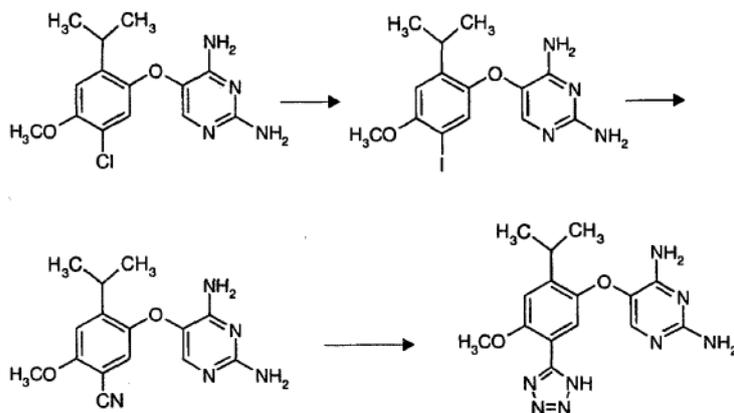
Ejemplo 13: 5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

20



25 A una mezcla de 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,32 g, 1,17 mmol), preparada de acuerdo con el Ejemplo 2, y anhídrido metanosulfónico (0,81 g, 4,67 mmol) se le añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,45 g, 3,00 mmol), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se basificó con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo en DCM, que se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en gel de sílice (CH₃OH al 3% en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0,1%) dio lugar a 5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina como un sólido blanco (0,248 g, 90%; 0,107 g), EM (M+H): 353.

30 Ejemplo 14: 5-[5-(2,3-Dihidro-1H-tetrazol-5-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina



Paso 1 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

35

A una solución de 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,40 g, 1,44 mmol) en ácido acético glacial (4 ml) a TA se le añadió una solución de monoclóruo de yodo (0,28 g, 1,76 mmol) en ácido acético glacial (4 ml). También se añadió agua (6 ml), y la reacción se agitó durante 16 horas, tras lo cual se le añadió otra porción de monoclóruo de yodo (0,4 g, 2,47 mmol) en ácido acético glacial (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante otra hora adicional a TA. La mezcla ácida se basificó con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo en DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida (CH_3OH al 5% en CH_2Cl_2 con NaOH al 0,1%) para proporcionar 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina como un sólido coloreado beige (0,536 g, 92%). M+H: 400.

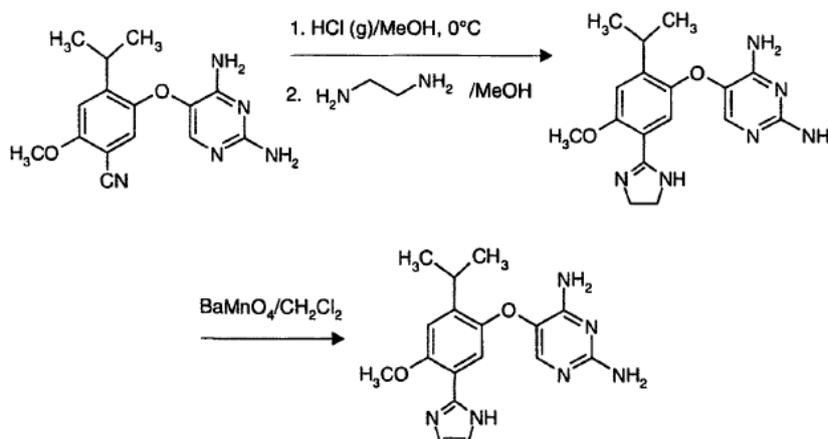
10 Paso 2. 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo

Una mezcla de 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,37g, 0,925 mmol) y CuCN (0,12 g, 1,39 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 120°C durante 3 horas. Se le añadió agua (100 ml), y el precipitado se recogió. El residuo se trituró con DCM metanólico (CH_3OH al 10% en CH_2Cl_2 con NH_4OH al 0,1%) para liberar el producto de su complejo con cobre y se filtró. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía rápida (CH_3OH al 3% en CH_2Cl_2 con NH_4OH al 0,1%) para proporcionar 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxibenzonitrilo como un sólido blanco (0,12 g, 44%). M+H: 300.

20 Paso 3. 5-[5-(2,3-Dihidro-1H-tetrazol-5-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina

A una solución caliente de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (0,2 g, 0,67 mmol) en xileno (15 ml) a 120°C se le añadió azidotributilestaño (1,10 g, 0,67 mmol), y la mezcla de reacción se calentó durante dos horas. Se le añadió otra porción de azidotributilestaño (1,10 g, 3,34 mmol), y la mezcla se calentó durante otras cinco horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se burbujeó con gas HCl durante cinco min. El sólido formado se recogió mediante filtración y se lavó con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). La purificación del sólido mediante HPLC preparativo (CH_3CN al 15-95% en agua, gradiente de 10 minutos) dio lugar a 5-[5-(2,3-dihidro-1H-tetrazol-5-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina sal de HCl , como un sólido blanco (62 mg, 25%). M+H: 343.

30 Ejemplo 15: 5-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina



35 Paso 1. 5-[5-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina

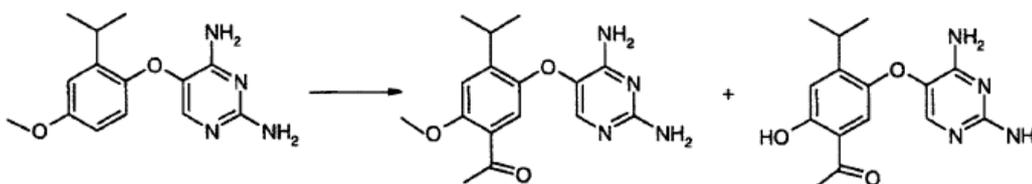
A una suspensión enfriada (0°C) de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (0,138 g, 0,461 mmol) en metanol seco (15 ml) se burbujeó con HCl gas durante 10 min. y se refrigeró durante toda la noche. El solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo que se redisolvió en metanol seco (10 ml). Se le añadió etilendiamina (0,034 ml, 0,509 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 20 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: metanol del 7-50% en cloruro de metileno/ NH_4OH 0,1% concentrado) para dar lugar a 5-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina que se cristalizó a partir de metanol/ acetato de etilo/ éter como un sólido blanco (0,053g, 33%).

45 Paso 2. 5-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina

A una solución de 5-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina (0,033 g, 0,096 mmol) en cloruro de metileno seco (25 ml) se le añadió manganato de bario (0,4 g, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche, tras lo cual se le añadió más manganato de bario (0,1 g), y la mezcla se sometió a reflujo durante otras 6 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó con TLC preparativa (metanol al 8% en cloruro de metileno/

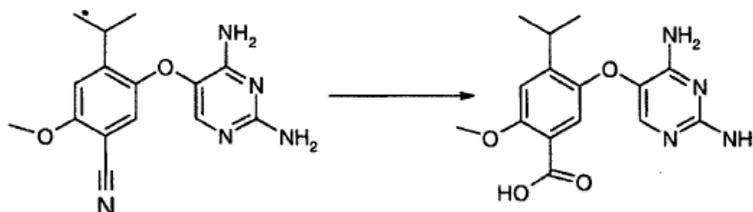
hidróxido de amonio concentrado al 0,1%) para dar lugar a 5-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina como un sólido amarillo pálido (0,026 g, 41%).

5 Ejemplo 16: 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona y 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-hidroxi-4-isopropil-fenil]-etanona



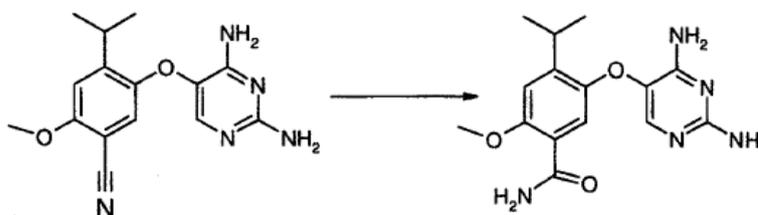
10 Se le añadió 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina en dicloroetano anhidro (20 mL) a ácido trifluoroacético (0,06 mL, 0,77 mmol), cloruro de acetilo (0,31 mL, 4,37 mmol), y tricloruro de aluminio (583 mg, 4,37 mmol). Tras agitar durante 22 horas a TA, se le añadió agua (1,2 mL) a la reacción a 0 °C. La mezcla se secó utilizando sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Se le añadió hidróxido sódico acuoso (0,2 M, 10 mL) al residuo y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. Tras enfriarse, la reacción se extrajo con DCM. La capa de DCM se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro, se concentró y se purificó con una cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 96/4/0,1 DCM/ metanol/ hidróxido de amonio para dar lugar a 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona (72 mg, 31%) como un sólido blanquecino, EM (M+H) = 317. También se recuperó 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-hidroxi-4-isopropil-fenil]-etanona (43 mg, 20%) como un sólido amarillo pálido, EM (M+H) = 303.

20 Ejemplo 17: Ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzoico



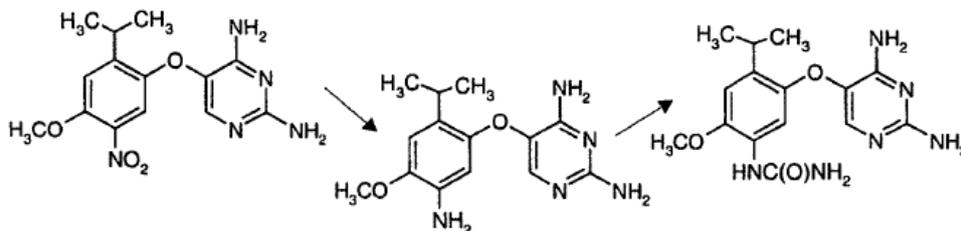
25 A una suspensión de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (50 mg, 0,17 mmol, del Ejemplo 15) en etanol (1 mL) se le añadió hidróxido sódico (174 mg, 4,34 mmol, disuelto en 1 mL de agua). Tras someterlo a reflujo durante toda la noche, la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se le añadió ácido clorhídrico acuoso (3 M) hasta que el pH de la reacción fue de 7. El precipitado sólido blanco se recogió, se lavó con pequeñas cantidades de agua y DCM, y se secó para dar lugar a ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzoico (51 mg, 96%, EM (M+H) = 319), que se convirtió en la sal de clorhidrato.

30 Ejemplo 18: 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida



35 A 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (49 mg, 0,16 mmol, del Ejemplo 15) resuspendido en etanol (1 mL) se le añadió hidróxido sódico (64 mg, 1,60 mmol, disuelto en 1 mL de agua). La reacción se calentó a 110 °C durante 5 horas, se enfrió, y se lavó con DCM (25 mL). La capa de DCM se concentró y purificó mediante placas de TLC preparatoria (92/ 8/ 0,5 DCM/ metanol/ hidróxido de amonio) para dar lugar a 5-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida como un sólido blanco (9 mg, 17%, EM (M+H) = 318), que se convirtió en la sal de clorhidrato.

40 Ejemplo 19: [5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-urea



Paso 1. 5-(5-Amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

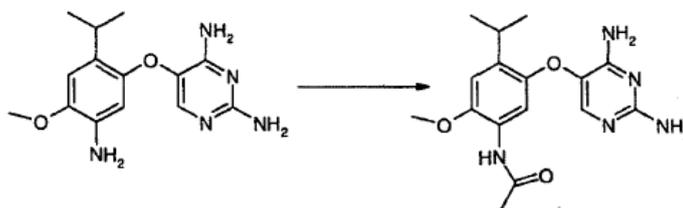
- 5 A 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (2,1 g, 6,58 mmol) resuspendido en etanol (150 mL) en una bomba Parr, se le añadió paladio al 10% sobre carbono (210 mg). Tras la hidrogenación en el hidrogenador Parr durante toda la noche a 35 psi, la reacción se filtró a través de celite. El tapón de celite se lavó con etanol y acetato de etilo y el filtrado se concentró. La purificación con cromatografía en columna de gel de sílice (92/ 8/ 0,1 DCM/ metanol/ hidróxido de amonio) dio lugar a 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina como un sólido anaranjado pálido (468 mg, 25%, (M+H)⁺ = 290), que se convirtió en la sal de clorhidrato.

Paso 2. [5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-urea

- 15 A 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (314 mg, 1,09 mmol) resuspendido en agua (3 mL) se le añadió ácido acético (0,25 mL, 4,34 mmol). Una vez se habían disuelto todos los sólidos, se le añadió cianato sódico (71 mg, 1,09 mmol, disuelto en 1,5 mL de agua) gota a gota. Tras 30 min., la reacción se concentró y purificó con cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 92/ 8/ 0,1 DCM/ metanol/ hidróxido de amonio para dar lugar a [5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-urea como un sólido blanquecino (244 mg, 68%, M+H)⁺ = 333), que se convirtió en la sal de clorhidrato.

20

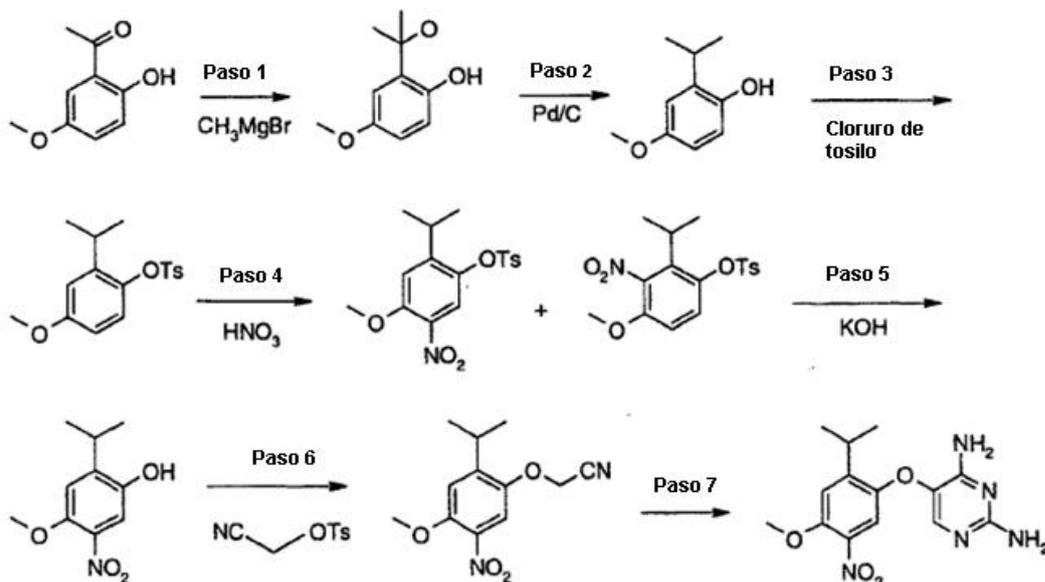
Ejemplo 20: N-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-acetamida



- 25 A 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (100 mg, 0,35 mmol, del Ejemplo 17) disuelta en DCM anhidro (10 mL) se le añadió piridina anhidra (0,03 mL, 0,38 mmol). A esta mezcla de reacción a 0 °C se le añadió cloruro de acetilo (0,03 mL, 0,38 mmol). Tras agitación a TA durante 1 hora, la reacción se concentró y purificó con TLC preparatoria (93/ 7/ 0,5 DCM/ metanol/ hidróxido de amonio) para dar lugar a un sólido blanquecino (74 mg de mezcla de productos bis- y tris-acetilados). A este sólido se le añadió hidróxido sódico acuoso (0,2 M, 2 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora, se enfrió, y se lavó con DCM (10 mL). La capa de DCM se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar lugar a N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-acetamida como un sólido blanco (53 mg, 46%, M+H)⁺ = 332) que se convirtió en una sal de clorhidrato.

- 35 Ejemplo 21: 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema K.



ESQUEMA K

5

Paso 1. 2-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol

A una solución de bromuro de metilmagnesio (221 ml, 665 mmol) en 800 ml de THF a 0 °C se le añadió 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanon (20,21 g, 302 mmol) en porciones a lo largo de 30 min. La mezcla se dejó calentar hasta TA. Tras 16 h, la mezcla se bloqueó mediante la adición lenta de NH₄Cl al 10%, se acidificó cuidadosamente hasta pH = 1 (adición lenta) con HCl concentrada y se extrajo con Et₂O. Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se lavó con salmuera, se dejaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (50,57 g, 100%) como un sólido tostado.

10

15 Paso 2. 2-Isopropil-4-metoxi-fenol

A una solución de 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (50,57 g, 278 mmol) en 550 ml de AcOH se le añadió Pd/C al 10% (como una suspensión en 20 ml de H₂O). Se le añadió formato de amonio (87,52 g, 1388 mmol) en porciones. La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 1 hora, se enfrió y se filtró a través de un tapón de celite. El tapón de celite se lavó con acetato de etilo. El líquido inicial se mezcló con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-isopropil-4-metoxi-fenol (44,74 g, 97%) como un aceite amarillo pálido.

20

25 Paso 3. Tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-fenilo

Una solución de 2-isopropil-4-metoxi-fenol (56,91 g, 342 mmol) y TEA (57,3,0 ml, 411 mmol) en 750 ml de CH₂Cl₂ se enfrió hasta 0 °C. Se le añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (68,54 g, 360 mmol) en 250 ml de CH₂Cl₂ gota a gota a una tasa que mantuvo la temperatura interna < 10 °C. La mezcla se dejó calentar hasta TA. Tras 16 h, se le añadió H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para conseguir un sólido bruto. La recristalización a partir de hexanos dio lugar a tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-fenilo (81,67 g, 74%) como agujas blancas.

25

30

Paso 4. Tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenilo

A una solución de tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-fenilo (19,00 g, 59 mmol) en 118 mL de AcOH se le añadieron 236 ml de HNO₃ fumante a lo largo de 20 min. Tras 16 h, la solución se vertió en una suspensión en agitación rápida de 21 de hielo/ H₂O. Tras 15 min. el precipitado se filtró, se lavó con H₂O y se secó bajo vacío (50 °C) para proporcionar tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenilo (21,27 g, 98%) y tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-3-nitro-fenilo como un sólido amarillo pálido (mezcla inseparable 7:1).

35

40

Paso 5. 2-Isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenol

Una solución de tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenilo y de 2-isopropil-4-metoxi-3-nitro-fenilo (21,20 g, 58 mmol) y 175 mL de KOH 2 M en 350 mL de EtOH se calentó hasta 100 °C. Tras 45 min. la mezcla se

enfrió, se evaporó y se recogió en 11 de agua. La solución se acidificó hasta pH = 1 con HCl 12 M y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía rápida (gradiente: de 95:5 a 4:1 hexano/acetato de etilo) para conseguir 3-amino-2-isopropil-5-nitro-fenol (10,03 g, 81%) como un sólido amarillo y 3-amino-2-isopropil-3-nitro-fenol (1,32 g, 11%) como un aceite amarillo.

Paso 6. (2-Isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo

Una mezcla de 3-amino-2-isopropil-5-nitrofenol (9,94 g, 47 mmol), K₂CO₃ (13,00 g, 94 mmol) y toluenosulfonato de cianometilo (10,93 g, 52 mmol) en 500 mL de DMF se calentó hasta 50 °C. Tras 16 h, la mezcla se enfrió, se vertió en 500 mL de H₂O y se extrajo con tolueno/ acetato de etilo (1:1). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido bruto se recrystalizó a partir de EtOH para conseguir (2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo (8,95 g, 76%) como un sólido cristalino amarillo.

Paso 7. 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

Una mezcla de (2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo (8,785 g, 35,5 mmol) y reactivo de Brederick (14,6 mL, 70,9 mmol) se calentó hasta 100 °C. Tras 45 min., la mezcla se evaporó bajo presión reducida (50 °C, 50 mtorr) para proporcionar un sólido anaranjado. El sólido se añadió a una solución de clorhidrato de anilina (9,19 g, 70,9 mmol) en 150 mL de EtOH. La mezcla se calentó hasta reflujo. Tras 16 h, se le añadió clorhidrato de anilina adicional (4,596 g, 35,5 mmol) y mezcla se mantuvo a reflujo durante 4 h. La solución se concentró al vacío y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con H₂O, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío para conseguir un sólido amarillo verdoso. Este producto bruto se le añadió a una mezcla de 200 mL de NMP y carbonato de guanidina (17,70 g, 98 mmol) y se calentó hasta 130 °C. Tras 5 horas, la mezcla se enfrió y luego se vertió sobre 21 de una mezcla de hielo/ H₂O. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H₂O y se secó bajo vacío (50 °C). El sólido bruto se recrystalizó a partir de EtOH para conseguir 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (8,14 g, 63%, 3 pasos) como un sólido cristalino amarillo (solvatado 1:1 con EtOH). (M+H)⁺ = 320.

Ejemplo 22: 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-etil-urea

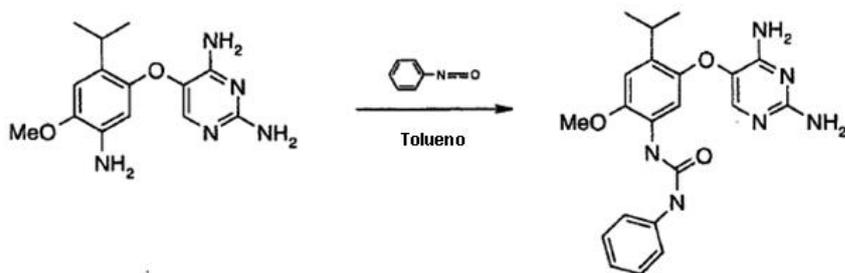
Paso 1. 5-(5-Amino-2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

A una solución de 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (2,953 g, 9,2 mmol) en 250 mL de EtOH y 25 de AcOH se le añadió Pd/C al 10%. La mezcla se situó bajo 50 psi de H₂ mediante un hidrogenador Parr. Tras 2,5 h, la mezcla se filtró a través de una capa de celite. La capa se lavó con acetato de etilo y la solución se concentró parcialmente al vacío. El residuo se recogió en 500 mL de H₂O y se enfrió hasta 0 °C. La solución se ajustó hasta pH = 12 con NaOH al 50% y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para conseguir 5-(5-amino-2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (2,156 g, 82%) como un sólido anaranjado oscuro.

Paso 2. 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-etil-urea

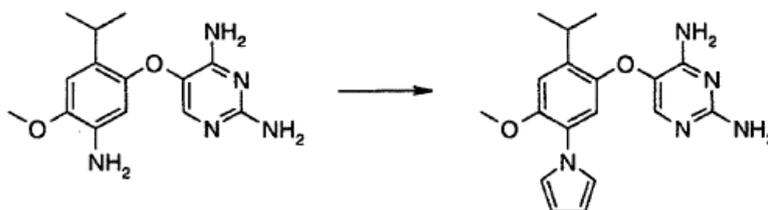
Una solución de 5-(5-amino-2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,117 g, 0,4 mmol) e isocianato de etilo (0,034 g, 0,5 mmol) en 4 mL de tolueno se calentó hasta 100 °C en un tubo sellado. Tras 5 h, la solución se enfrió y se concentró al vacío y dio lugar a un sólido marrón. La purificación a través de una cromatografía rápida (CH₂Cl₂/ MeOH 97:3) dio lugar a 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-etil-urea (0,120 g, 83%) como un sólido blanco; (M+H) = 361.

Ejemplo 23: 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-fenil-urea



Se convirtió la 5-(5-amino-2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,309 g, 1,1 mmol), como se describe en el procedimiento anterior, a 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-fenil-urea (0,122 g, 28%) como un sólido blanco; [MH]⁺ = 408.

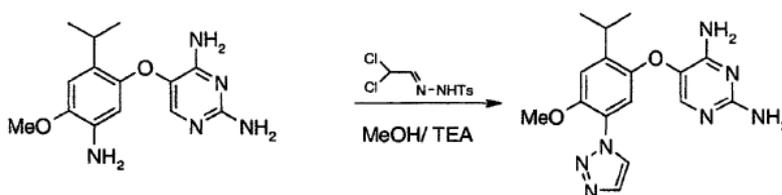
Ejemplo 24: 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-pirrol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



5 A una solución de 5-(5-amino-2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,303 g, 1,0 mmol) en 15 mL de AcOH se le añadió 2, 5-dimetoxipirano (0,152 g, 1,2 mmol). La solución se calentó hasta reflujo. Tras 2 h, la solución se enfrió y se vertió sobre hielo/ H₂O. La solución se paso a pH = 8 con NaOH al 50% y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido marrón. La purificación a través de una cromatografía rápida (CH₂Cl₂/ MeOH 97:3) dio lugar a 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-pirrol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,244 g, 72%) como un sólido amarillo pálido. (M+H) = 340.

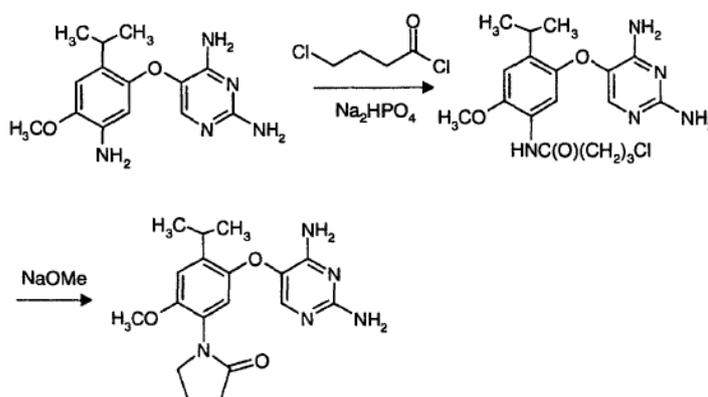
15 De forma similar, a partir de 5-(5-amino-2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,313 g, 1,1 mmol) y 2, 5-hexanodiona (0,14 ml, 1,2 mmol) se preparó 5-[5-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-2-isopropil-4-metoxifenoxi]-pirimidin-2,4-diamina, (0,259 g, 64%). (M+H) = 368.

Ejemplo 25: 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



20 Siguiendo el procedimiento de Harada et al., Heterocycles 1998, 48, 695-702, a una solución de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,400 g, 1,8 mmol) en 5 ml de metanol a 0 °C se le añadió trimetilamina (0,308 g, 3,0 mmol) y la hidrazina tosilato de 1,1-dicloroetilhidrazina (0,388 g, 1,4 mmol). La solución se calentó hasta 50 °C. Tras 4 h, la mezcla se concentró al vacío y se extrajo con CH₂Cl₂. Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (94:6 CH₂Cl₂/ MeOH) dio lugar a 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1, 2,3]-triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,145 g, 31%) como un sólido blanco; [MH]⁺ = 342.

30 Ejemplo 26: 1-[5-(4-Amino-2-metil-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-2-ona



Paso 1. 4-Cloro-N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-butiramida

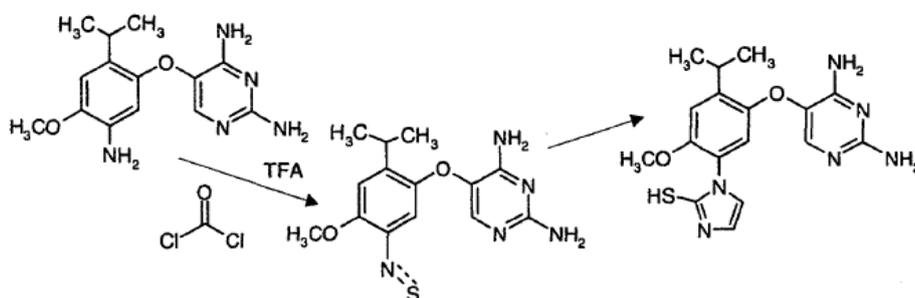
35

A una solución de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,400 g, 1,4 mmol) en 15 ml de CHCl_3 y Na_2HPO_4 (0,392 g, 2,8 mmol) se le añadió cloruro de 4-clorobutirilo (0,194 g, 1,4 mmol) gota a gota. Tras 4,5 h, se añadieron H_2O y CH_2Cl_2 y la mezcla se dejó en agitación 15 min. La mezcla se neutralizó con Na_2CO_3 2 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para conseguir 4-cloro-N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-butiramida (0,495 g, 91%) como una espuma marrón; $[\text{MH}]^+ = 394$.

Paso 2. 1-[5-(4-Amino-2-metil-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-2-ona

A una solución de 5 ml de NaOMe 1,9 M en MeOH se le añadió 4-cloro-N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-butiramida (0,495 g, 1,3 mmol). Tras 6 h, la solución se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con H_2O , se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-[5-(4-amino-2-metil-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-2-ona (0,230 g, 47%) como un sólido blanco; $[\text{MH}]^+ = 358$; PF (sal de HCl) > 300 °C.

Ejemplo 27: 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-1H-imidazol-2-tiol



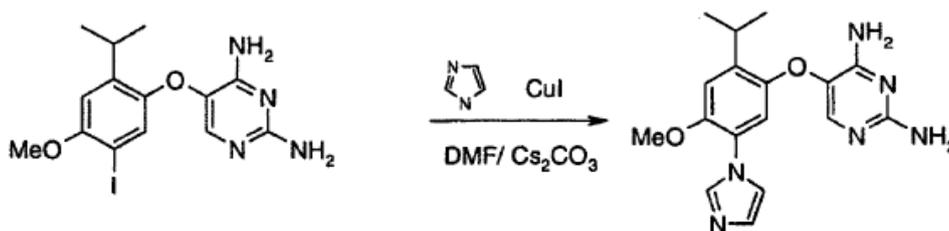
Paso 1. 5-(2-Isopropil-5-isotiocianato-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

A una solución de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,100 g, 0,4 mmol) en 1 mL de H_2O y TFA (0,040 g, 0,4 mmol) se le añadió tiofosgeno (0,040 g, 0,4 mmol). Tras 1 h, la mezcla se neutralizó con NaOH 2 M y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para conseguir 5-(2-isopropil-5-isotiocianato-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,042 g, 36%) como una espuma marrón. $[\text{MH}]^+ = 334$.

Paso 2. 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-1H-imidazol-2-tiol

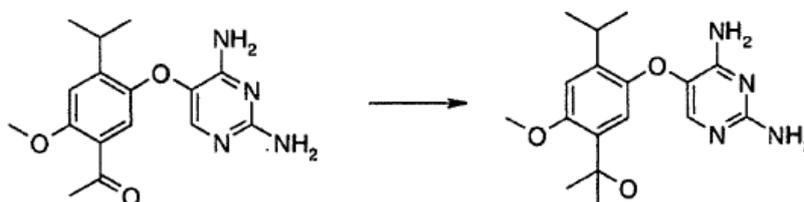
A una solución de aminoacetal (0,173 g, 1,3 mmol) en 10 ml de EtOH se le añadió una solución de tio-isocianato (0,430 g, 1,3 mmol) en 2 ml de EtOH. La mezcla se calentó hasta reflujo. Tras 30 min., la mezcla se enfrió, se concentró al vacío y se resuspendió en HCl 1 M y se sometió a reflujo de nuevo durante otros 30 min., la reacción se neutralizó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para conseguir 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-1H-imidazol-2-tiol (0,298 g, 50%) como un sólido blanco $[\text{MH}]^+ = 373$.

Ejemplo 28: 5-(5-Imidazol-1-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



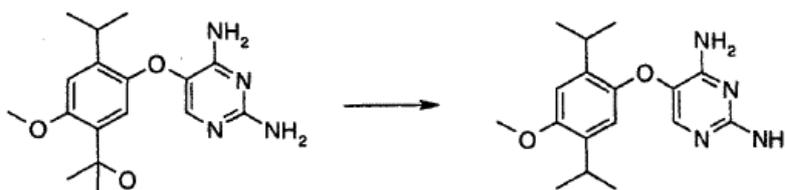
Una suspensión de 5-yodo-diaminopirimidina (0,294 g, 0,74 mmol), imidazol (0,120 g, 1,8 mmol), CuI (0,070 g, 0,4 mmol), y Cs_2CO_3 (0,616 g, 1,9 mmol) en 4 mL de DMF se calentó hasta 100 °C. Tras 72 horas, la mezcla se enfrió, se diluyó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante TLC preparativa (94:6 CH_2Cl_2 /MeOH) dio lugar a 5-(5-imidazol-1-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,020 g, 8%) como un sólido blanco; $[\text{MH}]^+ = 341$.

Ejemplo 29: 2-[5-(2,4-Diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-propan-2-ol



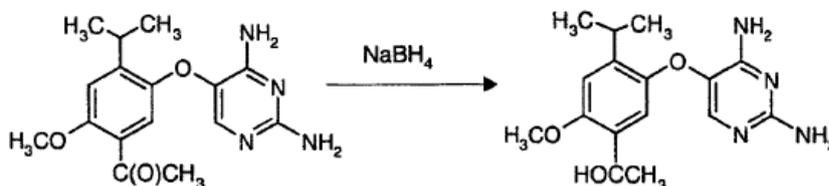
5
 A una solución de bromuro de metilmagnesio (83,4 mmol, 27,8 ml, 3,0 M en Et₂O) en 83 mL de THF a 0 °C se le añadió 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanon (2,523 g, 8,3 mmol, del Ejemplo 16) en porciones. Tras 16 h, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se bloqueó mediante la adición de NH₄Cl al 10%. Se le añadió H₂O y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaHCO₃, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido bruto se recogió en 31 ml de DMF. Se añadieron K₂CO₃ (0,65 g, 4,7 mmol) y yodometano (0,098 ml, 1,6 mmol) y la mezcla se calentó hasta 50 °C. Se le añadieron porciones adicionales de yodometano (0,019 mL, 0,6 mmol) a las 1, 2 y 3 horas. Tras 16 h, la mezcla se enfrió y NH₄Cl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-[5-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxifenil]-propan-2-ol (0,711 g, rendimiento) como un sólido blanco. [MH]⁺ = 333.

Ejemplo 30: 5-(2,5-Diisopropil-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



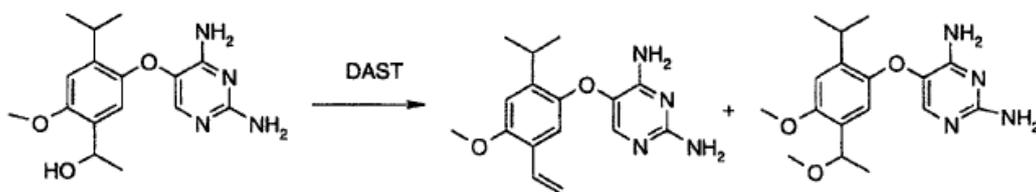
20
 A una solución de 2-[5-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-propan-2-ol (0,350 g, 1,1 mmol) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añadió ácido trifluoroacético (4,0 ml, 52,6 mmol) y trietilsilano (1,7 ml, 10,5 mmol). Tras 30 min. se le añadió NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite bruto. La purificación a través de una cromatografía rápida (96:4 CH₂Cl₂/ MeOH) dio lugar a 5-(2,5-diisopropil-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,225 g, 68%) como un sólido blanco. [MH]⁺ = 317.

Ejemplo 31: 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanol



35
 A una solución de 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanon (2,500 g, 8,3 mmol) en 100 ml de MeOH se le añadió lentamente NaBH₄ (1,566 g, 41,4 mmol) a 0 °C. La solución se dejó calentar hasta TA. Tras 20 h, se le añadió NH₄Cl saturado, la mezcla se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (9:1 CH₂Cl₂/ MeOH) dio lugar a 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanol (1,613 g, 60%) como una espuma blanca; [MH]⁺ = 301.

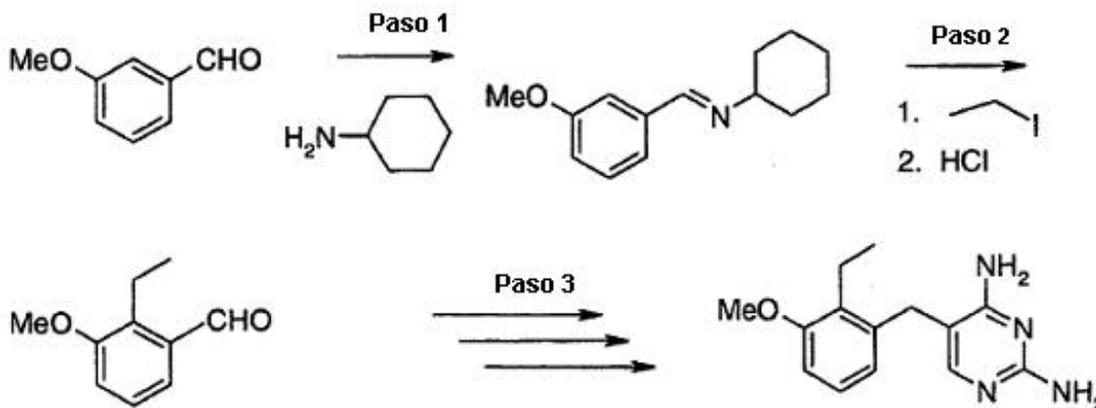
40
 Ejemplo 32: 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-vinil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina y 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(1-metoxi-etil)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina



A una solución de 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanol (1,613 g, 5,3 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 a -78°C se le añadió DAST (0,935 g, 5,8 mmol). Tras una agitación de 1,5 h, se le añadió NaHCO_3 saturado y la mezcla se extrajo mediante CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) dio lugar a 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-vinil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,044 g, 3%) como una espuma ($[\text{MH}]^+ = 301$) y 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(1-metoxi-etil)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina (0,075 g, 4%) como una espuma. $[\text{MH}]^+ = 303$.

Ejemplo 33: 5-(2-Etil-3-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema M.



ESQUEMA M

Paso 1. Ciclohexil-(3-metoxi-benciliden)-amina

Se convirtió 3-metoxibenzaldehído (10,105 g, 74,2 mmol), como se describe en el paso 1 del Ejemplo 3, a ciclohexil-(3-metoxi-benciliden)-amina (15,08 g, 94%) como un aceite claro.

Paso 2. 2-Etil-3-metoxibenzaldehído

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,67 g, 33 mmol) en 75 ml de THF a -15°C se le añadió n-butil-litio (12,6 ml, 32 mmol, 2,5 en hexanos) gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de -10°C . Tras 15 min. se le añadió una solución de ciclohexil-(3-metoxibenciliden)-amina (3,259 g, 15,0 mmol) en 5,0 ml de THF y la solución se dejó en agitación a -15°C . Tras 1 h., la solución se enfrió a -78°C . Se le añadió yodoetano (11,9 ml, 150 mmol) en una porción y la solución se dejó calentar hasta TA a lo largo de 45 min., se vertió en NH_4Cl al 10%, y se extrajo con Et_2O . Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una imina bruta como un aceite. El aceite se recogió en 90 mL de THF y HCl (22 ml, 89 mmol, 4,0 M) y se calentó hasta reflujo. Tras 2 la solución se enfrió. Se le añadió H_2O y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite bruto. La purificación a través de una cromatografía rápida (98:2 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a 2-etil-3-metoxi benzaldehído (1,543 g, 63%, 2 pasos) como un aceite claro.

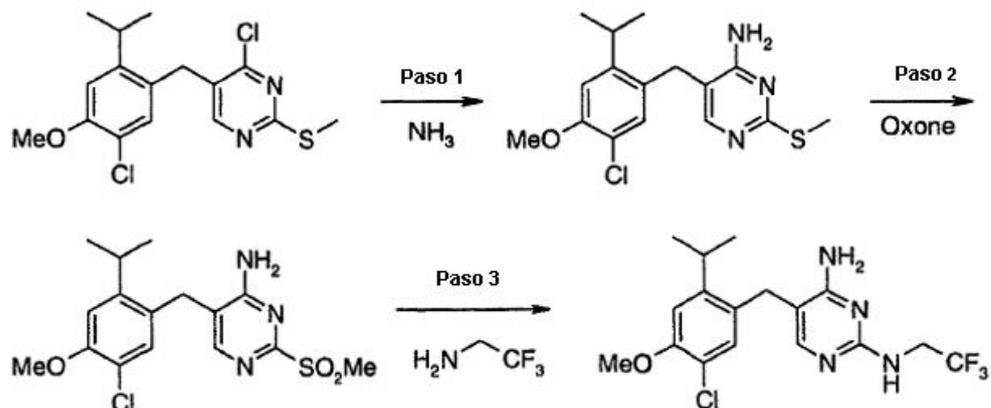
Paso 3. 5-(2-Etil-3-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina

Siguiendo el procedimiento de los pasos 4-8 del Ejemplo 3, el 2-etil-3-metoxi benzaldehído (1,025 g, 6,24 mmol) dio lugar a 5-(2-Etil-3-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina (0,154 g, 10 %, 2 pasos) como un sólido amarillo pálido. $[\text{MH}]^+ = 259$

Ejemplo 34: 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N2-(2,2,2-trifloro-etil)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema M.

5



ESQUEMA M

Paso 1. 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il-amina

10

A 25 mL de NH_3 saturado en EtOH se le añadió 4-cloro-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidina (0,580 g, 1,6 mmol). La solución se calentó hasta 85°C en un recipiente de reacción sellado. Tras 3 días la solución se enfrió, se concentró al vacío y se resuspendió en CH_2Cl_2 . El precipitado se filtró y el líquido inicial se concentró al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (7:3 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il-amina (0,504 g, 92%) como un sólido blanco.

15

Paso 2. 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-il-amina

20

A una solución de 4-cloro-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidina (0,320 g, 0,9 mmol) en 15 ml de THF y 15 mL de H_2O se le añadió Oxone (1,227 g, 2 mmol) en porciones. Tras 16 h., la solución se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida dio lugar a 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-il-amina (0,333, 96%) como un sólido blanco.

25

Paso 3. 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N2-(2,2,2-trifloro-etil)-pirimidin-2,4-diamina

30

A una solución de 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-il-amina (0,050 g, 0,1 mmol) en 3 ml de DME se le añadieron 0,5 ml de 2,2,2-trifluoroetilamina. La mezcla se calentó en el microondas (130°C , 10 barr). Tras 22 h la mezcla se concentró al vacío. La purificación mediante HPLC de fase reversa preparativa dio lugar a la sal de TFA de 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N2-(2, 2, 2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina (0,010 g, 19%) como un sólido blanco. $[\text{MH}]^+ = 389$.

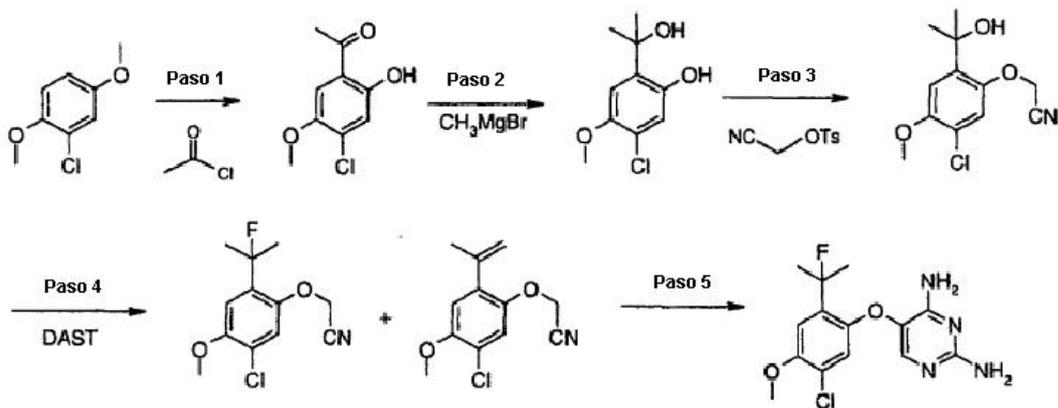
35

De forma similar, a partir de 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-il-amina (0,100 g, 0,3 mmol) pero utilizando 2-metoxietilamina, se preparó 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N2-(2-metoxietil)-pirimidin-2,4-diamina (0,068 g, 63%) como un sólido blanco; $[\text{MH}]^+ = 365$.

Ejemplo 35: 5-[5-cloro-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina

40

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema N.



ESQUEMA N

5 Paso 1. 1-(4-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona

A una mezcla de AlCl_3 (8,89 g, 59 mmol) en CH_2Cl_2 a -10°C se le añadió cloruro de acetilo (4,1 ml, 58 mmol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna a continuación 0°C . Tras 20 min., se disolvió 2-cloro-1,4-dimetoxibenceno (10,0 g, 8,3 mmol) en 8 ml de CH_2Cl_2 y se añadió a la solución anterior gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 0°C . Tras 20 min., la mezcla se calentó hasta TA durante 1 hora y luego se calentó hasta reflujo. Tras 21 h., la solución se enfrió, se vertió sobre una mezcla de hielo y HCl concentrado y se extrajo con DCM. Los orgánicos combinados se concentraron al vacío y se recrystalizaron a partir de $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ para conseguir 1-(4-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona (8,78 g, 85%) como un sólido.

15 Paso 2. 5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol

A una solución de 1-(4-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona (9,80 g, 49 mmol) en 90 mL de THF a 0°C se le añadió bromuro de metilmagnesio (37 mL, 112 mmol, 3,0 M en Et^+O). Tras 2 h., la reacción se bloqueó mediante la adición de NH_4Cl 10%. La mezcla se ajustó hasta $\text{pH} = 1$ con HCl 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con H_2O , se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido bruto. La purificación a través de una cromatografía rápida dio lugar a alcohol 5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (11,85 g, más del 100%) como un sólido amarillo.

25 Paso 3. [5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina

A una mezcla de 5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (2,00 g, 9 mmol) y K_2CO_3 (2,55 g, 19 mmol) en 50 mL de DMF se le añadió toluenosulfonato de cianoetilo (2,34 g, 11 mmol). La mezcla se dejó en agitación a TA. Tras 16 h., la mezcla se vertió en 200 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido bruto. La purificación a través de una cromatografía rápida (7: 3 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a [5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina (1,62 g, 69%) como un sólido blanco.

35 Paso 4. 5-[5-cloro-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-metoxi-fenoxi]-acetonitrilo

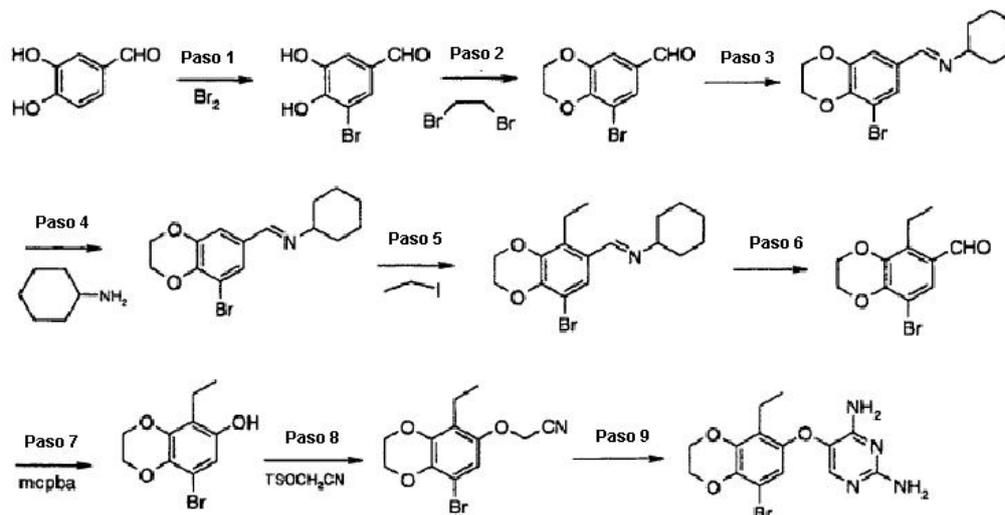
A una solución de [5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina (1,432 g, 5,6 mmol) en 50 ml de CH_2Cl_2 a -78°C se le añadió DAST (0,77 ml, 5,9 mmol) gota a gota. Tras 1,5, la solución se calentó hasta TA y se bloqueó mediante la adición de una solución de NaHCO_3 saturado y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla inseparable (9:1) de 5-[5-cloro-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-metoxi-fenoxi]-acetonitrilo (1,543 g) y (5-cloro-2-isopropenil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo como un aceite marrón pálido.

45 Paso 5. 5-[5-cloro-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina

Se convirtió 5-[5-cloro-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-metoxi-fenoxi]-acetonitrilo (1,447 g, 4,2 mmol), como se describe en los pasos 6 y 7 del Ejemplo 2, a 5-[5-cloro-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina (0,263 g, 10 % en tres pasos) como un sólido amarillo; PF = 220,1-220,6 $^\circ\text{C}$ (sal de HCl). $[\text{MH}]^+ = 328$. Se preparó de forma similar, pero empezando con 3-fluoro-1,4-dimetoxibenceno, y utilizando la hidrogenación con Pd/C en el paso 4 en lugar de DAST, la 5-(5-fluoro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,778 g, 42%). PF (sal de HCl) = 239 - 241 $^\circ\text{C}$; $[\text{MH}]^+ = 293$.

50 Ejemplo 36: 5-(8-Bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones. El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema O.



5

ESQUEMA O

Paso 1. 3-Bromo-4,5-dihidroxi-benzaldehído

10 A una solución de 3,4-dihidroxi-benzaldehído (15,48 g, 112 mmol) en 500 ml de AcOH se le añadió bromo (6,1 ml, 118 mmol) gota a gota en 50 ml de AcOH a lo largo de 10 min. Tras 4 h., la mezcla se vertió en H₂O fría. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O fría y se secó al vacío para proporcionar 3-bromo-4,5-dihidroxi-benzaldehído (11,64 g, 48%) como un sólido gris.

15 Paso 2. 8-Bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxaldehído

20 A una solución de 3-bromo-4,5-dihidroxi-benzaldehído (20,78 g, 95 mmol) en 480 mL de DMF se le añadió K₂CO₃ (52,95 g, 383 mmol) seguido de 1,2-dibromoetano (8,7 ml, 101 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C. Tras 18 se le añadió 1,2 dibromoetano adicional (1,0 mL). Tras 2 h., la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido bruto se purificó mediante cromatografía rápida (9:1 hexano/ acetato de etilo) para proporcionar 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxaldehído (15,82 g, 99 %) como un sólido blanco.

25 Paso 3. (8-Bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-ilmetileno)-ciclohexil-amina

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 3 (paso 1), 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxaldehído (15,63 g, 64 mmol) y ciclohexilamina (7,02 g, 71 mmol) dieron lugar a 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-ilmetileno)-ciclohexil-amina (24,2 g) como un aceite viscoso que se utilizó en los siguientes pasos sin purificación.

30 Paso 4. 8-Bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxaldehído

De acuerdo con el procedimiento del paso 2 del Ejemplo 33, 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxina-6-ilmetileno)-ciclohexil-amina (23,09 g, 71 mmol) dio lugar a 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxaldehído (3,67 g, 24 %).

35 Paso 5. 8-Bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol

Se convirtió el 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxina-6-carboxaldehído (3,674 g, 13,5 mmol), utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 (paso 4), en 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-6-ol (3,182 g, 91%) como un sólido blanco.

40

Paso 6. (8-Bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-acetonitrilo

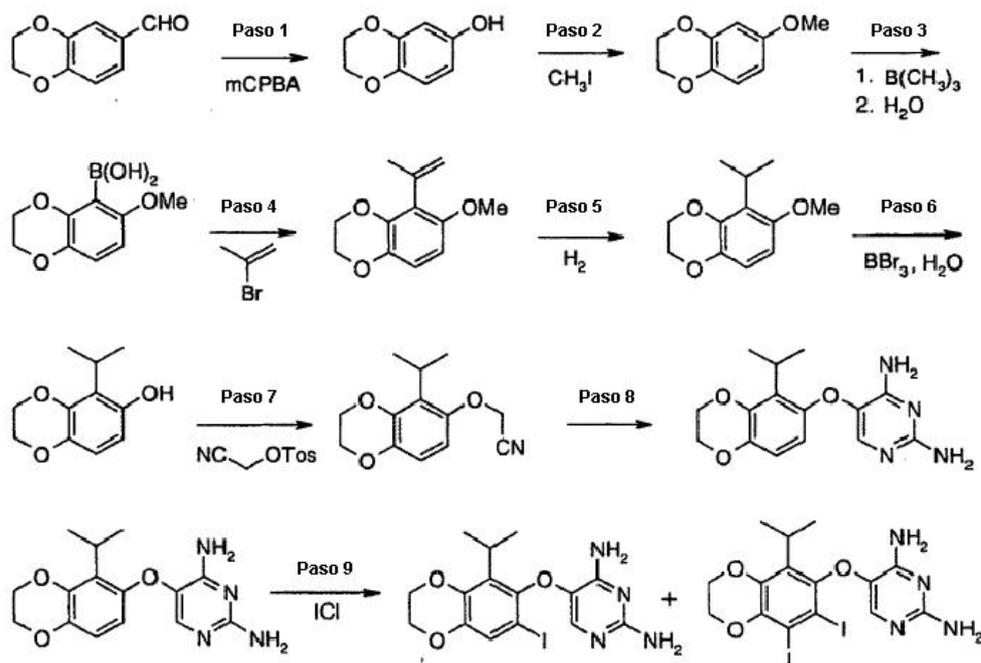
45 Se convirtió el 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol (3,182 g, 12,3 mmol), como se describe en el procedimiento del Paso 6 del Ejemplo 21, a cianometiléter de 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-6-iloxi)-acetonitrilo (2,30 g, 63%).

Paso 7. 5-(8-Bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

Se convirtió el 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi-acetonitrilo (2,30 g, 8,7 mmol), utilizando el procedimiento del los pasos 6 y 7 del Ejemplo 2, a 5-(8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,951 g, 32%) como un sólido amarillo. PF = 291-293 °C; $[MH]^+$ = 368.

Ejemplo 37: 5-(7-yodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema P. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.



ESQUEMA P

15 Paso 1. 2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol

A una solución de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-carboxaldehído (30,0 g, 183 mmol) en 500 ml de CH_2Cl_2 se le añadió mCPBA (37,85 g, 219 mmol). La suspensión se calentó hasta 50 °C. Tras 16 h., se le añadió $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se concentraron al vacío y se recogieron en MeOH y se le añadieron 200 ml de NaOH 4 M. Tras 2 h., la mezcla se acidificó con HCl 4 M y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, se lavaron con salmuera, se concentraron al vacío, y se recogieron en CH_2Cl_2 . La solución se filtró para eliminar el precipitado. La solución resultante se agitó con $NaHCO_3$ saturado durante 1 h., se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol (26,92 g, 94%).

25

Paso 2. 6-Metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina

A una mezcla de K_2CO_3 (47,54 g, 344 mmol) y Bu_4NI (1,256 g, 3,4 mmol) en DMF se le añadió 2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxin-6-ol (26,2 g, 172 mmol) seguido de yodometano (16,1 ml, 258 mmol). Tras 16 horas, la mezcla se filtró. La solución se mezcló con H_2O y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (95:5 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina de metilo (24,23 g, 85%) como un aceite claro.

35

Paso 3. Ácido 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il-borónico

A una solución de éter de metilo X (10,0 g, 60 mmol) en 50 ml de THF a -78 °C se le añadió n-butil-litio (36 ml, 90 mmol, 2,5 M en hexanos) gota a gota. Tras 1 h., la solución se calentó hasta TA. Tras 1 h., la solución se enfrió hasta -78 °C y se le añadió borato de trimetilo (13,6 ml, 120 mmol). La solución se calentó hasta TA. Tras 16 h., la mezcla se bloqueó mediante la adición de agua y la mezcla resultante se acidificó con AcOH y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y

40

se concentraron al vacío. El aceite resultante se hizo azeótropo con tolueno para conseguir ácido 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxin-5-il-borónico (13,72 g, 98%) como un aceite.

Paso 4. 5-Isopropenil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina

5 A una solución de 2-bromopropeno (5,4 ml, 59 mmol) en 200 mL de DME se le añadió Pd (Ph₃P)₄ (3,116, 2,8 mmol). Tras 30 min., se le añadió ácido 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il-borónico (13,320 g, 58,6 mmol) y K₂CO₃ (8,099 g, 58,6 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo. Tras 16 horas, la mezcla se enfrió, se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida dio lugar a isopreno 5-isopropenil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxina (5,542 g, como una mezcla inseparable de producto/sm 1:1) como un aceite.

Paso 5. 5-Isopropil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina

15 A una solución de 5-isopropenil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (5,00 g, x mmol) en 80 ml de MeOH se le añadió Pd/C al 10% (0,18 g). La mezcla se situó bajo 50 psi de H₂. Tras 16 horas la mezcla se filtró a través de una capa de celite. La solución se concentró al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (97:3 hexano/acetato de etilo) dio lugar a isopropilo 5-isopropil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (2,458 g, 21% a partir del ácido borónico) como un aceite claro.

Paso 6. 5-Isopropil-6 hidroxil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina

25 A una solución de 5-isopropil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4] dioxina (1,011 g, 4,9 mmol) en 15 ml de CH₂Cl₂ a -78 °C se le añadió BBr₃ (7,3 ml, 7,3 mmol). La solución se dejó calentar hasta TA. Tras 16 horas la solución se enfrió hasta -78 °C, se bloqueó con H₂O, se calentó hasta TA y se extrajo con CH₂Cl₂. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (7:3 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a 5-isopropil-6 hidroxil-2,3-dihidro-benzo-[1,4]-dioxina (0,622 g, 63%) como un aceite amarillo pálido.

Paso 7. 5-Isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxil)acetoniitrilo

35 Se convirtió 5-isopropil-6-hidroxil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (0,622 g, 3,2 mmol), como se describe en Ejemplo 2 (paso 5), a 5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxil)-acetoniitrilo (0,544 g, 72%) como un aceite claro.

Paso 8. 5-(5-Isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxil)-pirimidin-2,4-diamina

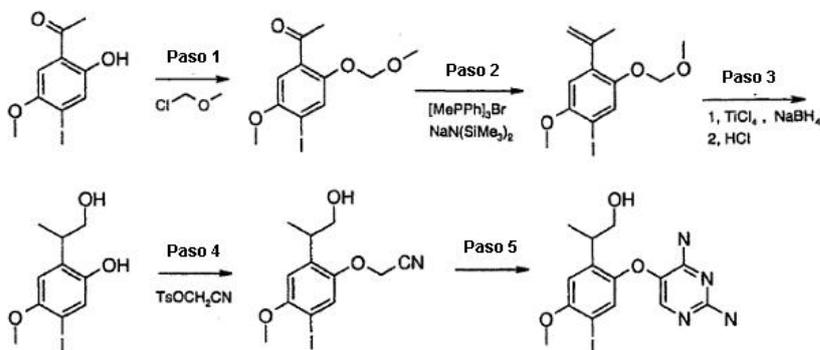
40 Se convirtió 5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxil)acetoniitrilo (0,544 g, 2,3 mmol), como se describe en el paso 6 del Ejemplo 21, a 5-(5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]-dioxin-6-iloxil)-pirimidin-2,4-diamina (0,560 g, 86%) como una espuma amarilla.

Paso 9. 5-(7-yodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxil)-pirimidin-2,4-diamina y 5-(7,8-diyodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxil)-pirimidin-2,4-diamina

45 A una solución de 5-(5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxil)-pirimidin-2,4-diamina (250 mg, 0,83 mmol) en ácido acético (2 ml) se le añadió ICl (0,670 g, 4,13 mmol) en 3 ml de AcOH y 2 ml de H₂O. Tras 20 h., la reacción se neutralizó con Na₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Los orgánicos combinados se lavaron con NaHSO₃ al 10%, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (97:3 CH₂Cl₂/ MeOH) dio lugar a 5-(7, 8-diyodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxil)-pirimidin-2,4-diamina (0,049 g, 10%) como un sólido amarillo ([MH]⁺= 555) y 5-(7-yodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxil)-pirimidin-2,4-diamina (0,050 g, 14%) como una espuma. [MH]⁺=429.

Ejemplo 38: 2-[2-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxil)-4-yodo-5-metoxi-fenil]-propan-1-ol

55 El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema Q.



Paso 1. 1-(2-Hidroxi-4-yodo-5-metoxi-fenil)-etanona

5
 10 A una suspensión de hidruro sódico (0,044 g, 1,1 mmol, 60% en aceite mineral) en 0,5 mL de DMF se le añadió 5-yodo-2-acetilo sódico, 4-metoxifenol (0,292 g, 1 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 35) como una solución en 1,5 ml de DMF. Tras 10 min., se le añadió clorometoximetano (0,079 g, 1,0 mmol). Tras 30 min., la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (88:12= hexano/ acetato de etilo) dio lugar a 1-(2-hidroxi-4-yodo-5-metoxi-fenil)-etanona (0,314 g, 85%) como un sólido amarillo; $[\text{MH}]^+ = 337$.

Paso 2. 1-yodo-4-isoprenil-2-metoxi-5-metoximetoxi-benceno

15
 20 A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,457 g, 1,3 mmol) en 8 ml de THF se le añadió hexametildisilazida sódica (1,3 ml, 1,29 mmol, 1,0 M en THF). Tras 1,5 h., se le añadió 1-(2-hidroxi-4-yodo-5-metoxi-fenil)-etanona (0,288 g, 0,9 mmol) como una solución en 8 ml de THF gota a gota. Tras 20 h., la mezcla se filtró a través de una capa de celite y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. La purificación a través de una cromatografía rápida (95:5 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a 1-yodo-4-isoprenil-2-metoxi-5-metoximetoxi-benceno (0,224 g, 78%) como un líquido incoloro; $[\text{MH}]^+ = 335$.

Paso 3. 2-(2-Hidroxi-1-metil-etil)-5-yodo-4-metoxi-fenol

25
 30 A una mezcla de NaBH_4 (0,051 g, 1,3 mmol) en 4 ml de DME se le añadió TiCl_4 (0,67 ml, 0,67 mmol, 1,0 M en CH_2Cl_2). Tras 1 hora, se le añadió 2-metilo-1-yodo-4-isoprenil-2-metoxi-5-metoximetoxi-benceno (0,224 g, 0,7 mmol) en 4 ml de DME. Tras 20 h., la mezcla se bloqueó con H_2O y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. A una solución de este aceite en 3 ml de isopropanol se le añadieron 3 ml de HCl 6 M. Tras 3 h., la mezcla se neutralizó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite. La purificación mediante TLC preparativa (70:30 hexano/ acetato de etilo) dio lugar a 2-(2-hidroxi-1-metiletil)-5-yodo-4-metoxi-fenol (0,080 g, 30%) como un aceite claro; $[\text{MH}]^+ = 309$.

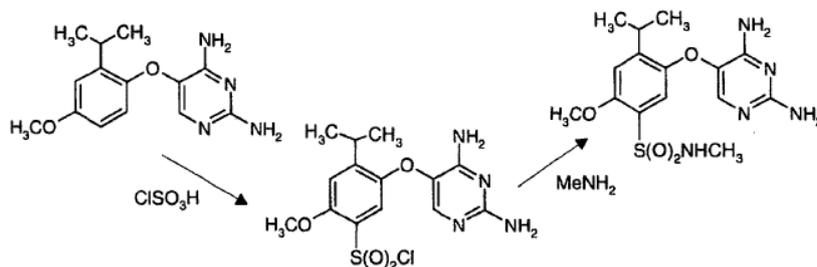
Paso 4. [2-(2-Hidroxi-metil-etil)-5-yodo-4-metoxi-fenoxil]-acetónitrilo

35
 40 Se convirtió 2-(2-hidroxi-1-metil-etil)-5-yodo-4-metoxi-fenol (0,080 g, 0,3 mmol), como se describe en el paso 6 del Ejemplo 21, a [2-(2-hidroxi-metil-etil)-5-yodo-4-metoxi-fenoxil]-acetónitrilo (0,076 g, 84%) como un sólido blanco; $[\text{MH}]^+ = 348$.

Paso 5. 2-[2-(2,4-Diaminopirimidin-5-iloxi)-4-yodo-5-metoxi-fenil]-propan-1-ol

45 Se convirtió el [2-(2-hidroxi-metil-etil)-5-yodo-4-metoxi-fenoxil]-acetónitrilo (0,488 g, 1,4 mmol), utilizando el procedimiento del paso 7 del Ejemplo 21, a 2-[2-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-yodo-5-metoxifenil]-propan-1-ol (0,459 g, 79%) como un sólido blanco; PF (sal de HCl) = 290,1-292,2 °C; $[\text{MH}]^+ = 417$.

Ejemplo 39: 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-bencenometilsulfonamida



Paso 1. Cloruro de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencensulfonilo

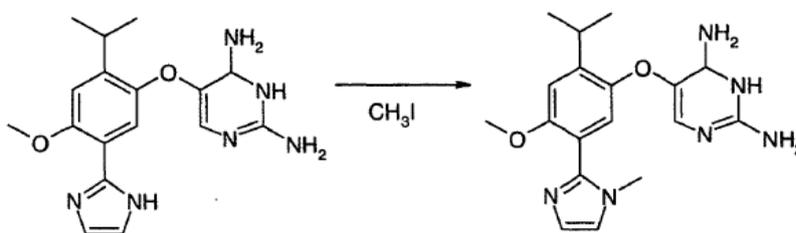
5 Una mezcla de pirimidina (0,400 g, 1,5 mmol) en 2 ml de ácido clorosulfónico se dejó en agitación 20 min. La mezcla se vertió sobre hielo. El precipitado se filtró, se lavó con H₂O fría y se secó bajo vacío para conseguir cloruro de 5-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencensulfonilo (0,515 g, 95%) como un sólido blanco; [MH]⁺ = 373.

10 Paso 2. 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-bencen-metilsulfonamida

A 10 ml de metilamina a -78 °C en un tubo con tapón de rosca se le añadió cloruro de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencensulfonilo (0,300 g, 0,8 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta TA. Tras 20 horas la mezcla se evaporó, se lavó con H₂O, y se secó bajo vacío para conseguir 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-bencenmetilsulfonamida (0,170 g, 57%) como un sólido blanco; PF (sal de HCl) = 252,3-252,9 °C; [MH]⁺ = 367.

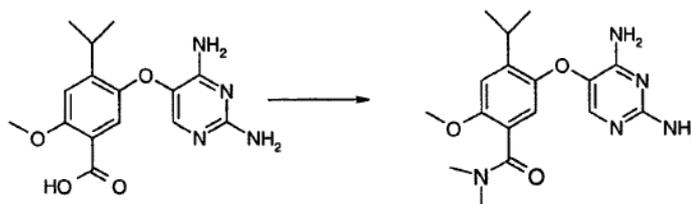
Se preparó de forma similar, reemplazando la metilamina con etilamina, 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-etil-4-isopropil-2-metoxi-bencensulfonamida (0,186 g, 61%) como un sólido blanco; PF (sal de HCl) = 260-265 °C; [MH]⁺ = 382.

Ejemplo 40: 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-3,4-dihidro-pirimidin-2,4-diamina



25 A una solución de 5-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-3,4-dihidro-pirimidin-2,4-diamina (0,044 g, 0,129 mmols) y yodometano (9 ul, 0,145 mmols) en acetona (5 ml) se le añadió KOH (0,055 g, 0,98 mmols), la mezcla se calentó a 30 °C durante 20 min., la mezcla se filtró a través de celite, se lavó con CH₂Cl₂, y la solución orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante placas de sílice de TLC preparativa, eluidas con MeOH al 5%/ CH₂Cl₂/ NH₄OH cuatro veces para proporcionar 5-[2-isopropil-4-metoxi-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-3,4-dihidro-pirimidin-2,4-diamina (0,024 g, 52%). Espec. masas: M+H: 355.

Ejemplo 41: 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida

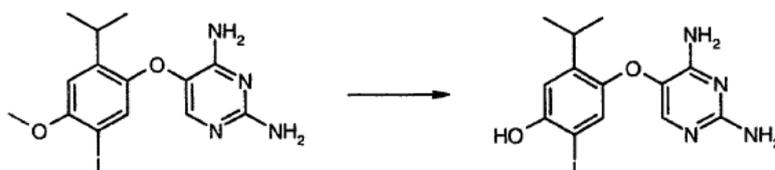


35 A una suspensión de ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzoico (180 mg, 0,57 mmol, del Ejemplo 17) en DCM anhidro (5,6 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,08 mL, 1,14 mmol) y luego cloruro de tionilo (0,36 mL, 5,65 mmol). Tras 1 hora la reacción se concentró. Al residuo se le añadió DCM anhidro (4,5 mL) y dimetilamina (2,84 mL de una solución 2 M en THF, 5,65 mmol). Tras 2 horas de agitación a TA, la reacción se filtró

y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con de 95/ 5/ 0,1 a 93/ 7/ 0,1 DCM/ metanol/ hidróxido de amonio dio lugar a 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi) 4-isopropil-2-metoxi-N, N-dimetilbenzamida (40 mg, 20%) como un sólido amarillo pálido, EM (M+H) = 346.

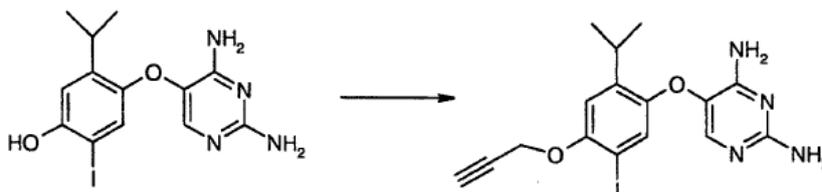
- 5 Se preparó de forma similar utilizando metilamina en lugar de dimetilamina, 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-benzamida (23 mg, 15%) como un sólido amarillo pálido, EM (M+H) = 332.

Ejemplo 42: 4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol



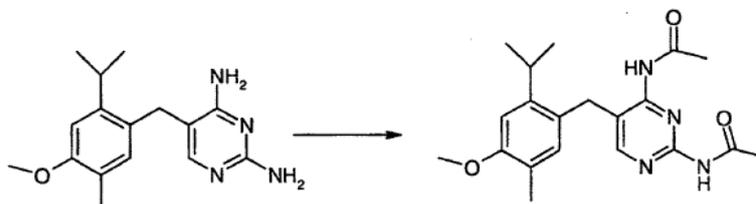
- 10 A una suspensión fría de 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,21 g, 0,52 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C se le añadió BBr₃ (0,26 g, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h., se bloqueó con agua y se basificó con NaHCO₃ sat. El sólido insoluble se recogió mediante filtración. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo combinado se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (del 3 al 5% de metanol en DCM con NH₄OH 0,1%) y dio lugar al producto deseado (0,174 g, 86%), (M+H) = 387.

20 Ejemplo 43: 5-(5-yodo-2-isopropil-4-prop-2-iniloxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



- 25 A 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol (200 mg, 0,43 mmol) disuelto en DMF anhidro (2 mL) se le añadió carbonato potásico anhidro (414 mg, 3,00 mmol) y cloruro de propargilo (0,03 mL, 0,43 mmol). Tras agitación a TA durante toda la noche, la reacción se extrajo con DCM, agua y salmuera. La capa de DCM se secó utilizando sulfato de magnesio anhidro, se concentró, y purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (95/ 5/ 0,1 DCM/ metanol/ hidróxido de amonio) para dar lugar a 5-(5-yodo-2-isopropil-4-prop-2-iniloxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina como un sólido blanco (131 mg, 71%), EM (M+H) = 425.

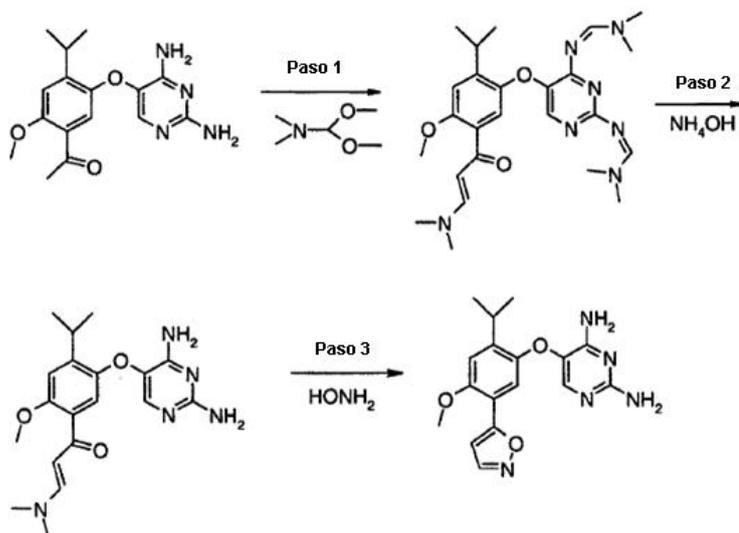
30 Ejemplo 44: N-[2-Acetilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidin-4-il]-acetamida



- 35 A 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidin-2,4-diamina (30 mg, 0,10 mmol) disuelto en piridina anhidra (1 mL) se le añadió cloruro de acetilo (0,04 mL, 0,44 mmol). Tras una agitación de 30 min. a TA, la reacción se concentró. El residuo se disolvió en DCM, se lavó con agua, y se concentró al vacío. La purificación mediante TLC preparativa (95/ 5 DCM/ metanol) dio lugar a N-[2-acetilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidin-4-il]-acetamida (7 mg, 18%), EM (M+H) = 371.

40 Ejemplo 45: 5-(2-Isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema Q.



ESQUEMA Q

5 Paso 1. N'-[5-[5-(3-Dimetilamino-acriloil)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-4-(dimetilamino-metilenoamino)-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-formamidina

A 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona (100 mg, 0,32 mmol, del Ejemplo 16) disuelta en DMF anhidro (0,6 mL) se le añadió DMF dimetilacetil (0,17 mL, 1,26 mmol) y la reacción se calentó a 114 °C durante toda la noche. La concentración de la mezcla de reacción dio lugar a N'-[5-[5-(3-dimetilaminoacriloil)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-4-(dimetilamino-metilenoamino)-pirimidin-2-il]-N, N-dimetilformamidina.

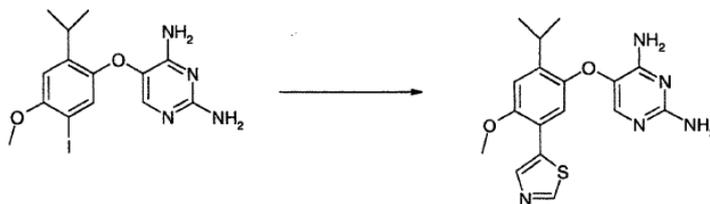
Paso 2. 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-dimetilamino-propenona

15 La N'-[5-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-4-(dimetil-amino-metilenoamino)-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-formamidina del paso 1 se disolvió en metanol (1 mL) e hidróxido de amonio (1 mL). Tras una agitación de 5 días a TA, la reacción se concentró y se purificó mediante placas de TLC preparatoria (92/ 8/ 0,5 DCM/ metanol/ hidróxido de amonio) para dar lugar a 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxifenil]-3-dimetilamino-propenona (34 mg, 29%) como un sólido blanco.

20 Paso 3. 5-(2-Isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

A 1-[5-(2,4-diamina-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-dimetil-amino-propenona (30 mg, 0,08 mmol) disuelta en una mezcla de metanol (1,5 mL) y agua (0,4 mL) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (14 mg, 0,20 mmol) y la reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. La purificación mediante placas de TLC preparatoria (92/ 8/ 0,5 DCM/ metanol/ hidróxido de amonio) dieron lugar a 5-(2-isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (8 mg, 29%) como un sólido blanco, EM (M+H) = 342.

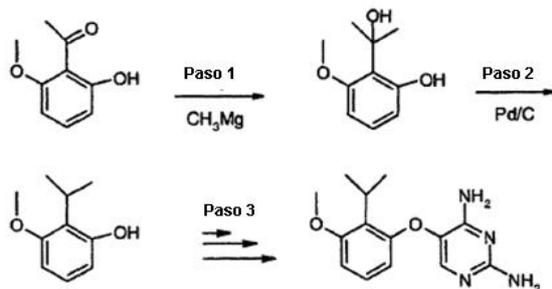
Ejemplo 45: 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-5-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



30 A 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (600 mg, 1,5 mmol, del Ejemplo 14, Paso 1) disuelta en N, N-dimetilacetamida (4,8 mL) se le añadió acetato potásico (221 mg, 2,24 mmol), tiazol (0,53 mL, 7,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (70 mg, 0,06 mmol). Tras el calentamiento a 115 °C durante toda la noche la reacción enfriada se extrajo con DCM (100 mL) y agua (2 x 100 mL). La capa de DCM se secó utilizando sulfato sódico anhidro, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 95/ 5/ 0,1 DCM/ metanol/ hidróxido de amonio para dar lugar a 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-5-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (49 mg, 9%) como un sólido amarillo pálido, EM (M+H) = 358.

Ejemplo 46: 5-(2-Isopropil-3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema R.



5

ESQUEMA R

Paso 1. 2-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-3-metoxi-fenol

10 A una solución de bromuro de metilmagnesio (24 mL de una solución 3 M en éter de dietilo, 72,2 mmol) en THF anhidro (20 mL) a 0 °C se le añadió una solución de 2'-hidroxi-6'-metoxi-acetofenona (4 g, 24,1 mmol) en THF anhidro (40 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 11 °C durante la adición. Tras agitar durante 1,5 horas a TA, se le añadió una solución de cloruro de amonio al 10% (30 mL) lentamente manteniendo la temperatura por
15 debajo de 22°C utilizando un baño de hielo. Se añadió agua (300 mL) lentamente y la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron utilizando sulfato sódico anhidro y se concentraron para proporcionar 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metoxi-fenol (4,52 g) como un sólido amarillo pálido.

20 Paso 2. 2-Isopropil-3-metoxi-fenol

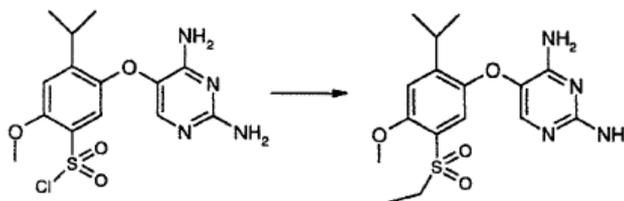
A una solución de 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metoxi-fenol disuelto en ácido acético (50 mL) se le añadió paladio al 10% sobre carbono (500 mg), agua (6 mL), y formato de amonio (7,82 g, 124 mmol). Tras someterlo a reflujo durante 1 hora, la reacción se enfrió y se filtraron a través de celite. La capa de celite se lavó con acetato de etilo (500 mL). Se le añadió agua (300 mL) al filtrado, y la mezcla se basificó (pH = 8) utilizando bicarbonato sódico
25 sólido. La capa de acetato de etilo se recogió y se lavó con agua, salmuera, se secó utilizando sulfato sódico anhidro y se concentró para dar lugar a 2-Isopropil-3-metoxi-fenol (3,68 g, 92%) como un sólido amarillo pálido.

Paso 3. 5-(2-Isopropil-3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

30 Utilizando el 2-Isopropil-3-metoxi-fenol del paso 3 anterior, y siguiendo el procedimiento de los pasos 5-7 del Ejemplo 2, se preparó 5-(2-isopropil-3-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina. EM (M+H) = 275.

De forma similar se preparó 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina. EM (M+H) = 275.

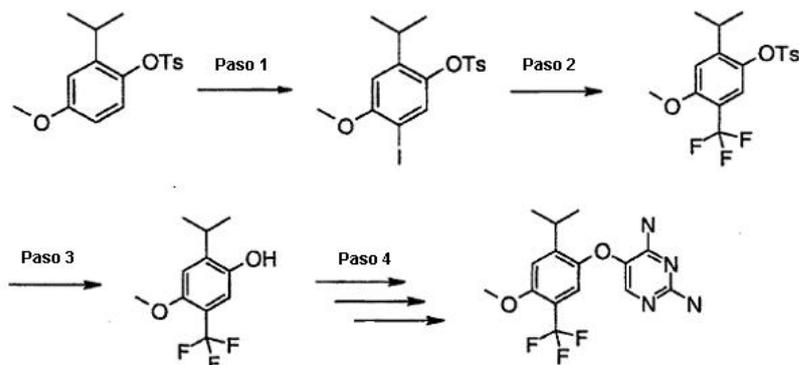
35 Ejemplo 47: 5-(5-Etanosulfonil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



40 A una solución de sulfito sódico (541 mg, 4,29 mmol) en agua (20 mL) se le añadió cloruro de 5-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencensulfonilo (400mg, 1,07 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. Se añadieron bicarbonato sódico (361 mg, 4,29 mmol, disuelto en 5 mL de agua), dioxano (20 mL) y yoduro de etilo (0,10 mL, 1,29 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La reacción se concentró, se extrajo con diclorometano (150 mL) y agua (20 mL). La capa de DCM se secó utilizando sulfato sódico anhidro, se concentró, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (95/ 5/ 0,1 DCM/ metanol/ hidróxido de amonio) para
45 dar lugar a 5-(5-etanosulfonil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (77 mg, 20%) como un sólido blanco, EM (M+H) = 367.

Ejemplo 48: 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema S.



5 ESQUEMA S

Paso 1. 1-yodo-4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-benceno

10 A una solución de 2-Isopropil-4-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-benceno (10 g, 31,25 mmol) en HOAc (10ml) se le añadió una solución de ICl (9,6g, 59,26mmol) en HOAc (10 ml) y H₂O (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas y se basificó mediante una solución de NaHCO₃ saturado. La solución acuosa se extrajo en EtOAc que se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-yodo-4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-benceno (12,35 g, 89%).

15 Paso 2. 1-Isopropil-5-metoxi-2-(tolueno-4-sulfonil)-4-trifluorometil-benceno

20 A una mezcla caliente de 1-yodo-4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-benceno (0,5 g, 1,12 mmol), CuI, KF en DMF anhidro (10 ml) a 120 °C de temperatura de un baño de aceite, se le añadió trifluoroyoduro de metilo (0,64 g, 4,48 mmol) en porciones a lo largo de 30 min. La mezcla de reacción se calentó durante 4 horas y se vertió en H₂O (100 ml). El ácido insoluble, que se recogió mediante filtración se trituró con cloruro de metileno, se filtró y se concentró para proporcionar 1-isopropil-5-metoxi-2-(tolueno-4-sulfonil)-4-trifluorometil-benceno (0,45 g, 100%) como un sólido.

25 Paso 3. 2-Isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenol

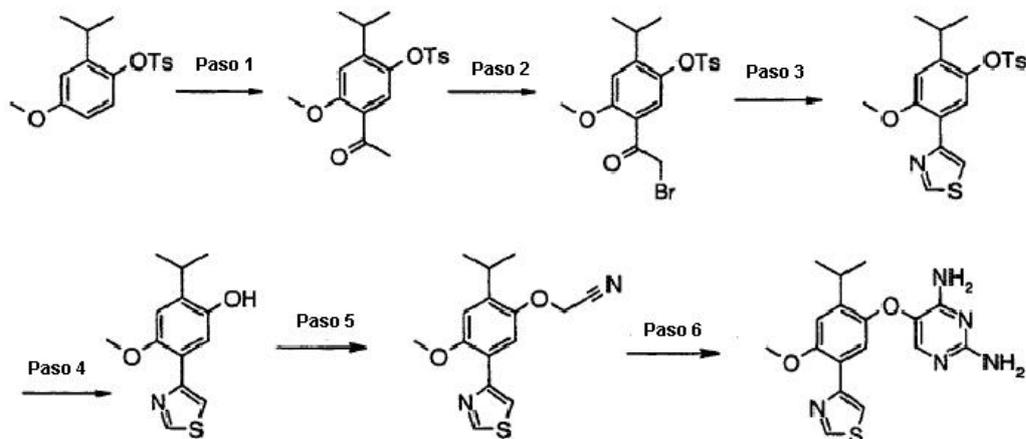
30 Una solución de 1-isopropil-5-metoxi-2-(tolueno-4-sulfonil)-4-trifluorometil-benceno (0,40 g, 1,03 mmol) y NaOH (0,5 g, 12,5 mmol) en MeOH (5 ml) y H₂O (5ml) se calentó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se acidificó con HCl 3 N y se extrajo en cloruro de metileno. El extracto combinado se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el 2-isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenol deseado (0,194 g, 81%) como un aceite.

35 Paso 4. 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 en los pasos 5-7, se convirtió 2-isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenol en 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 343

Ejemplo 49: 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema T.



ESQUEMA T

5 Paso 1. 1-[4-Isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanona

A una solución clara de 2-isopropil-4-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-benceno (5,3 g, 16,56 mmol) en DCE (50 ml) se le añadió cloruro de acetilo (2,0 g, 24,84 mmol) y AlCl_3 (3,3 g, 24,84 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas y se bloqueó mediante H_2O (10 ml). Diez min. tras el bloqueo, la solución acuosa se extrajo en CH_2Cl_2 . El extracto combinado se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice (del 0 al 30% de EtOAc en Hex) dio lugar a 1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanona (4,7g, 79%) como un sólido blanco.

15 Paso 2. 2-Bromo-1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanona

A una mezcla caliente de CuBr_2 (0,25 g, 1,10 mmol) en EtOAc (1 ml) se le añadió una solución de 1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanona (0,2 g, 0,55 mmol) en CHCl_3 (1 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 horas, se filtró, y se concentró para proporcionar 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanona (0,23 g, 95%) como un aceite.

20 Paso 3. 4-[4-Isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-tiazol

A una solución de 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanona (0,23 g, 0,51 mmol) en anhídrido dioxano (5 ml) se le añadió Na_2CO_3 (1,1 g, 10,12 mmol) y tioamida (5 ml, 0,31g, 5,06 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 3 horas y se repartió entre H_2O y cloruro de metileno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 30% en Hex) dio lugar a 4-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-tiazol (0,19 g, 95%) como un aceite.

30 Paso 4. 2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenol

Una mezcla de 4-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-tiazol (1,0 g, 2,27 mmol) y K_2CO_3 (1,6 g, 11,34 mmol) en MeOH anhidro (10 ml) se sometió a reflujo durante 8 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró para proporcionar 2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenol.

35 Paso 5. (2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-acetonitrilo

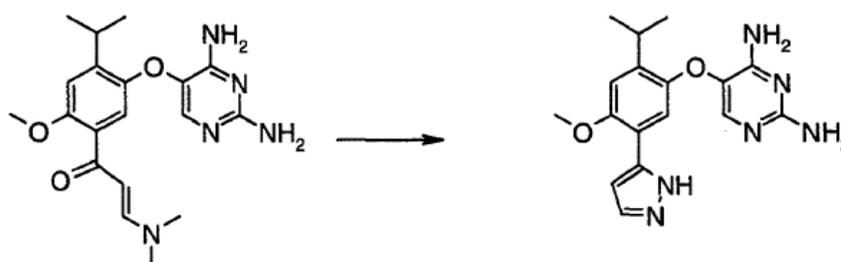
El 2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenol bruto del paso 4 y bromoacetonitrilo (0,33 g, 2,72 mmol) junto a K_2CO_3 (0,94 g, 6,81 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 10 al 20% en hexanos) dio lugar a (2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-acetonitrilo (0,47 g, 72%) como un aceite.

45 Paso 6. 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

Una mezcla de (2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-acetonitrilo (0,27 g, 0,94 mmol) y reactivo de Brederick (0,35 g, 2,01 mmol) se calentó a 100 °C durante 2 horas. El exceso de reactivo de Brederick se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH anhidro (10 ml) y se le añadió anilina HCl (0,38 g, 2,93 mmol). La mezcla de

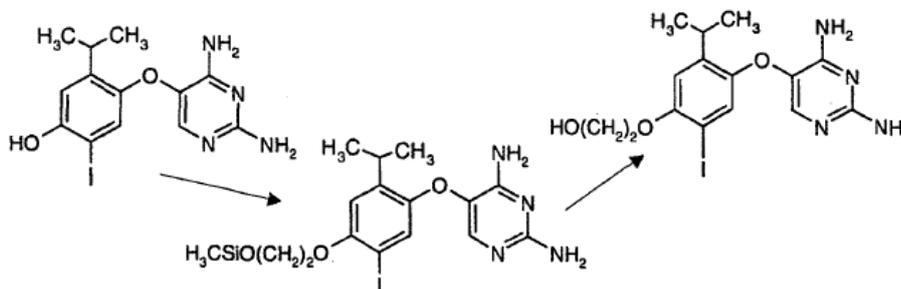
reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas y se repartió entre EtOAc y agua. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se añadieron carbonato de guanidina (0,27 g, 1,49 mmol) y NMP (10 ml) y se calentó hasta 120 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo en EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía rápida en gel de sílice (MeOH al 3% en cloruro de metileno con NH₄OH al 0,1%) dio lugar a 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,15g, 68%) como un sólido. (M+H) = 358.

Ejemplo 50: 5-[5-(N'-Aliliden-hidrazinometil)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina



A una solución de 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-dimetilaminopropenona (0,25 g, 0,67 mmol) en EtOH (6 ml) se le añadió hidrazina hidrato (0,076 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas y se concentró. La recristalización del residuo bruto en EtOH/ EtOAc dio lugar a 5-[5-(N'-aliliden-hidrazinometil)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina (0,228 g, 100%). (M+H) = 341.

Ejemplo 51: 2-[4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]-etanol



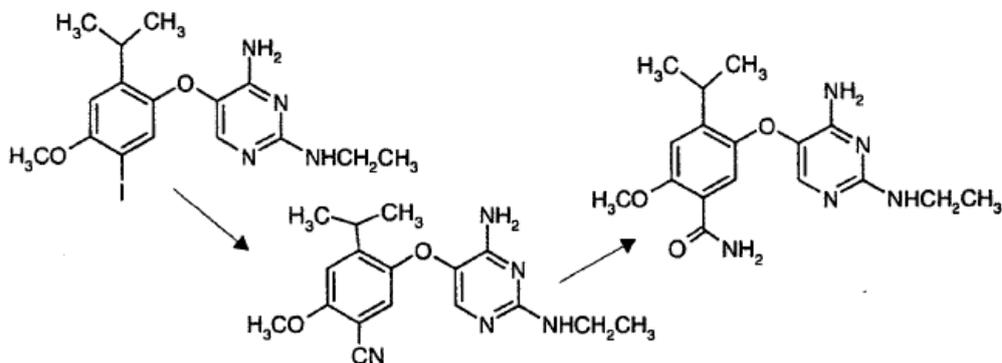
Paso 1. 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2-trimetilsilaniloxi-etoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina

Una mezcla de 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol (0,3 g, 0,78 mmol), (2-bromoetoxi)-terc-butil-dimetilsilano (0,28 g, 1,17 mmol) y K₂CO₃ (0,22 g, 1,56 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se calentó a 50 °C durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se repartió entre cloruro de metileno y agua. El extracto orgánico combinado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice (MeOH al 3% en cloruro de metileno con NH₄OH al 0,1%) dio lugar a 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2-trimetilsilaniloxi-etoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina (0,38 g, 90%) como un sólido.

Paso 2. 2-[4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]-etanol

Se calentó 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2-trimetilsilaniloxi-etoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina (0,38 g, 0,69 mmol) en una solución de HOAc/ THF/ H₂O en una proporción de 3:1:1,95 ml, a 65°C durante 16 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta pH = 9 y se extrajo en cloruro de metileno. El extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice (MeOH al 5% en cloruro de metileno con NH₄OH al 0,1%) dio lugar a 2-[4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]-etanol (0,25 g, 86%) como un sólido blanco. (M+H) = 431

Ejemplo 52: 5-(4-Amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida



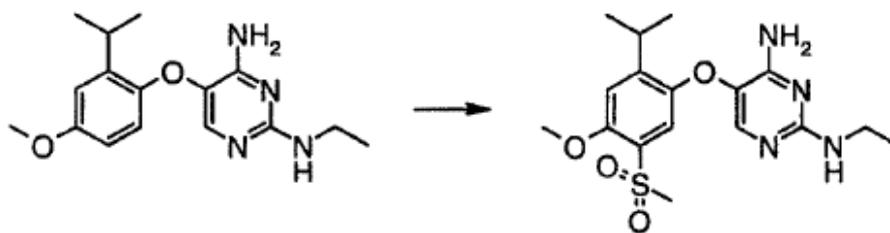
5 Paso 1. 5-(4-Amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo

5 A una solución de N²-Etil-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (1,65 g, 4,12 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se le añadió CuCN, y la mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y la porción insoluble se recogió mediante filtración. El sólido se trituró con una solución de MeOH al 10%/ cloruro de metileno/ NH₄OH al 0,1% (100 ml) y se filtró de nuevo. El filtrado se concentró y se sometió a una cromatografía rápida en gel de sílice (MeOH al 3% en cloruro de metileno con NH₄OH al 0,1%) para proporcionar 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (0,87 g, 71%) como un sólido blanco.

15 Paso 2. 5-(4-Amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida

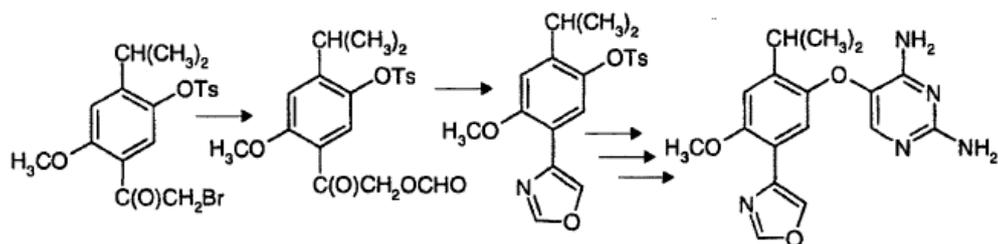
15 A una solución de 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (0,3 g, 0,92 mmol) en EtOH/ H₂O (1:1, 10 ml) se le añadió una solución de NaOH (0,37 g, 9,17 mmol) en H₂O (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 horas y se neutralizó con HCl 3 N. El etanol se eliminó al vacío y el resto de solución acuosa se extrajo en cloruro de metileno. El extracto combinado se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 3 al 8% en hexanos) dio lugar a 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida (0,086g, 27%) como un sólido blanco. (M+H) = 346.

25 Ejemplo 53: N²-Etil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



30 Una mezcla de N²-Etil-5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,30 g, 0,99 mmol), anhídrido metanosulfónico (1,0 g, 5,96 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,37 g, 2,48 mmol) se calentó a 70 °C durante dos horas. La mezcla de reacción caliente se vertió en agua helada y se basificó con una solución sat. de NaHCO₃. La solución acuosa se extrajo luego en cloruro de metileno. El extracto orgánico combinado se lavó con H₂O, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice (MeOH al 1% en cloruro de metileno con NH₄OH al 1%) dio lugar a N²-etil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (87 mg, 23%) como un sólido. (M+H) =381.

35 Ejemplo 54: 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-oxazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



5 Paso 1. Tolueno-4-sulfonato de 5-(2-formiloxi-acetil)-2-isopropil-4-metoxi-fenilo

Una mezcla de 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanon (0,2 g, 0,45 mmol) y formato sódico (0,040 g, 0,60 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo en EtOAc. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar lugar a tolueno-4-sulfonato de 5-(2-formiloxi-acetil)-2-isopropil-4-metoxi-fenilo.

10 Paso 2. 4-[4-Isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-oxazol

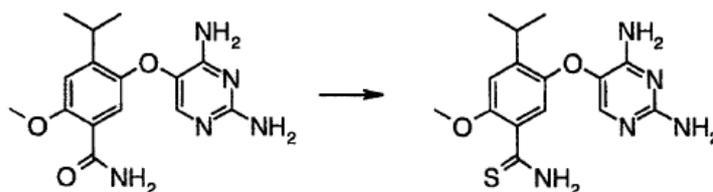
Una solución de tolueno-4-sulfonato de 5-(2-formiloxi-acetil)-2-isopropil-4-metoxi-fenilo bruto anterior y acetato amónico (0,17 g, 2,25 mmol) en HOAc (5 ml) se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se repartió entre cloruro de metileno y una solución sat. de NaHCO₃. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc del 30 al 50% en hexanos) dio lugar a 4-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-oxazol (25 mg, 14%) como un sólido blanco.

20 Paso 3. 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-oxazol-4-il-fenoxil-pirimidin-2,4-diamina

Se convirtió 4-[4-Isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-oxazol, utilizando el procedimiento de los pasos 4-6 del Ejemplo 49, en 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-oxazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 342.

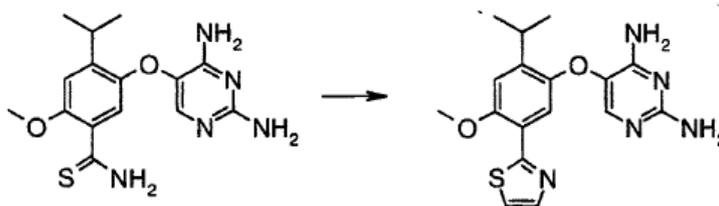
25 Ejemplo 55: 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-2-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

Paso 1. 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-tiobenzamida



30 Una mezcla de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida (0,25 g, 0,79 mmol, preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52) y reactivo de Lawesson (0,96 g, 2,37 mmol) en THF anhidro (20 ml) se agitó a TA durante 16 horas y se concentró al vacío. La cromatografía rápida en gel de sílice (CH₃OH al 5% en cloruro de metileno con NH₄OH al 1%) dio lugar a 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-tiobenzamida (0,201 g, 76%) como un sólido amarillo.

35 Paso 2. 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-2-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



40 A una solución de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-tiobenzamida (0,23 g, 0,69 mmol) en HOAc (5 ml) se le añadió bromoacetaldehído dietilacetal (0,18 g, 0,9 mmol) y TsOH (5 mg) como catalizador. La mezcla de

reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas y se basificó con una solución sat. de NaHCO₃. La solución acuosa se extrajo en cloruro de metileno. El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice (MeOH al 5% en cloruro de metileno con NH₄OH al 1%) dio lugar a 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-2-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,070 g, 28%) como un sólido amarillo. (M+H) = 358.

5

Ejemplo 56: 5-(4-Etoxi-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



10

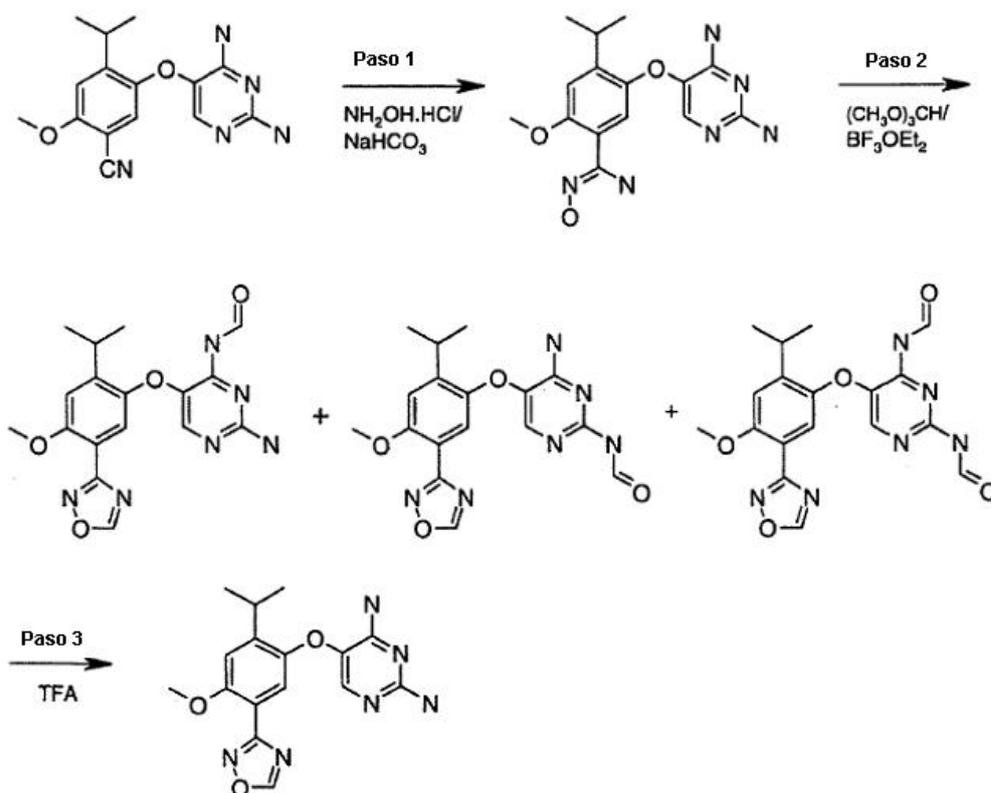
A una solución de 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol (0,2 g, 0,52 mmol) en DMF anhidro (2 ml) se le añadió EtBr (57 mg, 0,52 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía rápida en gel de sílice (MeOH al 3% en cloruro de metileno con NH₄OH al 1%) dio lugar a 5-(4-etoxi-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,17 g, 28%) como un sólido amarillo. (M+H) = 415.

15

Ejemplo 57: 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema U.

20



ESQUEMA U

El 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo utilizado en el paso 1 de este Ejemplo se preparó como se describe en el Esquema 1.

25

Paso 1 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-hidroxi-4-isopropil-2-metoxi-benzamida

La benzamidinación realizada en este paso sigue el procedimiento reportado por Meyer et al., Synthesis 2003, 6, págs. 899-905. A una mezcla en agitación de clorhidrato de hidroxilamina (0,099 g, 1,43 mmol) y hidrógeno

30

carbonato sódico (0,119 g, 1,42 mmol) en etanol (1,4 ml) y agua (0,3 ml) se le añadió 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (0,385 g, 1,29 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Se le añadió una segunda porción de clorhidrato de hidroxilamina (0,049 g, 0,71 mmol) e hidrógeno carbonato sódico (0,060 g, 0,71 mmol). Tras 2 horas adicionales la mezcla se enfrió, se concentró al vacío, luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera luego se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar lugar a 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-hidroxi-4-isopropil-2-metoxi-benzamidina (355 mg) como una espuma amarilla. Este material se utilizó directamente sin posterior purificación.

10 Paso 2 N-[2-Amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]formamida, N-[4-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2-il]formamida y N-[4-formilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2-il]formamida

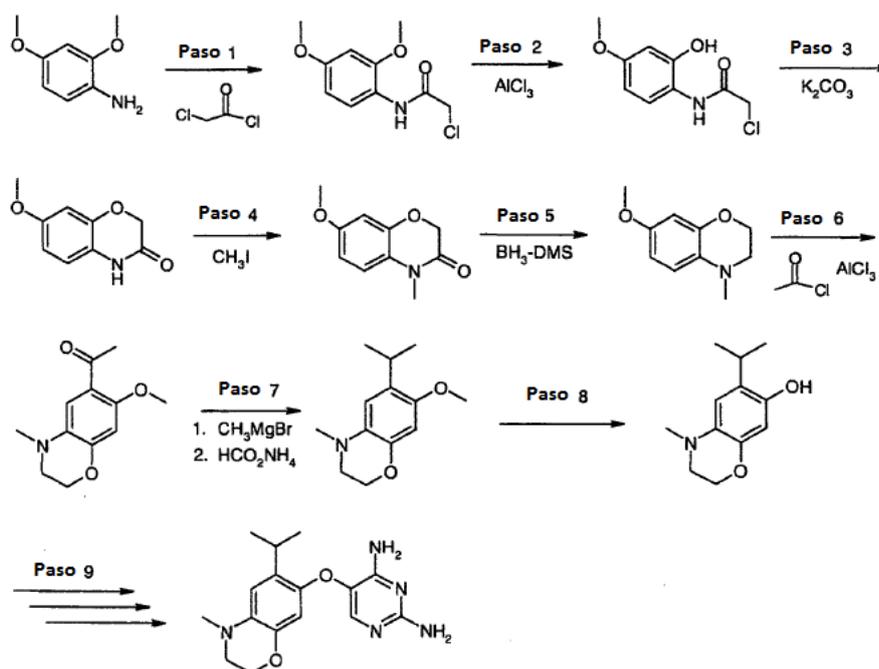
15 La formilación realizada en este paso sigue el procedimiento reportado por Kitamura et al. Chem. Pharm. Bull. 2001, 49, págs. 268-277. A una suspensión de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-hidroxi-4-isopropil-2-metoxibenzamidina (0,350 g, 1,05 mmol) en trimetilortofornato (1,12 g, 10,5 mmol) a TA y bajo nitrógeno se le añadió dietileterato de trifluoruro de boro (1 gota) y luego la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y media. La mezcla resultante se enfrió, se diluyó con DCM (60 ml), luego se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y luego se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar una mezcla de N-[2-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]formamida, N-[4-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2-il]formamida y N-[4-formilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2-il]formamida como un sólido amarillo (260 mg). Este material se utilizó directamente sin posterior purificación.

25 Paso 3 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenol)-pirimidin-2,4-diamina

Una mezcla de N-[2-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]-formamida, N-[4-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2-il]-formamida y N-[4-formilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2-il]-formamida (0,164 g) en ácido trifluoroacético (10 mL) se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla luego se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía rápida (metanol al 0-5% en DCM) para dar lugar a 76 mg de 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina como su sal del ácido trifluoroacético. (M+H)⁺ = 343; PF 135-138,5 °C.

Ejemplo 58: 5-(6-Isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

35 El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en el Esquema V. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.



40

Paso 1. 2-cloro-N-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetamida

- Una mezcla de 2,4-dimetoxi anilina (30,6 g, 0,2 mol), TEA (27,9 mL, 0,2 mol) en 600 mL de cloruro de metileno se agitó a 0°C bajo nitrógeno. Cloruro de cloroacetilo (16 mL, 0,2 mol) se le añadió gota a gota, y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0°C, y luego se agitó durante otras dos horas adicionales durante las cuales la mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA. La reacción se bloqueó mediante la adición de HCl 1N, seguido de bicarbonato sódico saturado acuoso. La mezcla acuosa se repartió con EtOAc, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 45,58 g de 2-cloro-N-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetamida bruto. EM (M+H) = 230.
- 5
- Paso 2. 2-cloro-N-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acetamida
- 10
- 2-cloro-N-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetamida (45,8 g, 0,2 mol) se disolvió en 1000 mL de cloruro de metileno, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió en porciones tricloruro de aluminio (78,9 g, 0,6 mol) durante 30 min, y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 17 horas a TA. La mezcla de reacción se concentró a un volumen de 200 mL bajo presión reducida, y luego se vertió en hielo. Los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el líquido se recogió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para dar lugar a 39,67 g de 2-cloro-N-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acetamida. EM (M+H) = 216.
- 15
- Paso 3. 7-Metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 20
- 2-cloro-N-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acetamida (390,0 g, 0,18 mol) y carbonato potásico en polvo (27,6 g, 0,2 mol) se añadieron a 1000 mL de acetona, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante ocho horas. La mezcla de reacción se enfrió, los sólidos se eliminaron mediante filtración, y el líquido se concentró bajo presión reducida para proporcionar 32,56 g de 7-metoxi-4H-benzo[1,4] oxazin-3-ona bruto. (M+H) = 180.
- 25
- Paso 4. 7-Metoxi-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
- 30
- 7-Metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (11,61 g, 0,065 mol) en 100 mL de DMF seco se agitó a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió en porciones hidruro sódico (60%, 2,85 g, 0,072 mol) durante 30 min, tras lo cual se añadió gota a gota yoduro de metilo (4,44 mL, 0,071 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 horas, luego se vertió en 1400 mL de agua. La mezcla acuosa resultante se extrajo cuatro veces con 400 mL de EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, luego salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 13,07 g de 7-metoxi-4-metil-4H-benzo-[1,4]oxazin-3-ona. (M+H) = 194.
- 35
- Paso 5. 7-Metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 40
- Se añadió 7-metoxi-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (13,07 g, 0,68 mol) a 100 mL de THF seco, y la mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota dimetilsulfuro de boro (13,6 mL, 0,136 mol) durante una hora, y la mezcla de reacción se dejó a reflujo durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió y luego se bloqueó mediante la adición de 50 mL de HCl acuoso al 10%. El precipitado se eliminó mediante filtración, y el líquido se concentró bajo presión reducida para proporcionar 11,17 g de 7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo [1,4] oxazina. (M+H) = 180.
- 45
- Paso 6. 1-(7-Metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona
- 50
- 7-Metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (11,17 g, 0,625 mol) en 400 mL de 1,2-dicloroetano se agitó a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió en porciones tricloruro de aluminio (8,3 g, 0,625 mol), seguido de adición gota a gota de cloruro de acetilo (4,9 mL, 0,678 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2,5 horas. Se añadió tricloruro de aluminio (3 g), y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y 550 mL de HCl 3N se añadió. La mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno, y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida para dar lugar a 10,48 g de 1-(7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona. (M+H) = 222.
- 55
- Paso 7. 6-Isopropil-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
- 60
- 1-(7-Metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona (10,48 g, 0,473 mol) se disolvió en 25 mL de THF seco y la mezcla de reacción se agitó a 0°C bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (22 mL de solución 3M en Et₂O, 0,15 mol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante dos horas. La reacción se bloqueó mediante la adición gota a gota de 50 mL de cloruro de amonio acuoso al 10%, seguido de agua. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en 95 mL de ácido acético y la mezcla de reacción se agitó a TA bajo nitrógeno. Se añadieron formiato de amonio (14,92 g) y 10% de paladio sobre carbono activado (1,0 g), y la mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió, los sólidos se retiraron mediante filtración, y el filtrado se diluyó con agua, y se hizo neutro mediante la adición de bicarbonato sódico sólido. La solución acuosa resultante se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida para dar lugar a 9,97 g de 6-isopropil-7-metoxi-4-metil-3, 4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina.
- 65

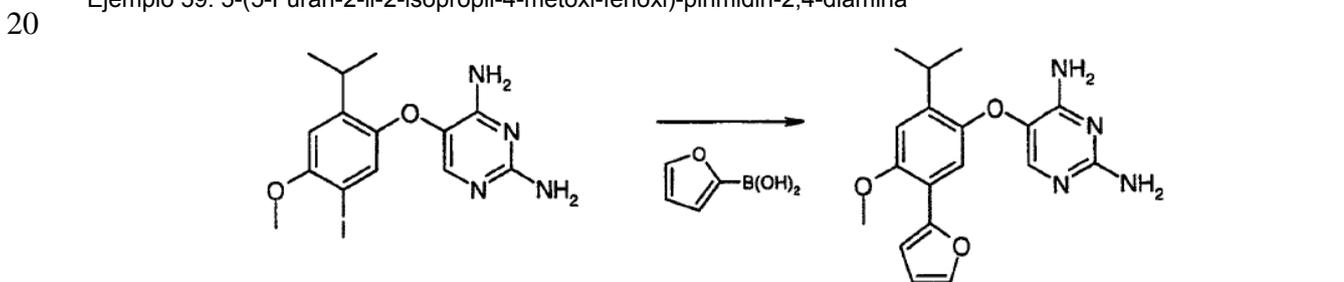
Paso 8. 5-(6-Isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

5 6-Isopropil-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (2,21 g, 0,01 mol) se disolvió en 20 mL de cloruro de metileno, y la mezcla de reacción se enfrió a -65°C . Se le añadió gota a gota tribromuro de boro (12 mL de solución 1M en cloruro de metileno, 0,012 mol) durante 15 min, y la mezcla de reacción se agitó durante 5,5 horas, durante ese tiempo la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C . La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 24 horas a TA. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C , y se añadió metanol lentamente hasta finalizar la reacción exotérmica. La mezcla de reacción se repartió entre agua y cloruro de metileno, y la fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para dar lugar a 1,38 g de 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4] oxazin-7-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 208.

Paso 9. 5-(6-Isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

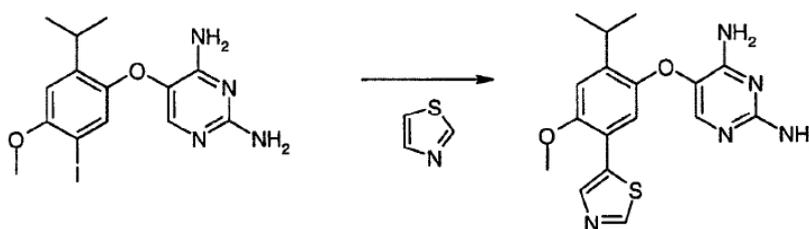
15 5-(6-Isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina se convirtió, utilizando el procedimiento del los pasos 4-6 del Ejemplo 49, en 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 316. PF = $167,3-170,1^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 59: 5-(5-Furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



25 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (400 mg, 1 mmol), ácido furan 2-borónico (285 mg, 1,5 mmol) y Pd (Ph_3) 2Cl_2 (50 mg) se recogieron en 13 mL de dioxano desgasificado en un frasco de presión con tapón de rosca. Se le añadió bicarbonato sódico (2 mL de solución acuosa 2M), y la mezcla de reacción se calentó hasta 105°C durante 40 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (3% a 5% MeOH en cloruro de metileno con hidróxido de amonio 1%) para dar lugar a 53 mg de 5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 339. PF = $253,7-254,6^{\circ}\text{C}$.

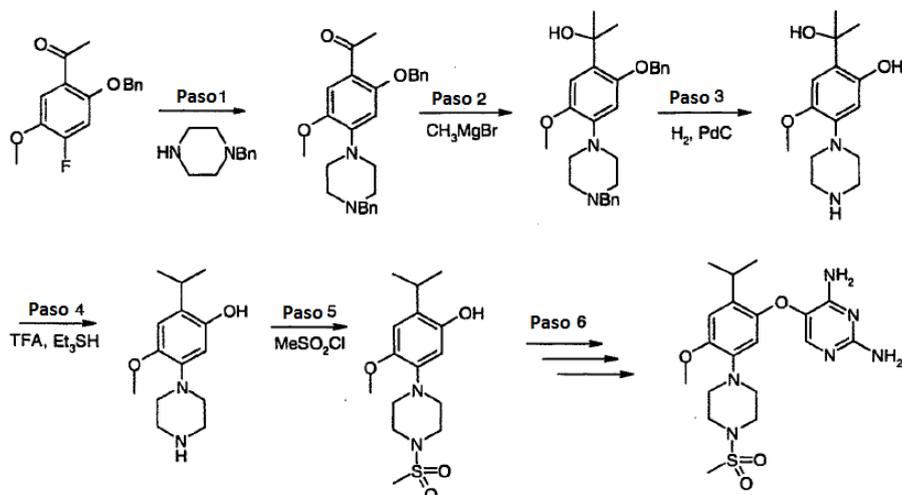
Ejemplo 60: 5-(5-Furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



35 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (400 mg, 1,0 mmol), acetato de potasio ((147 mg), Pd (Ph_3) 2Cl_2 (40 mg en 2 mL de dimetil acetamida) y tiazol se añadieron a un vial de presión con tapón de rosca y se calentaron a 155°C durante 40 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (3% a 5% MeOH en cloruro de metileno con 1% de hidróxido de amonio) para dar lugar a 61 mg de 5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 356. PF = $199,1-203,3^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 61: 5-[2-Isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenoxi] -pirimidin-2,4-diamina

45 El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en Esquema W.



ESQUEMA W

5 Paso 1. 1-[4-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-5-metoxi-fenil]-etanona

A una solución de 1-(2-benciloxi-4-fluoro-5-metoxi-fenil)-etanona (4,25 g, 15,5 mmol) en 3 mL de DMF se le añadió 1-bencil-piperazina (5,4 g, 30,9 mmol) y carbonato potásico (4,28 g, 30,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 130-140°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se vertió en agua helada, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (hexanos: acetato de etilo 8,5: 1,5) para dar lugar a 4,5 g (73%) de 1-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-5-metoxi-fenil]-etanona como un sólido. PF = 90-92°C.

15 Paso 2. 2-[2-Benciloxi-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-5-metoxi-fenil]-propan-2-ol

1-[4-(4-Bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-5-metoxi-fenil]-etanona (4,25 g, 11,3 mmol) se disolvió en 100 mL de THF seco, y la solución resultante se enfrió hasta 0°C y se agitó bajo nitrógeno. Se le añadió gota a gota bromuro de metil magnesio (5,6 mL, 16,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas adicionales a TA, luego se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio saturado acuoso, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (hexanos: acetato de etilo 8:2) para dar lugar a 4,73 g (94%) de 2-[2-benciloxi-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-5-metoxi-fenil]-propan-2-ol como un sólido. PF = 94-96°C.

25 Paso 3. 2-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol

Una mezcla de 2-(2-benciloxi-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-5-metoxi-fenil)-propan-2-ol (2,01 g, 4,5 mmol) 10 % Pd/C (0,28 g) en EtOH (60 mL) se hidrogenó a 50 psi a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el catalizador, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar 1,1g (92%) de 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol.

30 Paso 4. 2-Isopropil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol

A una solución en agitación de 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol (0,5 g, 1,9 mmol) en DCM bajo nitrógeno se le añadió a TA ácido trifluoroacético (7,2 mL, 93,86 mmol) seguido de trietil silano (3,0 mL, 18,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a TA, y luego se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre DCM y carbonato potásico saturado acuoso. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para conseguir 0,47 g (99%) de 2-isopropil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol como un aceite.

35 Paso 5. 2-Isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenol

A una solución en agitación de 2-isopropil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol (0,47 g, 1,88 mmol) en DCM a 0°C bajo nitrógeno se le añadió TEA (0,26 mL, 1,89 mmol), seguido de cloruro de metanosulfonilo (0,15 mL, 1,89 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min, y luego se dejó calentar a TA. La mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua, y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó (MgSO₄), se filtró, y se evaporó bajo

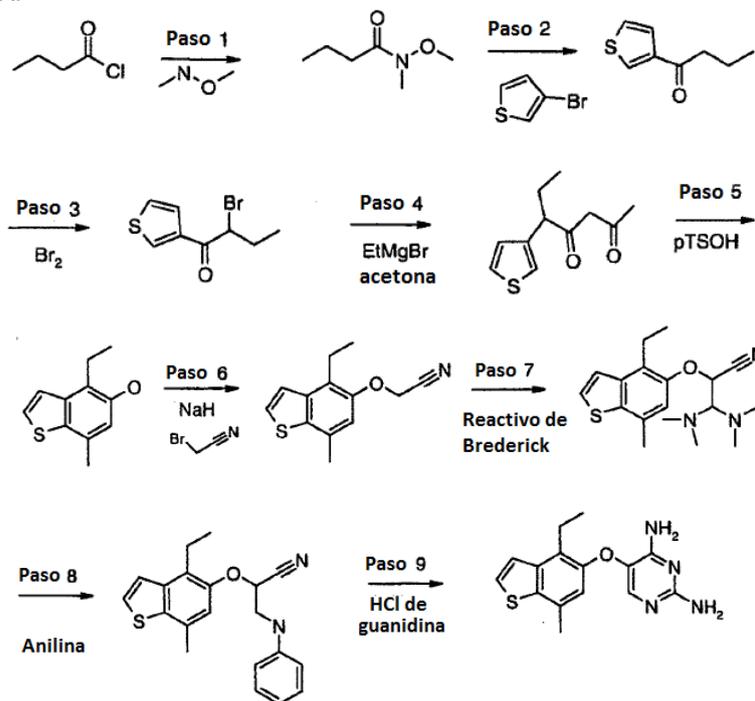
presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida (hexanos: EtOAc 3: 2) para conseguir 0,1 g (16%) de 2-isopropil-5-(4-metano-sulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenol como un aceite.

Paso 6. 5-[2-Isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina

2-Isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenol se convirtió, utilizando el procedimiento del los pasos 4-6 del Ejemplo 49, en 5-[2-isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 437. PF = 115-117°C.

10 Ejemplo 62: 5-(4-Etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones. El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en el Esquema X.



ESQUEMA X

Paso 1 N-Metoxi-N-metil-butiramida

20 Piridina (100 mL) se enfrió hasta 0°C, y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (20,14g, 206 mmol) se le añadió con agitación. Esta solución se agitó durante 10 min, y luego una solución de cloruro de butirilo (19,5 ml, 20g, 188 mmol) disuelto en 50 ml cloruro de metileno se le añadió mediante un embudo durante 30 min. Se formó un precipitado a los 5 min. Esta suspensión se agitó y se dejó calentar a TA. La agitación se mantuvo durante 2,0 horas, y la reacción se diluyó con agua, se extrajo con cloruro de metileno dos veces. Las capas de cloruro de metileno se combinaron y se lavaron con HCl 1N dos veces y una vez con salmuera. Se le añadió éter de dietilo (100 mL) para facilitar la separación de la emulsión, y la capa orgánica se separó y se lavó con solución saturada de bicarbonato, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar N-metoxi-N-metil-butiramida como un aceite (22,1 g, 89%).

30 Paso 2. 1-Tiofen-3-il-butan-1-ona

35 3-Bromotiofeno (11 g, 67 mmol) disuelto en hexanos (110 ml) se enfrió a -20°C en acetona/ baño de agua, y n-BuLi (28 ml, 71 mmol, solución 2,5 N en hexanos) se le añadió lentamente, durante 10 min, luego se agitó 10 min a -20°C. THF se le añadió (10 ml) a lo largo de 5 min con agitación rápida. Se formó un precipitado después de añadir alrededor de 2/3. Tras añadir todo el THF, la mezcla de reacción se agitó 20 min a -20°C, luego 20 ml de hexanos se le añadió y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C. N-Metoxi-N-metil-butiramida (9,29 g, 71 mmol) disuelto en 20 ml de hexanos se le añadió mediante una cánula a lo largo de 5 min, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se bloqueó con agua, luego HCl 1 N (75 ml), se extrajo dos veces con éter, se lavó con HCl 1N, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un aceite, que se cromatografió mediante cromatografía rápida (5% EtOAc/ hexanos) para proporcionar 6,7 g, 64% de 1-tiofen-3-il-butan-1-ona como un aceite.

Paso 3. 2-Bromo-1-tiofen-3-il-butan-1-ona

1-Tiofen-3-il-butan-1-ona (6,7 g, 43 mmol) en 210 mL de éter de dietilo se enfrió hasta 0°C, y se le añadió gota a gota 0,6 ml de ácido acético glacial, seguido de bromo (2,26 ml, 46 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA durante horas. La mezcla de reacción se lavó con agua, tiosulfato de sodio 1 N, salmuera, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar un aceite que se cromatografió (5% EtOAc/ hexanos) para proporcionar 6,1 g de 2-bromo-1-tiofen-3-il-butan-1-ona, 79%, como un aceite.

10 Paso 4. 5-Tiofen-3-il-heptano-2,4-diona

EtMgBr (6,69 ml, 13 mmol, 2 M en éter de etilo) en benceno (10 ml) se enfrió hasta 0°C, y se añadió lentamente tBuOH (1,28 ml, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min, luego se le añadió acetone (530 ul, 7 mmol), seguido de una solución de 2-bromo-1-tiofen-3-il-butan-1-ona (1,3 g, 6 mmol) en 3 ml de benceno mediante una cánula. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1 hora, y se le añadió acetona (250 ul). La mezcla de reacción se calentó 2 horas más a reflujo. La reacción se enfrió, se bloqueó con HCl 1 N (10 ml), se extrajo tres veces con éter de dietilo, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se cromatografió (5% acetato de etilo/ hexanos) para proporcionar 247 mg de 2-bromo-1-tiofen-3-il-butan-1-ona como material de partida y 520 mg de 5-tiofen-3-il-heptano-2,4-diona, 44%.

20 Paso 5. 4-Etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ol

5-Tiofen-3-il-heptano-2,4-diona (410 mg, 2 mmol) se disolvió en 15 ml de benceno, y se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (408 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 30 min, se enfrió, se diluyó con dietil éter, se lavó con bicarbonato sódico saturado, agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío proporcionó 370 mg de 4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ol, 98 %, como un sólido blanco.

30 Paso 6. (4-Etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-acetonitrilo

4-Etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ol (438 mg, 2 mmol) se disolvió en 10 ml de DMF, y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadió hidruro sódico (66 mg, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 30 min a 0°C. Se añadió bromoacetonitrilo (170 ul, 3 mmol), y la mezcla de reacción se agitó 10 min a 0°C, luego se dejó calentar a TA. La reacción se bloqueó tras 1 hora a TA con agua, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se cromatografió (10% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 422 mg de (4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-acetonitrilo como un aceite, 80%.

40 Paso 7. 3,3-Bis-dimetilamino-2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-propionitrilo

3, 3-Bis-dimetilamino-2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-propionitrilo (422 mg, 2 mmol) se disolvió en 2,5 ml de terc-butoxibis (dimetilamino) metano, y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta TA y el volumen se redujo bajo 1 mm de vacío mientras se calentaba a 60°C. El residuo se colocó posteriormente en una bomba de alto vacío durante 1 hora para proporcionar 3,3-bis-dimetilamino-2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-propionitrilo, 595 mg, 98 %, como un aceite.

45 Paso 8. 2-(4-Etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo

3,3-Bis-dimetilamino-2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-propionitrilo (590 mg, 2 mmol) y anilina HCl (1,1g, 9 mmol) en 5 mL de etanol absoluto se calentaron a reflujo durante 2,0 horas. En un frasco separado, se mezclaron guanidina HCl (0,850 mg, 9 mmol) y una solución de metóxido sódico (1,83 ml, 9 mmol, solución 4,9 molar en metanol) en 1 ml de etanol. La solución de guanidina se añadió a la mezcla de reacción mediante una pipeta, y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 5 horas, luego se enfrió. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se cromatografió (5% MeOH/ cloruro de metileno/ 1% NH₄OH) para proporcionar 368 mg de 2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo, 61%. También estaba presente 50 mg de 5-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina, 9%.

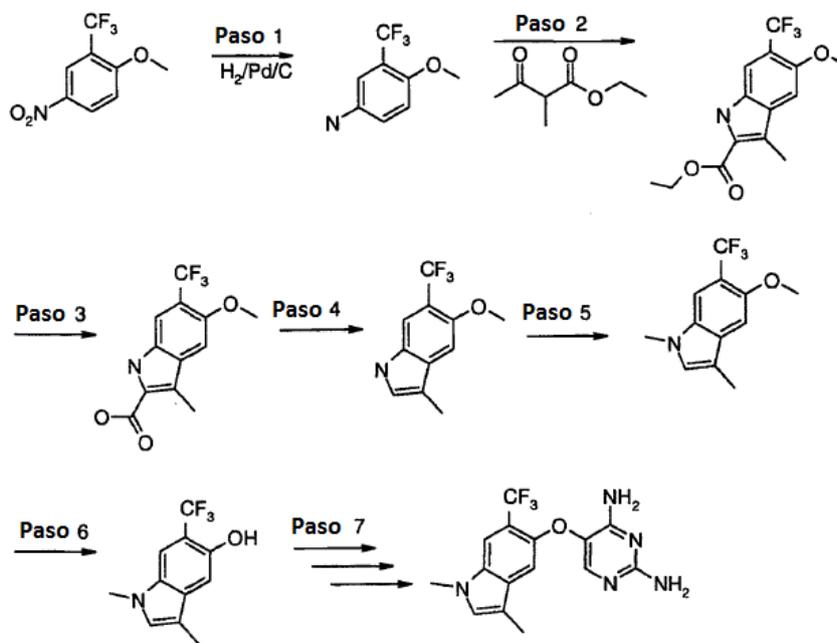
55 Paso 9. 5-(4-Etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

2-(4-Etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo (360 mg, 1 mmol), guanidina HCl (411 mg, 4 mmol) y metóxido sódico (880 ul, 4 mmol, solución 4,9 M en metanol) en 5 mL de etanol absoluto se calentaron a reflujo en 5 ml de etanol absoluto durante 2 horas. Guanidina HCl premezclada (411 mg, 4 mmol) y metóxido sódico (880 ul, 4 mmol, solución 4,9 M en metanol) en 1 ml EtOH se añadió mediante pipeta, y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo dos veces con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar 241 mg de 5-(4-etil-7-metilbenzo-[b] tiofen-5-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina como un sólido blanco (74%). Espec. masas M+H =

301, P.F. = 181°C. La recrystalización de 175 mg de este producto a partir de MeOH y HCl/ dietilo éter dio lugar a 98 mg de la correspondiente sal de HCl 49%. Espec. masas M+H = 301, P.F. > 300 °C.

Ejemplo 63: 5-(1,3-Dimetil-6-trifluorometil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

5 El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en el Esquema Y. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.



ESQUEMA Y

Paso 1. 4-Metoxi-3-trifluorometil-fenilamina

15 1-Metoxi-4-nitro-2-trifluorometil-benceno (10g, 45 mmol) se hidrogenó en un aparato Paar con agitación a 50 psi durante 4 horas, con 1 g, 10 % peso de Pd/C. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar 8,6 g de 4-metoxi-3-trifluorometil-fenilamina, 99%, como un sólido.

Paso 2. 5-Metoxi-3-metil-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

20 4-Metoxi-3-trifluorometil-fenilamina (5 g, 26 mmol) en 12 mL de agua se enfrió a -5°C (hielo/ baño de metanol). Se le añadió gota a gota HCl conc. (7 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Una solución de NaNO₂ (2,0 g, 29 mmol) disuelto en 3 ml de agua se le añadió gota a gota durante 10 min, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió posteriormente acetato de sodio (1,8 g, 22 mmol), y la agitación continuó a -5°C. En un frasco separado, se agitó alfa acetoacetato de etilo (4,55 g, 29 mmol) en 20 ml de etanol absoluto, y se le añadió KOH (1,6 g, 29 mmol) disuelto en 3 ml de agua, seguido de hielo (30g). La sal de diazonio resultante se añadió rápidamente a la mezcla de reacción, enjuagando con 5 ml de EtOH, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3,5 horas, se guardó posteriormente a -10°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó bajo presión reducida para dejar un residuo líquido. En un frasco separado se mezclaron 100 ml de EtOH y 21 ml de cloruro de acetilo, con enfriamiento en un baño de hielo, luego se calentó a 70°C. El residuo líquido se le añadió mediante una pipeta durante 15 min. A la solución de cloruro de acetilo. Esta mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas, se enfrió, se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10% acetato de etilo/ hexano) para proporcionar 3,0 g de 5-metoxi-3-metil-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, 38% como un sólido blanco.

Paso 3. Ácido 5-metoxi-3-metil-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxílico.

40 5-Metoxi-3-metil-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3,0 g, 10 mmol) se disolvió en 10 ml de etanol absoluto, y se le añadió una solución de KOH (1,7 g, 30 mmol) en 7 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas, luego se enfrió, se acidificó lentamente con HCl 6 N a pH = 2, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio,

se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 2,0 g, (73 %) de ácido 5-metoxi-3-metil-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxílico.

Paso 4. 5-Metoxi-3-metil-6-trifluorometil-1H-indol

5 A una solución de ácido 5-metoxi-3-metil-6-trifluorometil-1H-indol-2-carboxílico (2,0 g, 7 mmol) en 5 ml de quinolina se le añadió polvo de cobre (50 mg), y la mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 1,5 horas. Se le añadió polvo de cobre (50 mg), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se vertió en 50 ml de HCl 6N, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió (10% EtOAc/ hexanos) para proporcionar 5-metoxi-3-metil-6-trifluorometil-1H-indol (850 mg, 51%) como un sólido.

15 Paso 5. 5-Metoxi-1,3-dimetil-6-trifluorometil-1H-indol

Una solución de 5-metoxi-3-metil-6-trifluorometil-1H-indol (900 mg, 4 mmol) en 7 ml de DMF se enfrió hasta 0°C, y se le añadió hidruro sódico (104 mg, 4 mmol, polvo 95%). La mezcla de reacción se agitó 15 min a 0°C, y luego se le añadió yodometano (270 μ l, 4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y se dejó calentar a TA. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 0°C, se bloqueó mediante la adición de NH₄Cl 1N, se diluyó con agua, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-metoxi-1,3-dimetil-6-trifluorometil-1H-indol (725 mg, 75%) como un sólido.

25 Paso 6. 1,3-Dimetil-6-trifluorometil-1H-indol-5-ol

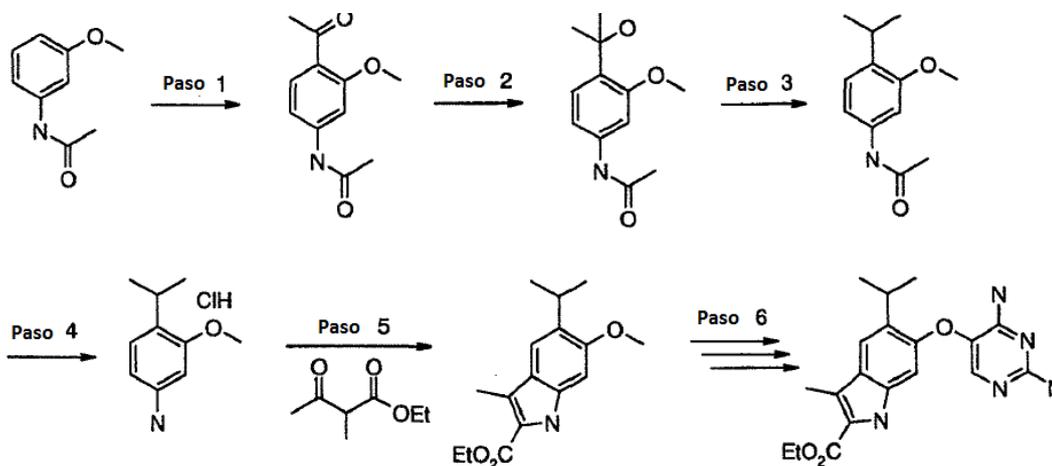
5-Metoxi-1,3-dimetil-6-trifluorometil-1H-indol (725 mg, 3 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) se enfrió hasta 0°C, y se añadió lentamente mediante una jeringa BBr₃ (14,9 mL de una solución 1N en cloruro de metileno). La mezcla de reacción se agitó 15 min a 0°C, luego se dejó calentar a TA con agitación durante one hora. La mezcla de reacción se bloqueó lentamente con 75 mL de NaOH 1N. La mezcla se acidificó hasta pH 5 con HCl 1N, se extrajo con cloruro de metileno, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se cromatografió (20% EtOAc/ Hexanos) para proporcionar 235 mg (75%) de 1,3-dimetil-6-trifluorometil-1H-indol-5-ol.

35 Paso 7. 1,3-Dimetil-6-trifluorometil-1H-indol-5-ol

1,3-Dimetil-6-trifluorometil-1H-indol-5-ol se convirtió en 5-(1,3-dimetil-6-trifluorometil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina utilizando el procedimiento del los pasos 6-9 del Ejemplo 62 (70 mg). La correspondiente sal de clorhidrato se recristalizó a partir de MeOH/ éter de dietilo. (M+H) = 338, PF 256°C.

40 Ejemplo 64: Ácido 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxílico

Este compuesto no esta cubierto por las reivindicaciones. El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en el Esquema Z.



45 ESQUEMA Z.

Paso 1. N-(4-Acetil-3-metoxi-fenil)-acetamida

N-(3-Metoxi-fenil)-acetamida (17,7 g, 107 mmol) en cloruro de metileno se enfrió hasta 0°C, y se añadió lentamente cloruro de acetilo (19,0 ml, 268 mmol), seguido de cloruro de aluminio (35,7 g, 268 mmol) en pequeñas porciones durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó 15 min a 0°C, luego se dejó calentar a TA con agitación. La mezcla de reacción se vertió en hielo, se agitó 35 min, y se filtró. El sólido se lavó con agua. El filtrado se extrajo con EtOAc y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Los sólidos combinados dieron lugar a N-(4-acetil-3-metoxi-fenil)-acetamida (16,5 g., 74%) como un sólido.

Paso 2. N-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-3-metoxi-fenil]-acetamida

Cloruro de metil magnesio (49,9 ml, 150 mmol, solución 3 M en THF) en 100 ml de THF se enfrió hasta 0°C, y se le añadió mediante cánula N-(4-acetil-3-metoxi-fenil)-acetamida (14,1 g, 68 mmol) en 200 ml de THF durante 25 min. La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar a TA durante 2,5 horas. La reacción se bloqueó mediante adición de NH₄Cl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio 1 N, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron bajo presión reducida para conseguir N-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metoxifenil]-acetamida (16,4 g, 100%).

Paso 3. N-(4-Isopropil-3-metoxi-fenil)-acetamida

N-[4-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-3-metoxi-fenil]-acetamida (16,4 g) en 100 ml de ácido acético glacial se agitó a TA bajo N₂, y se le añadió paladio sobre carbono activado (3 g, 10 % peso), seguido de 5 g de formiato de amonio. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo. Tras 30 min se le añadió 5 g de formiato de amonio, y tras 45 min. se le añadió otros 8,5 g de formiato de amonio. El reflujo continuó durante otra hora, luego la mezcla de reacción se enfrió, y se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La evaporación bajo presión reducida dio lugar a N-(4-isopropil-3-metoxi-fenil)-acetamida (15,1 g, 99%).

Paso 4. 4-Isopropil-3-metoxi-fenilamina

N-(4-Isopropil-3-metoxi-fenil)-acetamida (14,5g, 69,9 mmol) en 200 ml de HCl 6 N se calentó hasta 95°C durante 3,0 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, y se permitió aposentar durante 72 horas a TA, durante dicho tiempo se formaron cristales. La mezcla de reacción se filtró, y los cristales se lavaron con HCl 1N y se secaron al vacío para proporcionar 4-isopropil-3-metoxi-fenilamina como una sal de HCl (7,6 g, 60%).

Paso 5. 5-Isopropil-6-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

La sal de HCl de 4-Isopropil-3-metoxi-fenilamina (3,1g, 19 mmol) se enfrió a -5°C (hielo/ baño de metanol), y se añadió gota a gota una mezcla de 8 ml de agua y 5 ml de HCl concentrado. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min, y se le añadió gota a gota nitrito de sodio (1,42 g, 21 mmol) disuelto en 3 ml de agua durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min, luego se le añadió acetato de sodio (1,3 g, 16 mmol) en un frasco separado, a una mezcla en agitación de alfa-acetoacetato de etilo (3,26g, 21 mmol) en 15 ml de etanol absoluto se le añadió KOH (1,2 g, 21 mmol) disuelto en 3 ml de agua y luego se añadió hielo (10 g). Esta mezcla se le añadió la sal de diazonio, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se guardó a -10°C durante 16 horas, luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron bajo presión reducida en un residuo líquido. En un frasco separado, 100 ml de EtOH se mezcló lentamente con 22 ml de cloruro de acetilo, con enfriamiento en un baño de hielo. La solución de EtOH/ cloruro de acetilo se calentó hasta 70°C, y se añadió el residuo mediante una pipeta durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas, se enfrió, se evaporó bajo presión reducida para proporcionar una solución; se diluyó con agua (100 ml) y se filtró. El sólido se lavó con agua. El sólido se trituró con hexanos para proporcionar 5-isopropil-6-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,7 g, 34%) como un sólido.

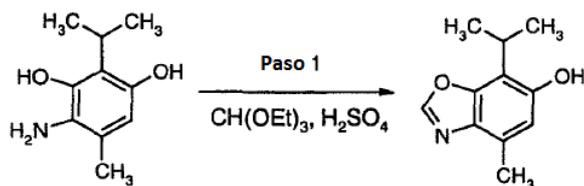
Paso 6. 6-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

5-Isopropil-6-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo se convirtió en 6-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo utilizando el procedimiento de los pasos 5-9 del Ejemplo 62. Espec. masas M+H = 370, PF 188,2°C.

6-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo se convirtió en ácido 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxílico mediante un tratamiento con hidróxido de potasio metanólico. (91 mg, 76%). Espec. masas M+ H= 342; PF >300 °C

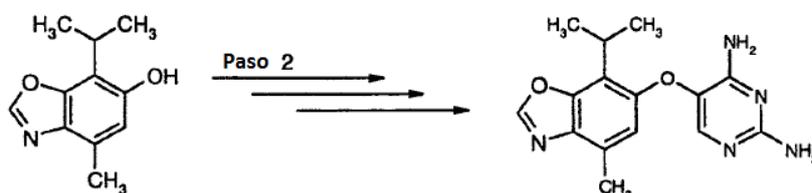
Ejemplo 65: 5-(7-Isopropil-4-metil-benzooxazol-6-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

Paso 1. 7-Isopropil-4-metil-benzooxazol-6-ol



5 A un frasco cargado con 4-amino-2-isopropil-5-metil-benceno-1,3-diol (450 mg, 2,5 mmol) (Treibs y Albrecht, Journal fuer Praktische Chemie (1961), 13, 291-305), se purgó con argón, y se enfrió hasta 0°C se le añadió secuencialmente trietilortoformato (0,7 mL, 4,2 mmol), EtOH (4 mL), y una solución 10% v/v de H_2SO_4 en EtOH (40 mL). La reacción se dejó calentar hasta TA lentamente, se agitó durante toda la noche, se bloqueó con saturado NaHCO_3 , y se concentró. El residuo se repartió entre agua y cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar 510 mg de 7-isopropil-4-metil-benzoxazol-6-ol.

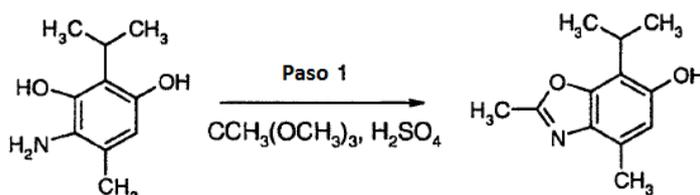
10 Paso 2. 5-(7-Isopropil-4-metil-benzoxazol-6-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina



15 Utilizando el procedimiento de los pasos 5-7 del Ejemplo 2, 7-isopropil-4-metil-benzoxazol-6-ol se convirtió en 5-(7-isopropil-4-metil-benzoxazol-6-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina. La sal de clorhidrato se recrystalizó a partir de EtOH/ éter de dietilo. EM (M+H): 300. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Ejemplo 66: 5-(7-Isopropil-2,4-dimetil-benzoxazol-6-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina

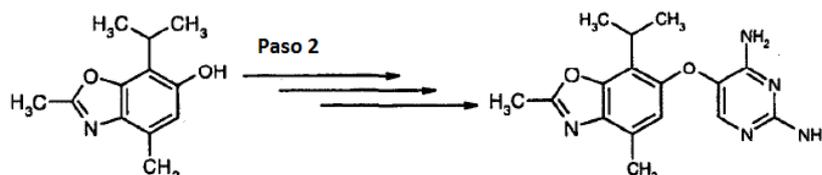
20 Paso 1. 7-Isopropil-2,4-dimetil-benzoxazol-6-ol



25 A un frasco cargado con 4-amino-2-isopropil-5-metil-benceno-1,3-diol (250 mg, 1,4 mmol) (Treibs y Albrecht, Journal fuer Praktische Chemie (1961), 13, 291-305), se purgó con argón, y se enfrió hasta 0°C , se le añadió secuencialmente trietilortoformato (0,53 mL, 4,2 mmol), MeOH (2,5 mL), y una solución 10% v/v de H_2SO_4 en MeOH (25 mL). La reacción se dejó calentar hasta TA lentamente, se agitó durante toda la noche, se bloqueó con NaHCO_3 saturado, y se concentró. El residuo se repartió entre agua y cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación a través de una cromatografía rápida dio lugar a 175 mg de 7-isopropil-2,4-dimetil-benzoxazol-6-ol.

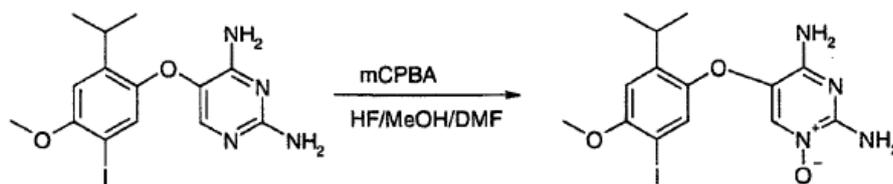
30

Paso 2. 5-(7-Isopropil-2,4-dimetil-benzoxazol-6-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina



35 Utilizando el procedimiento del los pasos 5-7 del Ejemplo 2, 7-isopropil-2,4-dimetil-benzoxazol-6-ol se convirtió en 5-(7-Isopropil-2,4-dimetil-benzoxazol-6-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina. La sal de clorhidrato se recrystalizó a partir de EtOH/ éter de dietilo. EM (M+H): 314, PF $>300^\circ\text{C}$. Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

40 Ejemplo 67: 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-1-oxi-pirimidin-2,4-diamina



5 A una solución del compuesto 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (1,6g, 4,0 mmol) en DMF/MeOH (30 ml/ 10 ml) se le añadió HF (solución acuosa 48%, 0,3 ml, 8,3 mmol). Tras 3 min, se le añadió ácido m-cloroperoxisbenzoico (80%, 2,16 g, 10,0 mmol), la mezcla se agitó a TA durante una hora. Se le añadió solución acuosa 1N de NaOH fría, y la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 2%, 5%, 6%, 8% MeOH en CH₂Cl₂ con NH₄OH 0,1 %) para proporcionar 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-1-oxi-pirimidin-2,4-diamina (0,2g, 12%) como un sólido amarillo. (M+H) = 417.

10

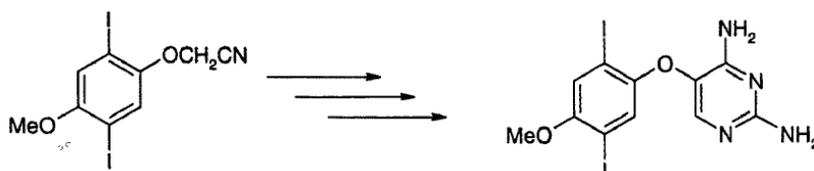
Ejemplo 68: 5-(2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



15 Paso 1. (2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-acetone nitrilo.

20 Diyododimetoxibenceno (10 mmol) se disolvió en 75 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió hasta 0°C. Se le añadió BBr₃ (1M en CH₂Cl₂, 1,1 equivalentes). Tras 30 min la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La capa orgánica se secó y se evaporó. El fenol bruto resultante se disolvió en 60 ml de acetona y se trató con 1,1 equivalentes de ClCH₂CN y exceso de K₂CO₃. Tras someterlo a reflujo durante toda la noche la mezcla de reacción se repartió entre éter y agua. La purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa (1:5 EtOAc/ hexano) dio lugar a (2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-acetone nitrilo, EM (M+H) = 416.

25 Paso 2. 5-(2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



30 Utilizando el procedimiento del paso 7 del Ejemplo 21, (2, 5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-acetone nitrilo se convirtió en 240 mg de 5-(2, 5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina. EM (M+H) = 484,9.

35

Ejemplo 69: Formulaciones

Las preparaciones farmacéuticas para la liberación mediante diferentes rutas se formulan tal como se muestra en las siguientes Tablas. "Ingrediente activo" o "Compuesto activo" tal como se utiliza en las Tablas significa uno o más de los compuestos de fórmula I.

Composición para administración oral

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

40 Los ingredientes se mezclan y dispensan en cápsulas que contienen alrededor de 100 mg cada uno; una cápsula corresponde aproximadamente a una dosis total diaria.

Composición para administración oral

ES 2 439 454 T3

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa de sodio	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Los ingredientes se combinaron y granularon utilizando un solvente como metanol. La formulación se secó posteriormente y se formó en comprimidos (que contienen alrededor de 20 mg de compuesto activo) con una máquina de comprimidos apropiada.

5

Composición para administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromas	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

10

Formulación parenteral

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro de sodio	cs para hacer isotónico
Agua para inyección	100 ml

El ingrediente activo se disolvió en una porción de agua para inyección. Una cantidad suficiente de cloruro de sodio se añade después con agitación para hacer la solución isotónica. La solución se realiza con el peso restante del agua para inyección, se filtró a través de filtro de membrana de 0,2 micras y se empaqueta bajo condiciones estériles.

15

Formulación para supositorio

20

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

Los ingredientes se funden juntos y se mezclan en un baño de vapor, y se vertieron en moldes que contienen 2,5 g de peso total.

25

Formulación tópica

Ingredientes	Gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolatum	10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Agua c.s.	100

Todos los ingredientes, excepto agua, se combinan y se calientan a alrededor de 60°C con agitación. Se añade posteriormente una cantidad de agua suficiente a alrededor de 60°C con agitación generosa para emulsificar los ingredientes, y luego se añade agua c.s. hasta alrededor de 100 g.

5 Formulaciones de pulverizador nasal

Varias suspensiones acuosas que contienen aproximadamente 0,025-0,5 por ciento de compuesto activo se prepararon como formulaciones de pulverizador nasal. Las formulaciones opcionalmente contienen ingredientes inactivos tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de sodio, dextrosa, y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de pulverizador nasal pueden liberarse a través de una bomba de dosificación nasal que libera normalmente alrededor de 50 a 100 microlitros de formulación por actuación. Un programa típico de dosificación es de 2-4 aplicaciones cada 4-12 horas.

15 Ejemplo 70: Ensayo FLIPR (lectura de placas mediante imágenes fluorométricas) para P2X₃/P2X_{2/3}

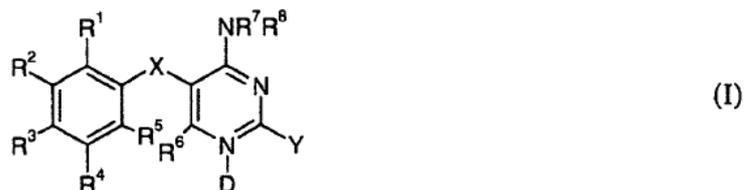
Células CHO-K1 se transfectaron con las subunidades clonadas del receptor P2X₃ de rata o P2X_{2/3} humano y se pasaron en frascos. 18-24 horas antes del experimento FLIPR, las células se liberaron de sus frascos, se centrifugaron, y resuspendieron en medio de nutrientes a 2,5 x 10⁵ células/ml. Las células se alicuotaron en placas negras opacas de 96 pocillos a una densidad de 50.000 células/ pocillo y se incubaron durante toda la noche en 5% de CO₂ a 37°C. El día del experimento, las células se lavaron en tampón FLIPR (solución salina equilibrada de Hank libre de calcio y magnesio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2,5 mM; FB). Cada pocillo recibió 100 µl de FB y 100 µL de la tinción fluorescente Fluo-3 AM [conc. final 2 µM]. Tras a 1 hora de incubación de carga de la tinción a 37°C, las células se lavaron 4 veces con FB, y una concentración final de 75 µl/ pocillo de FB se dejó en cada pocillo. Se añadieron los compuestos prueba (disueltos en DMSO a 10 mM y diluidos de forma seriada con FB) o vehículo a cada pocillo (25 µL de una solución 4X) y se permitió equilibrar durante 20 min a TA. Las placas se colocaron luego en el FLIPR y se obtuvo una línea basal de medición de fluorescencia (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de la adición de 100 µl/ pocillo de agonista o vehículo. El agonista fue una solución 2X de α,β-meATP que produce una concentración final de 1 µM (P2X₃) o 5 µM (P2X_{2/3}). La fluorescencia se midió durante 2 minutos adicionales en intervalos de 1 segundo tras la adición del agonista. Se realizó una adición final de ionomicina (5 µM, concentración final) a cada pocillo de la placa de ensayo FLIPR para establecer la viabilidad celular y la máxima fluorescencia de calcio citosólico unido al colorante. El pico de fluorescencia en respuesta a la adición de α,β-meATP (en ausencia y presencia de los compuestos prueba) se midió y las curvas de inhibición se generaron utilizando regresión no lineal. PPADS, un antagonista estándar de P2X, se utilizó como control positivo. Utilizando el procedimiento anterior, los compuestos de la invención presentaron actividad para el receptor P2X₃. El compuesto 4-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol, por ejemplo, presentó una pCl₅₀ de aproximadamente de 8,3 utilizando el ensayo anterior. Los compuestos de la invención en el que R¹ es isopropilo presenta mejor afinidad para el receptor P2X₃ que los compuestos análogos que poseen otros sustituyentes de alquilo como R¹.

40 Ejemplo 71: Ensayo in vivo para el asma y la función pulmonar

Se inmunizaron ratones BALb/cJ con un protocolo estándar de inmunización. Brevemente, los ratones (N=8/grupo) se inmunizaron i.p. con ovoalbúmina (OVA; 10 µg) en alúmina los días 0 y 14. Los ratones se exponen posteriormente con OVA en aerosol (5%) los días 21 y 22. Los animales recibieron vehículo (p.o.) o un compuesto de la invención (100 mg/kg p.o.) comenzando todos ellos el día 20. La función pulmonar se evaluó el día 23 utilizando el sistema Buxco para medir PenH en respuesta a la exposición al aerosol de metacolina. Los ratones se eutanasiaron posteriormente y se recogen las muestras de plasma al final del estudio.

REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula I o



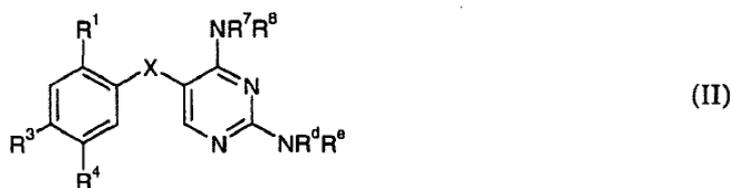
5

o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que:

- 10 X es -CH₂-; -O-; o -CHOH-;
 Y es hidrógeno; o -NR^dR^e en el que R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarboniloxialquilo; hidroxicarbonilalquilo; hidroxialquilo; hidroxialquilo; hidroxialquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo;
- 15 D es un oxígeno opcional;
 R¹ es alquilo; alqueno; cicloalquilo; cicloalqueno; halo; haloalquilo; hidroxialquilo; o alcoxi;
 R², R³, R⁴ y R⁵ cada uno de ellos independientemente es hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; 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 el que m y n cada uno de ellos independientemente son 0 o 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo;
- 20 R⁶ es hidrógeno; alquilo; halo; haloalquilo; amino; o alcoxi; y
 uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno, y el otro es hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarboniloxialquilo; hidroxicarbonilalquilo; hidroxialquilo; hidroxialquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo.

30 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista del receptor P2X₃ o P2X_{2/3}, en el que dicha enfermedad es una enfermedad respiratoria seleccionada de entre enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma y broncoespasmo.

2. La utilización de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto es de la fórmula (II):



35

en el que:

- 40 X es -CH₂- o -O-;
 R¹ es alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno o halo;
 R³ y R⁴ son cada uno de ellos independientemente alquilo, alqueno, amino, halo, amido, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquinalcoxi, 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 el que m y n son cada uno de ellos independientemente 0 o 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo;
- 45 uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarboniloxialquilo, hidroxicarbonilalquilo, hidroxialquilo; hidroxialquilo; arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, y
- 50 uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarboniloxialquilo, hidroxicarbonilalquilo,

hidroxialquilocarbonilalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

3. La utilización de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto es de la fórmula (III):

5

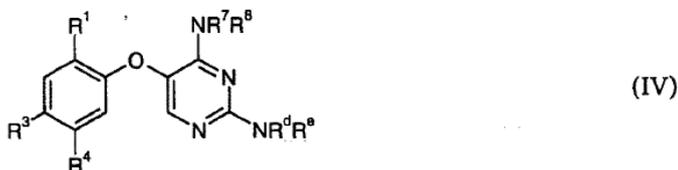


en la que:

10 R¹ es isopropilo, isopropenilo, ciclopropilo o yodo;
 R³ y R⁴ cada uno de ellos independientemente son alquilo, alquenilo, amino, halo, amido, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquinilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, fenoxi opcionalmente
 15 sustituido, -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f o -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_n-R^f en el que m y n son cada uno de ellos independientemente 0 o 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo
 uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonil-alquilo, aminocarboniloxialquilo, hidroxicarbonilalquilo, hidroxialquilocarbonilalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicilalquilo, y
 20 uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, amino-carboniloxialquilo, hidroxicarbonilalquilo, hidroxialquilocarbonilalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

25

4. La utilización de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de la fórmula (IV):

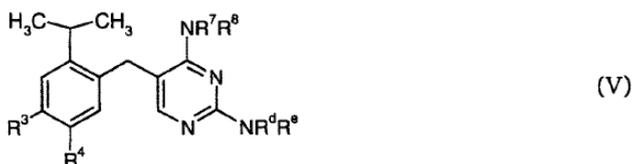


30 en la que:

R¹ es alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo o halo;
 R³ y R⁴ cada uno de ellos independientemente son alquilo, alquenilo, amino, halo, amido, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquinilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, fenoxi opcionalmente
 35 sustituido, -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f o -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_n-R^f en el que m y n son cada uno de ellos independientemente 0 o 1, Z es O o NR^g, R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo
 uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonil-alquilo, aminocarboniloxialquilo, hidroxicarbonilalquilo, hidroxialquilocarbonilalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; y
 40 uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonil-alquilo, aminocarboniloxialquilo, hidroxicarbonilalquilo, hidroxialquilocarbonilalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

45

5. La utilización de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de la fórmula (V):

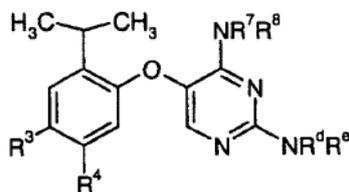


50

en la que:

5 R^3 y R^4 cada uno de ellos independientemente son alquilo, alqueno, amino, halo, amido, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquinalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalquilo, 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 el que m y n son cada uno de ellos independientemente 0 o 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo; uno de R^7 y R^8 es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonil-alquilo, aminocarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; y uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo, o heterocicilalquilo.

6. La utilización de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de la fórmula (VI):



(VI)

en la que:

25 R^3 y R^4 cada uno de ellos independientemente son alquilo, alqueno, amino, halo, amido, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, nitro, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquinalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilalcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroarilalquilo, 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 el que m y n son cada uno de ellos independientemente 0 o 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrógeno o alquilo; uno de R^7 y R^8 es hidrógeno, y el otro es: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicilalquilo; y uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, acetilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxialquilo, hidroxialquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

7. La utilización de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de fórmula I es seleccionado de entre el grupo que consiste en:

45 N^2 -Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)- N^4 -metil-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)- N^4 -isoxazol-5-ilmetil-pirimidin-2,4-diamina,
 N^2 -Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)- N^4 -(2-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)- N^2 -(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
3-[2-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilamino]-propane-1,2-diol,
50 N -[4-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2-il]-acetamida,
5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)- N^4 -(4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)- N^4 -fenil-pirimidin-2,4-diamina,
5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)- N^2 -fenil-pirimidin-2,4-diamina,
5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N^4 -Isobutil- N^2 -isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
55 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)- N^2 -fenil-pirimidin-2,4-diamina,
 N^2, N^4 -Diisopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)- N^2 -isopropil-pirimidin-2,4-diamina,
2-[2-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilamino]-etanol,
60 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)- N^4 -[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4-diamina,

- N²-Bencil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-(4-metanosulfonil-ciclohexil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-Ciclopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5 N²-Etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[4-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino]-etanol,
 5-(2-sec-Butil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-terc-Butil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 10 N²-Isobutil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-ciclopropil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-fenoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-Isobutil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-Etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 15 N⁴-Bencil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-(4-metoxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-fenil-pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-Etil-N²-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 20 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-(1-metil-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-(2-metoxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(4,5-Dicloro-2-isopropil-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-etil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 25 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-pirimidin-2-il-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-Bencil-N²-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 1-(4-{2-[4-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino]-propil}-piperazin-1-il)-etanova,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 30 N⁴-Ciclopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-Etoxi-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(2,4-Dimetoxi-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-Ciclobutil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(2-cloro-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 35 5-(4-cloro-2-isopropil-5-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-Bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²,N⁴-difenil-pirimidin-2,4-diamina,
 40 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-isobutil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-fenil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 45 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-Bencil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[2-Isopropilamino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilamino]-etanol,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(4-cloro-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 50 5-(2-Isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²-isopropil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 55 5-(2-Etil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N²-fenil-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-terc-Butil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-Bencil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Ciclopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 60 N-[4-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il]-acetamida,
 N²-Bencil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N²-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N²-(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilamina,
 65 3-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-pentano-1,5-diol,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-ciclohexil-pirimidin-2,4-diamina,

- 2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol,
 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona,
 5-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 (2,4-Diamino-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-metanol,
 5-[5-cloro-2-(2-fluoro-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 (5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenil)-(2,4-diamino-pirimidin-5-il)-metanol,
 2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-etil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(3-etanosulfonil-1-metil-propil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-Bromo-2-etil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-etil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Etil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida,
 5-(4,5-Dimetoxi-2-vinil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzoico,
 5-(2-Ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo,
 4-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxilato de etilo,
 [5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-urea,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(1-ciclopropil-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-Amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-Isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 N-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-acetamida,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tetrazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-N⁴-fenil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 Metil-carbamato de 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propilo,
 5-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-6-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 1-(4-{2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propil}-piperazin-1-il)-etanona,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol,
 5-(2-Etil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxifenoxi)-N²-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-hidroxi-4-isopropil-fenil]-etanona,
 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-yodo-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonamida,
 4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol,
 5-(2,5-Diyodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 3-[4-Amino-5-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-pentano-1,5-diol,
 5-(2-Etil-5-yodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-1-oxi-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-vinil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-yodo-2-isopropenil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-pirazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(3-metil-pirazol-1-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-ilmetil)-2-yodo-5-isopropil-fenol,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-oxazol-2-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 (S)-2-[4-Amino-5-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol,
 5-(4-yodo-2-isopropil-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(4-Bromo-2-isopropil-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Etil-5-yodo-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 [4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]- acetonitrilo,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiofen-3-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 (R)-2-[4-Amino-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol,
 ácido (S)-2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propiónico,
 5-[5-(4,5-Dihidro-oxazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,

- 5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-Bromo-2-ciclopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5 (S)-2-[4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propionato de 3-hidroxi-2-hidroxi-metil-2-metil-propilo,
 5-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Etil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(2H-pirazol-3-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 10 5-(5-Imidazol-1-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-Isopropil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]-etanol,
 5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-N²-fenil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(4-Amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida,
 15 2-[4-Amino-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-etanol,
 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(2-metil-tiazol-4-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(pirazin-2-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 20 5-(5-Furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-etil-urea,
 N²-Ciclopropil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]-acetamida,
 5-[5-(3,5-Dimetil-pirazol-1-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 25 N²-Bencil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-Etil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 1-[4-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol,
 N²-Isobutil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 30 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-benzamida,
 5-(2-Isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-(4-Fluoro-fenil)-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 35 5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanol,
 5-(2,5-Diisopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-Benzo[b]tiofen-3-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(1-metoxi-etil)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 40 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-oxazol-4-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-bencil]-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-2-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiofen-3-il-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-Furan-3-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 45 5-(2-Isopropil-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(pirimidin-2-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-piridin-2-il-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiofen-2-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-fenil-urea,
 50 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
 5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-N²-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 N-[2-Acetilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidin-4-il]-acetamida,
 55 5-[4-(2-Fluoro-benciloxi)-5-yodo-2-isopropil-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-pirrol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-trifluorometoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-ilmetil)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]-etanol,
 5-[5-(4,5-Dihidro-oxazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-bencil]-pirimidin-2,4-diamina,
 60 5'-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4'-isopropil-2'-metoxi-bifenil-3-carbonitrilo,
 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(4-metil-tiofen-2-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²-[(S)-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2,2,2]oct-1-il)-etil]-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-yodo-2-isopropil-4-prop-2-iniloxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 65 5-(4-Etoxi-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,

- 5-(4-Benciloxi-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(4-Isopropil-6-metoxi-bifenil-3-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(5-Furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-5-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-2-ona,
5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
5-[5-cloro-2-(1-fluoro-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-oxazol-5-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
10 1-[4-cloro-2-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-metoxi-fenil]-etanol,
1-[4-cloro-2-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-metoxi-fenil]-etanol,
2-[2-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-yodo-5-metoxi-fenil]-propan-1-ol,
5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2-metoxi-benciloxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
15 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(3,4,5-trimetoxi-benciloxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
2-[2-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-yodo-5-metoxi-fenil]-propan-2-ol,
5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(4-metil-tiofen-3-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-[5-yodo-2-isopropil-4-(1-metil-piperidin-2-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
20 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(tetraidro-piran-2-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N²-(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(4'-Fluoro-4-isopropil-6-metoxi-bifenil-3-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
25 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-ilmetil)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo,
5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(2-metil-tiazol-5-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4-metoxi-6-metil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(5-Etanosulfonil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiazol-5-il-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
30 1-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-1H-imidazol-2-tiol,
5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
5-[5-yodo-2-isopropil-4-(piridin-4-ilmetoxi)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
5-(4-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(5-yodo-4-isopropil-2-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
35 5-(5-Fluoro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(4'-Fluoro-5-isopropil-2-metoxi-bifenil-4-iloxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-[4-(3-Fluoro-benciloxi)-5-yodo-2-isopropil-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
5-(4-Bromo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(4-Furan-2-il-2-isopropil-5-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
40 2-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-propan-2-ol,
5-[4-(2,6-Difluoro-benciloxi)-5-yodo-2-isopropil-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
5-(5-yodo-2-isopropil-4-fenitiloxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-4-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-(1-metil-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
45 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-etil-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonamida,
5-[2-Isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-3-il-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida,
5-[5-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina,
50 5-(2-Etil-3-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Bromo-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina,
5-(2-Isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-N²-(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina; y
5'-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4'-isopropil-2'-metoxi-bifenil-3-carbonitrilo.