

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 466 667**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2007** **E 07820502 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2079713**

54 Título: **Proceso para síntesis de derivados de fenoxi diaminopirimidina**

30 Prioridad:

04.10.2006 US 849203 P

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

10.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DVORAK, CHARLES ALOIS;
GREEN, KEENA LYNN y
LEE, GARY R.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 466 667 T3

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

DESCRIPCIÓN

Proceso para síntesis de derivados de fenoxi diaminopirimidina

5 La presente invención se refiere a métodos de fabricación de compuestos para el tratamiento de enfermedades asociadas con receptores purinérgicos P2X, y más particularmente a métodos de uso de antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} para el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos relacionados con el sistema genitourinario, gastrointestinal, respiratorio, y dolor.

10 La vejiga urinaria es responsable de dos funciones fisiológicas importantes: almacenamiento de orina y vaciado de orina. Este proceso implica dos etapas 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) un reflejo nervioso, denominado reflejo de micción, hace que se vacíe la vejiga o, si esto no funciona, por lo menos provoca un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo de micción es un reflejo de la médula espinal autonómica, también se puede inhibir o mediar por los centros en la corteza cerebral o en el cerebro.

Las purinas, que actúan a través de purinorreceptores extracelulares, se han visto implicadas con una diversidad de funciones fisiológicas y patológicas. El ATP, y en menor medida, la adenosina, pueden estimular las terminaciones nerviosas sensoriales dando como resultado dolor intenso y un aumento pronunciado en la descarga del nervio sensorial. Los receptores de ATP se han clasificado en dos familias principales, los purinorreceptores P2Y y P2X, en base a la estructura molecular, mecanismos de transducción, y caracterización farmacológica. Los purinorreceptores P2Y son receptores acoplados a proteínas G, mientras que los purinorreceptores P2X son una familia de canales catiónicos abiertos por ATP. Se sabe que los receptores purinérgicos, en particular, los receptores P2X, forman homomultímeros o heteromultímeros. Hasta la fecha, se han clonado los ADNc para varios subtipos de receptores P2X, que incluyen: seis receptores homoméricos, P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅; y P2X₇; y tres receptores heteroméricos P2X_{2/3}; P2X_{4/6}; y 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). Además, se ha descrito la estructura cromosómica y la formación de esquemas cromosómicos de subunidades de receptores P2X₃ de ratón (Souslova et al. (1997) *Gene* 195: 101-111). La coexpresión de subunidades de receptores P2X₂ y P2X₃, in vitro, es necesaria para producir corrientes abiertas por ATP con las propiedades observadas en algunas neuronas sensoriales (Lewis et al. (1995) *Nature* 377: 432-435).

Las subunidades del receptor P2X se encuentran en aferentes en el urotelio de la vejiga de roedores y de seres humanos. Existen datos que sugieren que el ATP se puede liberar de las células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria o de otros órganos huecos como resultado de distensión (Burnstock (1999) *J. Anatomy* 194: 335-342; y Ferguson et al. (1997) *J. Physiol.* 505: 503-511). El ATP liberado de esta manera podría tener un papel en la transmisión de información a las neuronas sensoriales ubicadas en los componentes subepiteliales, por ejemplo, la lámina propia suburotelial (Namasivayam et al. (1999) *BJU Intl.* 84: 854-860). Los receptores P2X se han estudiado en una serie 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 desde la vejiga, y que los moduladores de los receptores P2X son potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos de la vejiga y otras enfermedades o afecciones genitourinarias.

La evidencia reciente también sugiere un papel del ATP endógeno y de receptores purinérgicos en respuestas nociceptivas en ratones (Tsuda et al. (1999) *Br. J. Pharmacol.* 128: 1497-1504). Se ha demostrado que la activación inducida por ATP de los receptores P2X en terminaciones nerviosas ganglionares de la raíz dorsal en la médula espinal 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 neuronas nociceptivas en la pulpa dental (Cook et al., *Nature* 387: 505-508 (1997)). El ATP liberado de las células dañadas puede conducir de este modo a dolor mediante la activación de receptores que contienen P2X₃ y/o P2X_{2/3} sobre terminaciones nerviosas sensoriales nociceptivas. Esto es coherente con la inducción de dolor por el ATP aplicado por vía intradérmica en el modelo humano basado en ampollas (Bleehen, *Br J Pharmacol* 62: 573-577 (1978)). Se ha mostrado que antagonistas de P2X son analgésicos en modelos animales (Driessen y Starke, *Naunyn Schmiedeberg's 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.

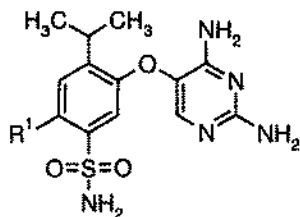
Otros investigadores han demostrado que los receptores P2X₃ se expresan en el colon humano, y se expresan en el colon inflamado a niveles más altos que en el colon normal (Yiangou et al, *Neuro-gastroenterol Mot* (2001) 13: 365-69). Otros investigadores han implicado el receptor P2X₃ en la detección de la distensión o presión intraluminal en el intestino, y el inicio de contracciones reflejas (Bian et al., *J Physiol* (2003) 551.1: 309-22), y lo han vinculado con la colitis (Wynn et al., *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* (2004) 287: G647-57). Brouns et al. (*Am J Respir Cell Mol Biol* (2000) 23: 52-61) encontraron que los receptores P2X₃ se expresan en cuerpos neuroepiteliales pulmonares (NEB), implicando al 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 los NEB pulmonares (Rong et al., *J Neurosci* (2003) 23 (36): 11315-21).

El documento US 2005/0209260 A1 desvela diaminopirimidinas como antagonistas de P2X₃ y P2X_{2/3} para el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos relacionados con el sistema genitourinario y con el dolor.

J. March, Advanced Organic Chemistry, Cuarta Edición, 1992, John Wiley e Hijos, Nueva York, XP002468466, ISBN 0-471-60180-2 desvela el tratamiento de cloruros de sulfonilo con amoniaco para producir sulfonamidas.

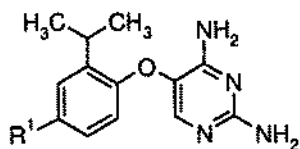
En consecuencia, existe una necesidad de métodos para preparar compuestos que sean moduladores eficaces de receptores P2X, que incluyen a los receptores P2X₃ y P2X_{2/3}.

La invención proporciona un método para formar un solvato de sulfolano de un compuesto de fórmula k;



k,

método que comprende: tratar un compuesto de fórmula h



h,

o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ es hidrógeno; halo; alquínilo C₂₋₃; halo-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; hidroxilo; halo-alcoxi C₁₋₄; hidroxilo-alcoxi C₁₋₄; o alquínil C₂₋₃-alquilo C₁₋₄; en disolvente sulfolano, con ácido clorosulfónico, seguido de oxícloruro de fósforo, seguido de amoniaco en presencia de metanol.

El método es útil para la preparación de compuestos que son moduladores eficaces de los receptores P2X₃ y P2X_{2/3}. Además, se desvelan compuestos útiles como compuestos intermedios en los métodos de la invención.

A menos que se indique de otro modo, los siguientes términos usados en la presente Solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones que se dan a continuación. Se debe indicar que, tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "uno", y "el" incluyen referentes en plural a menos que el contexto lo indique claramente de otro modo.

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

"Alquilo" se refiere al resto de hidrocarburo saturado lineal o ramificado, que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, que tiene 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. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, y dodecilo.

"Alquénilo" se refiere a 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.

"Alquínilo" se refiere a 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.

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

"Alcoxi" se refiere a un resto de fórmula -OR, en la que R es un resto alquilo tal como se define en el presente documento. Ejemplos de restos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, e isopropoxi.

"Alcoxialquilo" se refiere a un resto de fórmula R^a-O-R^b -, en la que R^a es alquilo y R^b es alquileo tal como se define en el presente documento. Grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen, a modo de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo, y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

5 "Alquilcarbonilo" se refiere a un resto de fórmula $-R'-R''$ -, en la que R' es oxo y R'' es alquilo tal como se define en el presente documento.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un resto de fórmula $-R'-R''$ -, en la que R' es $-SO_2$ - y R'' es alquilo tal como se define en el presente documento.

10 "Alquilsulfonilalquilo" se refiere a un resto de fórmula $-R'-R''-R'''$ en la que R' es alquileo, R'' es $-SO_2$ - y R''' es alquilo tal como se define en el presente documento.

15 "Alquilamino" se refiere a un resto de fórmula $-NR-R'$ en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal como se define en el presente documento.

"Alcoxiamino" se refiere a un resto de fórmula $-NR-OR'$ en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal como se define en el presente documento.

20 "Alquilsulfanilo" se refiere a un resto de fórmula $-SR$ en la que R es alquilo tal como se define en el presente documento.

25 "Aminoalquilo" se refiere a un grupo $-R-R'$ en el que R' es amino y R es alquileo tal como se define en el presente documento. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, y 2-aminopropilo. El resto amino de "aminoalquilo" se puede sustituir 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.

30 "Aminoalcoxi" se refiere a un grupo $-OR-R'$ en el que R' es amino y R es alquileo tal como se define en el presente documento.

"Alquilsulfonilamido" se refiere a un resto de fórmula $-NR'SO_2-R$ en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

35 "Aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-O-C(O)-NR'R''$ en la que R es alquileo y R', R'' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo tal como se define en el presente documento.

40 "Alquinilalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es alquileo tal como se define en el presente documento.

"Antagonista" se refiere a un compuesto que disminuye o que previene la acción de otro compuesto o sitio de receptor.

45 "Anilina", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de fórmula $Ar-NH_2$ en la que Ar es arilo o heteroarilo tal como se define en el presente documento. Por lo tanto, "anilina" incluye tanto aril aminas como heteroaril aminas, en las que generalmente el átomo de nitrógeno del grupo amino está unido a un átomo de carbono aromático. Las anilinas preferentes son compuestos de aminofenilo. La "anilina" puede estar opcionalmente sustituida, tal como se define en el presente documento.

50 "Arilo" se refiere a un resto de hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento. Ejemplos de restos arilo incluyen fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, y etilendioxifenilo opcionalmente sustituidos, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

60 "Aralalquilo" y "Aralquilo", que se pueden usar indistintamente, se refieren a un radical $-R^aR^b$ en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo tal como se define en el presente documento; por ejemplo, los fenilalquilos tales como bencilo, feniletilo, y 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo son ejemplos de arilalquilo.

"Aralalquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es arilo tal como se define en el presente documento.

65

"Arilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $\text{-SO}_2\text{-R}$ en la que R es arilo tal como se define en el presente documento.

"Ariloxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-R en la que R es arilo tal como se define en el presente documento.

"Aralquiloxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-R-R' en la que R es alquileo y R' es arilo tal como se define en el presente documento.

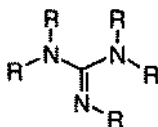
"Reactivo de Brederick", tal como se usa en el presente documento, se refiere a alcoxiobis-(dialquilamino)metano en el que los restos "alquilo" son cualquier alquilo inferior y el resto alcoxi es cualquier alquilo inferior. Preferentemente, el "reactivo de Brederick" es t-butoxibis(dimetilamino)metano.

"Cianoalquilo" se refiere a un resto de fórmula -R'-R'' , en la que R' es alquileo tal como se define en el presente documento y R'' es ciano o nitrilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un resto carbocíclico saturado monovalente que consiste en anillos mono- o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino, o dialquilamino, a menos que se indique específicamente de otro modo. Ejemplos de restos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y cicloheptilo, incluyendo derivados parcialmente insaturados de los mismos.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un resto de fórmula -R'-R'' , en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo tal como se define en el presente documento.

"Guanidinilo" se refiere a un compuesto de fórmula



en la que cada R independientemente es hidrógeno, alquilo, un grupo saliente o grupo fácilmente hidrolizable. R es preferentemente hidrógeno.

"Heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en -OR^a , $\text{-NR}^b\text{R}^c$, y $\text{-S(O)}_n\text{R}^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), con la comprensión de 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. Los ejemplos representativos incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfonietilo, y metilaminosulfonil-propilo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene uno, dos, o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O, o S, siendo C los átomos restantes en el anillo, con la comprensión de que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento. Ejemplos de restos heteroarilo incluyen imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, benzoimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopirranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, y acridinilo opcionalmente sustituidos, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

"Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R-R' en la que R es alquileo y R' es heteroarilo tal como se define en el presente documento.

"Heteroarilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $\text{-SO}_2\text{-R}$ en la que R es heteroarilo tal como se define en el presente documento.

"Heteroariloxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-R en la que R es heteroarilo tal como se define en el presente documento.

5 "Heteroaralquilo" se refiere a un grupo de fórmula -O-R-R' en la que R es alquileo y R' es heteroarilo tal como se define en el presente documento.

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que se pueden usar indistintamente, hacen referencia a un sustituyente flúor, cloro, bromo, o yodo.

10 "Haloalquilo" se refiere a alquilo, tal como se define en el presente documento, en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado por el mismo halógeno o diferente. Haloalquilo a modo de ejemplo incluyen -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, y perfluoroalquilo (por ejemplo, -CF₃).

15 "Haloalcoxi" se refiere a un resto de fórmula -OR, en la que R es un resto haloalquilo tal como se define en el presente documento. Un haloalcoxi a modo de ejemplo es difluorometoxi.

"Heterocicloamino" se refiere a un anillo saturado en el que al menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los átomos restantes en el anillo forman un grupo alquileo.

20 "Heterociclilo" se refiere a un resto saturado monovalente, que consiste en uno a tres anillos, que incorporan uno, dos, o tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento. Ejemplos de restos heterociclilo incluyen piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, y tetra-hidrisoquinolinilo opcionalmente sustituidos.

30 "Heterociclilalquilo" se refiere a un resto de fórmula -R-R' en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en el presente documento.

"Heterocicliloxi" se refiere a un resto de fórmula -OR en la que R es heterociclilo tal como se define en el presente documento.

35 "Heterociclilalcoxi" se refiere a un resto de fórmula -OR-R' en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en el presente documento.

"Hidroxi-alcoxi" se refiere a un resto de fórmula -OR en la que R es hidroxialquilo tal como se define en el presente documento.

40 "Hidroxialquilamino" se refiere a un resto de fórmula -NR-R' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo tal como se define en el presente documento.

45 "Hidroxialquilaminoalquilo" se refiere a un resto de fórmula -R-NR'-R" en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo, y R" es hidroxialquilo tal como se define en el presente documento.

"Hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R-(CO)-OH en la que R es alquileo tal como se define en el presente documento.

50 "Hidroxialquilo" o "hidroxialcoxicarbonilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula -R-C(O)-O-R-OH en la que cada R es alquileo y pueden ser iguales o diferentes.

55 "Hidroxialquilo" se refiere a un resto alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con uno o más, preferentemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que el mismo átomo de carbono no soporte más de un grupo hidroxilo. Los 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.

60 "Hidroxicicloalquilo" se refiere a un resto cicloalquilo, tal como se define en el presente documento, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo se han reemplazado con un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen 2-, 3-, y 4-hidroxiciclohexilo.

65 "Disolvente aprótico polar" se refiere a un disolvente formado por moléculas que tienen grupos polares en las mismas, pero sin protones móviles. Disolventes apróticos polares a modo de ejemplo incluyen dimetil formamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido, N,N-dimetil acetamida, N-metil pirrolidinona, tetrahydrofurano, dioxano, acetato de etilo,

tetrahidropirano, piridina, acetona, 2-propanona, 2-butanona, etilenglicol dimetil éter, cloruro de metileno, y cloroformo.

5 "Urea" o "ureído" se refiere a un grupo de fórmula $\text{-NR}'\text{-C(O)-NR}''\text{R}'''$ en la que cada uno de R' , R'' y R''' es independientemente hidrógeno o alquilo.

"Carbamato" se refiere a un grupo de fórmula $\text{-O-C(O)-NR}''\text{R}'''$ en la que cada uno de R' y R'' es independientemente hidrógeno o alquilo.

10 "Carboxi" se refiere a un grupo de fórmula -O-C(O)-OH .

"Sulfonamido" se refiere a un grupo de fórmula $\text{-SO}_2\text{-NR}''\text{R}'''$ en la que cada uno de R' , R'' y R''' es independientemente hidrógeno o alquilo.

15 "Opcionalmente sustituido", cuando se usa en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo", "heterociclilo", o "anilina" se refiere a un arilo, fenilo, heteroarilo, ciclohexilo, heterociclilo o anilina que está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (en el que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $\text{-(CR}''\text{R}''')_n\text{-COOR}$ (en el 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 $\text{-(CR}''\text{R}''')_n\text{-CONR}^a\text{R}^b$ (en el 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).

25 "Grupo saliente" se refiere al grupo con el significado asociado convencionalmente con éste en la química orgánica de síntesis, es decir, un átomo un grupo que se puede desplazar en las condiciones de la reacción de sustitución. Ejemplos de grupo salientes incluyen halógeno, alcano- o arilensulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo, y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo, isopropilo, y acilo opcionalmente sustituidos.

30 "Modulador" se refiere a una molécula que interactúa con una diana. Las interacciones incluyen agonistas, y antagonistas, tal como se define en el presente documento.

35 "Opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente puede suceder pero es necesario que no se produzca, y que la descripción incluye casos en los que el suceso circunstancia se produce y casos en los que no lo hace.

40 "Enfermedad" y "Estado de enfermedad" se refieren a cualquier enfermedad, afección, síntoma, trastorno o indicación.

45 "Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refiere a que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción que se describen en conjunto con el mismo, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, y piridina. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

50 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica, y ni biológicamente ni de otro modo indeseable e incluye que es aceptable para uso farmacéutico veterinario así como en seres humanos.

55 "Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se define en el presente documento, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen:

60 sales de adición ácida formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido trimetilacético; o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor se reemplaza con un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión 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 potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes 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, cinc, y magnesio.

El término "sal" o "sales", tal como se usa en el presente documento incluye "sales farmacéuticamente aceptables" tal como se ha definido anteriormente, así como cualquier otra sal útil en procesos de síntesis.

Se debería entender que todas las referencias a sales o sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en el presente documento, de la misma sal de adición ácida.

"Grupo protector" o "grupo de protección" se refiere al grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se pueda realizar selectivamente en otro sitio reactivo sin proteger, en el sentido asociado convencionalmente con el mismo en la química de síntesis. Determinados procedimientos de la presente invención se basan en los grupos protectores para bloquear átomos reactivos de nitrógeno y/o oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se usan indistintamente en el presente documento y hacen referencia a los grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis. Grupos protectores de nitrógeno a modo de ejemplo incluyen trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, y *tert*-butoxicarbonilo (BOC). El experto en la materia sabrá como elegir un grupo para facilitar la retirada y para la capacidad de soportar las siguientes reacciones.

"Solución", tal como se usa en el presente documento pretende incluir líquidos en los que un reactivo o reactante está presente en un disolvente en forma disuelta (como un soluto) o está presente como partículas, forma sin disolver, o ambas. Por lo tanto, en una "solución", se contempla que el soluto puede estar totalmente disuelto en la misma y el soluto sólido puede estar presente en forma de dispersión o suspensión. Por consiguiente, una "solución" de un reactivo o reactante en particular pretende incluir suspensiones y dispersiones, así como soluciones, de dichos reactivos o reactantes. En el presente documento, "Solución" y "Suspensión" se pueden usar indistintamente.

"Disolvente", tal como se usa en el presente documento pretende incluir líquidos que disuelven totalmente un reactivo o reactante expuesto al disolvente, así como líquidos que solamente disuelven parcialmente el reactivo o reactante o que actúan como agentes dispersantes para el reactivo o reactante. Por lo tanto, cuando una reacción en particular se realiza en un "disolvente", se contempla que algunos o todos los reactivos o reactantes presentes puedan no estar en forma disuelta.

"Solvatos" se refiere a formas de adiciones de disolvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua mantiene su estado molecular como H₂O, siendo dicha combinación capaz de formar uno o más hidratos. Un solvato puede comprender diferentes relaciones de números de moléculas o moles de compuesto por molécula o mol de disolvente presente en el solvato. Por ejemplo, un solvato puede comprender una relación 1:1 (monosolvato), una relación 2:1 (hemisolvato), una relación 1:2 (disolvato), de compuesto a disolvente.

"Sujeto" se refiere a mamíferos y no mamíferos. Mamíferos se refiere a cualquier miembro de la clase mammalia que incluye seres humanos; los primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas. Ejemplos de no mamíferos incluyen pájaros, y similares. El término "sujeto" no indica una edad o sexo en particular.

"Trastornos del tracto urinario" o "uropatía" que se usan indistintamente con "síntomas del tracto urinario" se refieren a los cambios patológicos en el tracto urinario. Los ejemplos de trastornos del tracto urinario incluyen incontinencia, hipertrofia prostática benigna (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nicturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia de urgencia, uretritis, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

"Estados de enfermedad asociados con el tracto urinario" o "estados de enfermedad del tracto urinario" o "uropatía" usados indistintamente con "síntomas del tracto urinario" se refieren a los cambios patológicos en el tracto urinario, o disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o a su inervación que causa almacenamiento o evacuación urinaria desordenada. Los síntomas del tracto urinario incluyen vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), obstrucción de la salida, insuficiencia de salida, e hipersensibilidad pélvica.

"Vejiga hiperactiva" o "hiperactividad del detrusor" incluye los cambios que se manifiestan sintomáticamente como urgencia, frecuencia, capacidad de la vejiga alterada, incontinencia, umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad del esfínter, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), e inestabilidad del detrusor.

"Obstrucción de la salida" incluye hipertrofia prostática benigna (BPH), enfermedad de estrechez uretral, tumores, caudales bajos, dificultad para iniciar la micción, urgencia y dolor suprapúbico.

"Insuficiencia de la salida" incluye hipermovilidad uretral, deficiencia intrínseca del esfínter, incontinencia mixta, e incontinencia por estrés.

"Hipersensibilidad pélvica" incluye dolor pélvico, cistitis intersticial (celular), prostatodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquialgia, y vejiga hiperactiva.

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

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad que se está tratando, la gravedad o la enfermedad tratada, la edad y la salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico asistente o del especialista veterinario, y otros factores.

Las expresiones "las que se han definido anteriormente" y "las que se definen en el presente documento" cuando hacen referencia a una variable, incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferentes, más preferentes y las más preferentes, si las hubiera.

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

(i) prevenir el estado de enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que se puede exponer o predisponer al estado de enfermedad, pero que aún no experimenta ni presenta síntomas del estado de enfermedad.

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

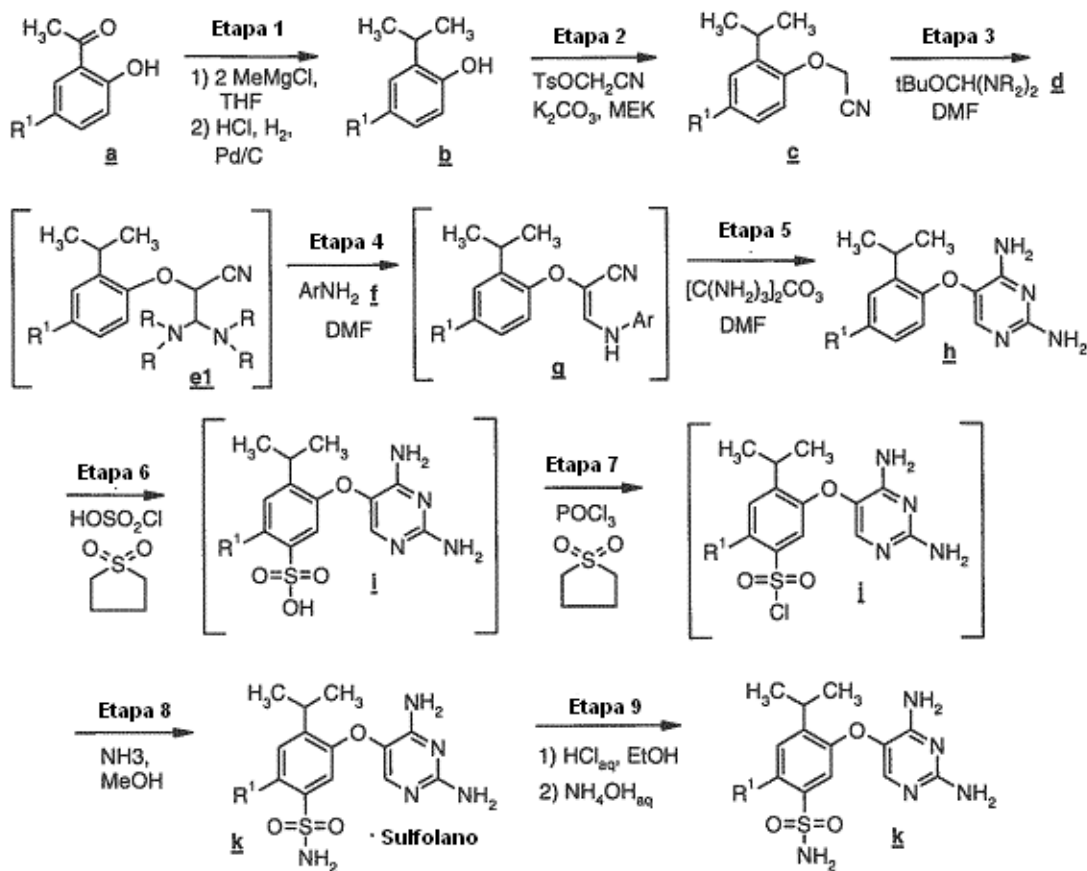
(iii) aliviar el estado de enfermedad, es decir, causar la regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" cuando se refieren a una reacción química se refieren a añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debería observar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más compuestos intermedios que se producen en la mezcla que conducen por último a la formación del producto indicado y/o deseado.

En general, la nomenclatura usada en la presente Solicitud se basa en el AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de nomenclatura sistemática IUPAC. Las estructuras químicas que se muestran en el presente documento se prepararon usando la versión 2.2 de ISIS. Cualquier valencia abierta que aparece sobre un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras en el presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Cuando un centro quiral está presente en una estructura, pero no se muestra la estereoquímica específica, ambos estereoisómeros asociados con el centro quiral se incluyen en la estructura.

El documento US2005/0209260 desvela moduladores eficaces de los receptores P2X₃ y P2X_{2/3} y usos de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor P2X₃ y/o P2X_{2/3}. La presente invención proporciona métodos útiles para preparar dichos compuestos, y compuestos intermedios químicos útiles en dichos métodos.

Los métodos de la invención se entenderán más completamente haciendo referencia primero al Esquema A que sigue a continuación, en el que R es alquilo inferior y puede ser igual o diferente en cada aparición, y Ar y R¹ son tal como se definen en el presente documento. Los compuestos intermedios que se muestran entre corchetes pueden no necesitar aislamiento, en determinadas realizaciones.



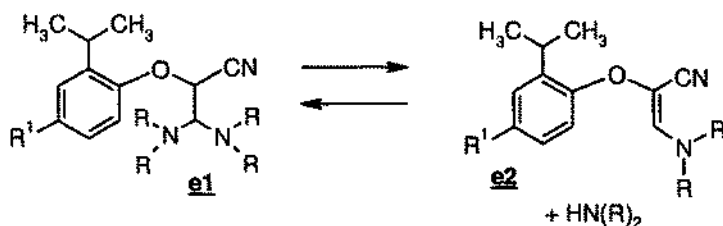
ESQUEMA A

En la etapa 1 del esquema A, el compuesto de acetofenona **a** se trata con un reactivo de Grignard de metilo, tal como cloruro de metil magnesio o bromuro de metil magnesio, seguido de hidrogenación en condiciones ácidas, para formar el compuesto de isopropil fenol **b**. Esta reacción se puede realizar, por ejemplo, en condiciones de disolvente aprótico polar, tales como en disolución con THF (tetrahidrofurano), en condiciones de temperatura ambiente. Numerosos compuestos de acetofenona **a** que se pueden usar con la invención se pueden preparar mediante la acilación de compuestos de fenilo sustituido o mediante técnicas convencionales bien conocidas en la técnica. En muchas realizaciones de la invención, la hidrogenación de la etapa 1 se puede realizar después de la separación y el aislamiento del alcohol terciario producto de la reacción de Grignard (no se muestra) que resulta del tratamiento de **a** con reactivo de Grignard de metilo.

En la etapa 2, el compuesto de fenol **b** se trata con un agente de alquilación de cianometilo para formar el compuesto de nitrilo éter **c**. El agente de alquilación de cianometilo puede ser, por ejemplo, éster de cianometilo del ácido tolueno-4-sulfónico tal como se muestra en el Esquema A. En determinadas realizaciones, se puede usar bromoacetoneitrilo, cloroacetoneitrilo, o agente de alquilación similar en lugar de éster de cianometilo del ácido tolueno-4-sulfónico. La alquilación de la etapa 2 se puede realizar en condiciones de disolvente aprótico polar y en presencia de una base suave tal como carbonato potásico. En determinadas realizaciones, la reacción del agente de alquilación de cianometilo **k** con el fenol **b** se puede realizar en forma de una suspensión del agente de alquilación de cianometilo **k**, fenol **b** y carbonato potásico en un disolvente cetona tal como 2-butanona, acetona, y metil isobutil cetona.

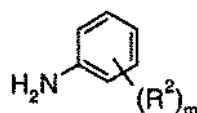
El compuesto de cianometil éter **c** se trata con reactivo de Brederick **d** en la etapa 3, para formar un compuesto amina **e1**. Esta reacción se puede realizar en una solución de dimetilformamida (DMF) o solución de otro disolvente aprótico polar adecuado. "Reactivo de Brederick", tal como se usa en el presente documento se refiere a (alcoxis(bis(dialquilamino)metano) generalmente, en el que el resto R de "alquilo" es alquilo inferior y el resto alcoxi (mostrado como t-butoxi en el Esquema A) es alcoxi inferior. En muchas realizaciones de la invención, el resto alquilo es metilo, y el resto alcoxi es terc-butoxi (es decir t-butoxis(bis(dimetilamino)metano).

En muchas realizaciones, el compuesto aminor e1 mientras está en la solución existe en equilibrio con la ciano enamina e2 tal como se muestra a continuación.



En muchas realizaciones, el compuesto aminor e1 no se puede aislar en forma de un sólido, pero en su lugar se puede aislar en forma del compuesto de ciano enamina e2. En muchas realizaciones de la invención, la etapa 4 se puede realizar directamente sin requerir aislamiento del compuesto e1 o e2.

En la etapa 4, el compuesto aminor e1 (o el compuesto e2 o una mezcla de los compuestos e1 y e2) se hace reaccionar con un reactivo de anilina f para producir el compuesto de anilina enamina g. El reactivo de anilina usado en la etapa 4 puede comprender, por ejemplo, un compuesto de fórmula Ar-NH_2 en la que Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento. El reactivo de anilina está preferentemente en forma de sal, tal como la sal de clorhidrato otra sal estable de la correspondiente base libre de anilina. En muchas realizaciones, el reactivo de anilina puede ser una sal de clorhidrato de una fenilamina de fórmula:



en la que m es de 0 a 4 y R^2 es cualquier grupo sustituyente compatible con el disolvente y las condiciones de reacción de la etapa 4. Preferentemente m es 0. La reacción de la etapa 4 se puede realizar en condiciones de disolvente aprótico polar tal como las que ofrece la DMF. En muchas realizaciones de la invención, no es necesario aislar el compuesto de anilina enamina g, y la etapa 5 que sigue a continuación se puede realizar directamente mientras que la anilina enamina h permanece en solución.

En la etapa 5, el compuesto de anilina enamina g se trata con un reactivo de guanidina para proporcionar la diaminopirimidina h. El reactivo de guanidina puede comprender, por ejemplo, carbonato de guanidina u otra sal estable de guanidina. La reacción de la etapa 5 se puede realizar en un disolvente aprótico polar tal como DMF, y en muchas realizaciones se puede realizar sin necesitar aislamiento del compuesto g o del compuesto e1 tal como se ha indicado anteriormente.

En la etapa 6, el compuesto de diaminopirimidina h se trata con ácido clorosulfónico para proporcionar el compuesto de ácido sulfónico i. El tratamiento del compuesto h con ácido clorosulfónico se realiza en condiciones de disolvente aprótico polar, usando preferentemente sulfolano (también conocido como tetrametilsulfona o dióxido de tetrahidrotiofeno) como disolvente. En muchas realizaciones, no es necesario aislar el compuesto de ácido sulfónico i, y la etapa 7 que sigue a continuación se puede realizar directamente mientras que el compuesto de ácido sulfónico i permanece en solución. El compuesto de ácido sulfónico i en muchas realizaciones puede estar en forma de sal. Dichas sales del compuesto i incluyen, por ejemplo, la sal de clorhidrato, sal de sulfato, sal de fosfato, sal de clorosulfato, y sal de clorofosfato, o solvatos de dichas sales de adición.

En la etapa 7, el compuesto de ácido sulfónico i se trata con oxiclورو de fósforo para proporcionar el compuesto de cloruro de ácido sulfónico j. La reacción de cloración de la etapa 7 se realiza en condiciones de disolvente aprótico polar, usando preferentemente sulfolano como disolvente. En muchas realizaciones, el compuesto i puede permanecer en la solución desde la etapa 6, sin ser aislado antes de realizar la etapa 7.

En la etapa 8, el compuesto de cloruro de ácido sulfónico j se hace reaccionar con amoníaco para producir el compuesto de aminosulfonil fenoxi diaminopirimidina k. Esta reacción se puede realizar en presencia de metanol u otro disolvente prótico polar. En muchas realizaciones de la invención, el compuesto de cloruro de ácido sulfónico j de la etapa 7 se puede tratar directamente con amoníaco y metanol, sin aislamiento anterior del compuesto i y mientras que el compuesto i permanece en la solución de sulfolano. El compuesto de cloruro de ácido sulfónico j en muchas realizaciones puede estar en forma de sal. Dichas sales incluyen, por ejemplo, la sal de clorhidrato, sal de sulfato, sal de fosfato, sal de clorosulfato, y sal de clorofosfato, o solvatos de las mismas.

En realizaciones de la invención en las que el compuesto k permanece en sulfolano durante la etapa 8, el compuesto k se puede aislar en forma de un solvato de sulfolano, tal como se muestra en el Esquema A. En dichas realizaciones, la etapa 9 se puede realizar opcionalmente para desolvatar el compuesto k. En la etapa 9, el solvato de sulfolano del compuesto k se trata con ácido en condiciones prácticas polares, para proporcionar una sal de adición (no se muestra) del compuesto k. La sal de adición se puede tratar adicionalmente con base para proporcionar el compuesto de amina libre (base) k. En la realización del Esquema A, el solvato de sulfolano del compuesto k se trata con HCl acuoso en presencia de etanol (formando la sal de clorhidrato del compuesto k), seguido de tratamiento con hidróxido de amonio acuoso, para proporcionar el compuesto k en forma de una base de amina libre. El solvato de sulfolano k, como alternativa, se puede desolvatar por tratamiento con agua.

El procedimiento del Esquema A ofrece varias ventajas importantes. El uso de oxícloruro de fósforo para convertir el compuesto de ácido sulfónico i formado inicialmente en el compuesto de cloruro de ácido j evita la necesidad de usar un exceso muy grande (aprox. 10 equivalentes) de ácido clorosulfónico que de otro modo se necesitaría para producir directamente el compuesto j a partir del compuesto h. El reactivo de ácido clorosulfónico es un reactivo extremadamente corrosivo y reactivo en agua, y el procedimiento de la invención facilita el aislamiento del producto final, reduce significativamente el peligro de flujo de residuos, y reduce el coste global.

El uso de sulfolano en la sulfonación de la etapa 6, la formación de cloruro de ácido de la etapa 7 y la aminación de la etapa 8 permite una reacción de fase homogénea que es fácil de controlar y transferir en cada etapa del proceso. El uso de otros sistemas de disolvente aprótico polar generalmente no permite el control adecuado de la exotermia de la reacción, y da como resultado una masa sólida de producto no tratable que no se puede manipular fácilmente en operaciones más grandes que la escala de laboratorio. El sistema de disolvente sulfolano de las etapas 6-8 también permite exclusión rigurosa de humedad del proceso de reacción y por lo tanto minimiza la hidrólisis del compuesto intermedio de cloruro de sulfonilo j, que presenta un problema grave en otros sistemas de disolvente.

Por lo tanto, el procedimiento de la invención proporciona ventajosamente, entre otros:

- un proceso de adición de fase de solución controlada fácilmente que minimiza la exposición del compuesto de cloruro de sulfonilo reactivo j;
- control de temperatura superficial de la reacción exotérmica de aminólisis;
- producción de un solvato cristalino que se puede aislar fácilmente de composición conocida;
- cristalización real reproducible de un polimorfo cristalino termodinámicamente estable de la base libre de sulfonamida k a partir de una fase homogénea; y
- fácil preparación de sales farmacéuticamente relevantes a partir de una fase homogénea.

En determinadas realizaciones R^1 es: halo; alcoxi C_{1-4} ; hidroxi; o halo-alcoxi C_{1-4} .

En determinadas realizaciones R^1 es: halo; hidroxi; o alcoxi C_{1-4} .

En determinadas realizaciones R^1 es cloro, bromo, hidroxi o metoxi.

En determinadas realizaciones R^1 es metoxi.

En determinadas realizaciones R^1 es hidroxi.

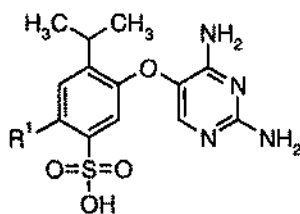
En determinadas realizaciones, el tratamiento del compuesto de fórmula j con amoniaco se realiza en presencia de metanol.

En determinadas realizaciones, el tratamiento del compuesto de fórmula j con amoniaco se realiza usando sulfolano como un disolvente.

En determinadas realizaciones, el tratamiento del compuesto de fórmula j con amoniaco se realiza usando sulfolano como un disolvente, y el compuesto k se aísla como un solvato de sulfolano.

En determinadas realizaciones, el tratamiento del compuesto de fórmula j con amoniaco se realiza usando sulfolano como un disolvente, y el compuesto k se aísla como un solvato de sulfolano.

El método de la invención comprende adicionalmente el tratamiento de un compuesto de fórmula i

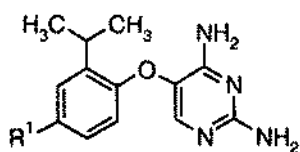


i,

con oxiclورو de fósforo, para formar el compuesto de fórmula i, o una sal o solvato del mismo.

- 5 En determinadas realizaciones, el tratamiento del compuesto de fórmula i con oxiclورو de fósforo se realiza usando sulfolano como un disolvente.

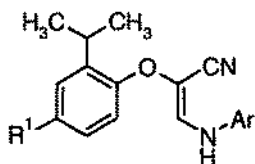
El método de la invención comprende adicionalmente el tratamiento de un compuesto de fórmula h



h,

- 10 con ácido clorosulfónico, para formar el compuesto de fórmula i, o una sal o solvato del mismo. En determinadas realizaciones, el tratamiento del compuesto de fórmula h con ácido clorosulfónico se realiza usando sulfolano como un disolvente.

- 15 El método de la invención comprende adicionalmente el tratamiento un compuesto de fórmula g



g,

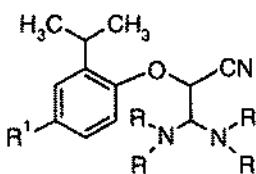
- 20 en la que Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, con un reactivo de guanidina, para formar el compuesto de fórmula h, o una sal o solvato del mismo.

En determinadas realizaciones, el reactivo de guanidina es carbonato de guanidina.

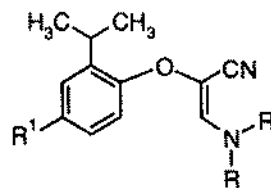
- 25 En determinadas realizaciones, Ar es fenilo opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, el tratamiento del compuesto de fórmula g con reactivo de guanidina se realiza usando dimetil formamida como un disolvente.

- 30 El método de la invención comprende adicionalmente el tratamiento un compuesto de fórmula e1, fórmula e2, o una mezcla de los mismos



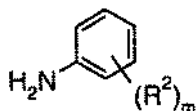
e1,



e2,

- 35 con un reactivo de anilina de fórmula ArNH₂, para formar el compuesto de fórmula g, o una sal o solvato del mismo.

En determinadas realizaciones, el reactivo de anilina tiene la fórmula

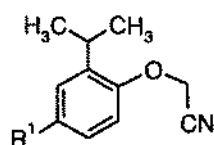


en la que m es de 0 a 4 y R^5 es grupo sustituyente compatible con condiciones de reacción para la formación del compuesto de fórmula g.

En determinadas realizaciones m es 0.

En determinadas realizaciones, el tratamiento de un compuesto de fórmula e1, e2, o una mezcla de los mismos con un reactivo de anilina se realiza usando dimetil formamida como un disolvente.

El método de la invención comprende adicionalmente el tratamiento un compuesto de fórmula c

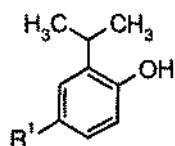


c

con reactivo de Brederick, para formar el compuesto e1, e2, o una mezcla de los mismos, o una sal o solvato del mismo.

En determinadas realizaciones, el tratamiento de un compuesto de fórmula c con un reactivo de Brederick se realiza usando dimetil formamida como un disolvente.

El método de la invención comprende adicionalmente el tratamiento un compuesto de fórmula b



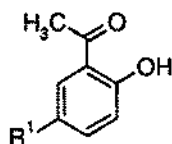
b

con un agente de alquilación de cianometilo, para formar el compuesto c, o una sal o solvato del mismo.

En determinadas realizaciones, el agente de alquilación de cianometilo es éster de cianometilo del ácido tolueno-4-sulfónico.

En determinadas realizaciones, el tratamiento del compuesto b con agente de alquilación de cianometilo se realiza en metil etil cetona como un disolvente.

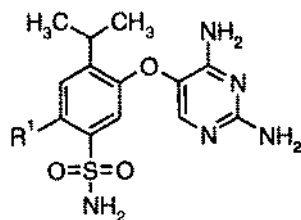
El método de la invención comprende adicionalmente el tratamiento un compuesto de fórmula a



a

o una sal o solvato del mismo, con reactivo de Grignard de metilo, seguido de hidrogenación en presencia de catalizador de paladio en condiciones ácidas, para formar el compuesto de fórmula b, o una sal o solvato del mismo.

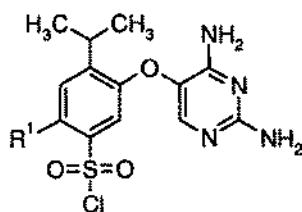
Otro aspecto de la invención proporciona un método para formar un solvato de sulfolano de un compuesto de fórmula k,



k,

o una sal del mismo,
 método que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula j

5

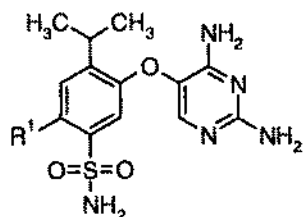


j,

en disolvente sulfolano con amoniaco en presencia de metanol, para formar el compuesto de fórmula k, en la que R¹ es tal como se define en el presente documento. Preferentemente, R¹ es metoxi.

10

En determinadas realizaciones, la invención proporciona un solvato de sulfolano de un compuesto de fórmula k,



k,

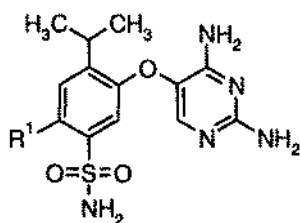
15 o una sal del mismo,
 en la que R¹ es tal como se define en el presente documento. Preferentemente, R¹ es metoxi.

En determinadas realizaciones, el solvato de sulfolano del compuesto de fórmula k es un disolvato.

20 En determinadas realizaciones, el solvato de sulfolano del compuesto de fórmula k es un disolvato en mezcla con cloruro de amonio.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para formar un solvato de sulfolano de un compuesto de fórmula k,

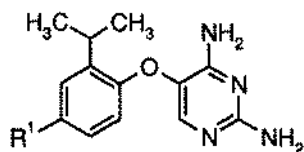
25



k,

o una sal del mismo,
 método que comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula j

30

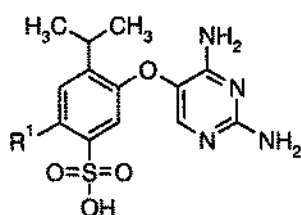


h,

- 5 o una sal o solvato del mismo,
en disolvente sulfolano, con ácido clorosulfónico, seguido de oxiclورو de fósforo, seguido de amoníaco en presencia de metanol, para formar el compuesto de fórmula k.

Cuando cualquiera de R¹ o R² es alquilo o contiene un resto alquilo, dicho alquilo es preferentemente alquilo inferior, es decir, alquilo C₁-C₆, y más preferentemente alquilo C₁-C₄.

- 10 La invención proporciona compuestos de fórmula i

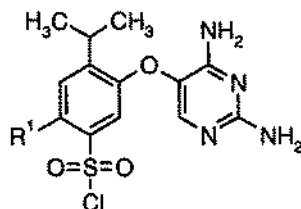


i,

- 15 o una sal de los mismos,
en mezcla con sulfolano, en la que R¹ es tal como se define en el presente documento.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula i es una sal de adición. Preferentemente, el compuesto de fórmula i es una sal de sulfato (H₂SO₄).

- 20 La invención también proporciona compuestos de fórmula j

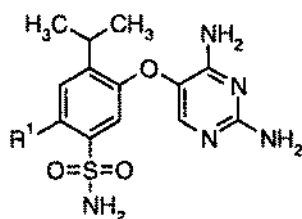


j,

- 25 o una sal del mismo,
en mezcla con sulfolano, en la que R¹ es tal como se define en el presente documento.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula j es una sal de adición. Preferentemente, el compuesto de fórmula j es una sal de sulfato (H₂SO₄).

- 30 La invención también proporciona compuestos de fórmula k



k,

o una sal del mismo,

en mezcla con sulfolano o como un solvato de sulfolano, en la que R^1 es tal como se define en el presente documento.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula k es un disolvato de sulfolano.

En determinadas realizaciones, el solvato de sulfolano del compuesto de fórmula j está en mezcla con cloruro de amonio.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula j es un disolvato de sulfolano en mezcla con cloruro de amonio.

Detalles específicos para los métodos de la invención se describen en la sección de Ejemplos que sigue a continuación.

Los métodos y los compuestos de la invención son útiles para la preparación de compuestos que a su vez se pueden usar para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, afecciones y trastornos genitorurarios, que incluyen estados de enfermedad del tracto urinario asociados con obstrucción de la salida de la vejiga y condiciones de incontinencia urinaria tales como capacidad reducida de la vejiga, frecuencia de micción, incontinencia de urgencia, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna (BPH), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nicturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, prostatitis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis, e hipersensibilidad idiopática de vejiga, y otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.

Los métodos y los compuestos de la invención son útiles para la preparación de compuestos que a su vez se pueden usar para el tratamiento de enfermedades infecciones asociadas con el dolor a partir de una gran diversidad de causas, que incluyen dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o dolores de cabeza en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasítica o bacteriana, lesiones postraumáticas (que incluyen fracturas y lesiones deportivas), y dolor asociado con trastornos intestinales funcionales tales como síndrome del intestino irritable.

Los métodos y los compuestos de la invención son útiles para la preparación de compuestos que a su vez se pueden usar para tratar trastornos respiratorios, incluyen trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma, y broncoespasmos.

Además, los métodos y los compuestos de la invención son útiles para preparar compuestos para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, que incluyen Síndrome del Intestino Irritable (IBS), Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBD), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS dominante de diarrea, y dolor asociado con distensión GI.

Los compuestos de la invención encuentran aplicación industrial en particular como compuestos intermedios en la síntesis de compuestos útiles para los tratamientos mencionados anteriormente.

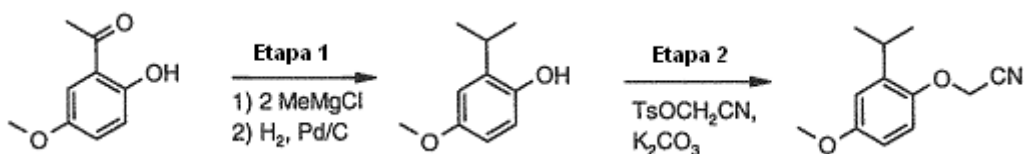
Ejemplos

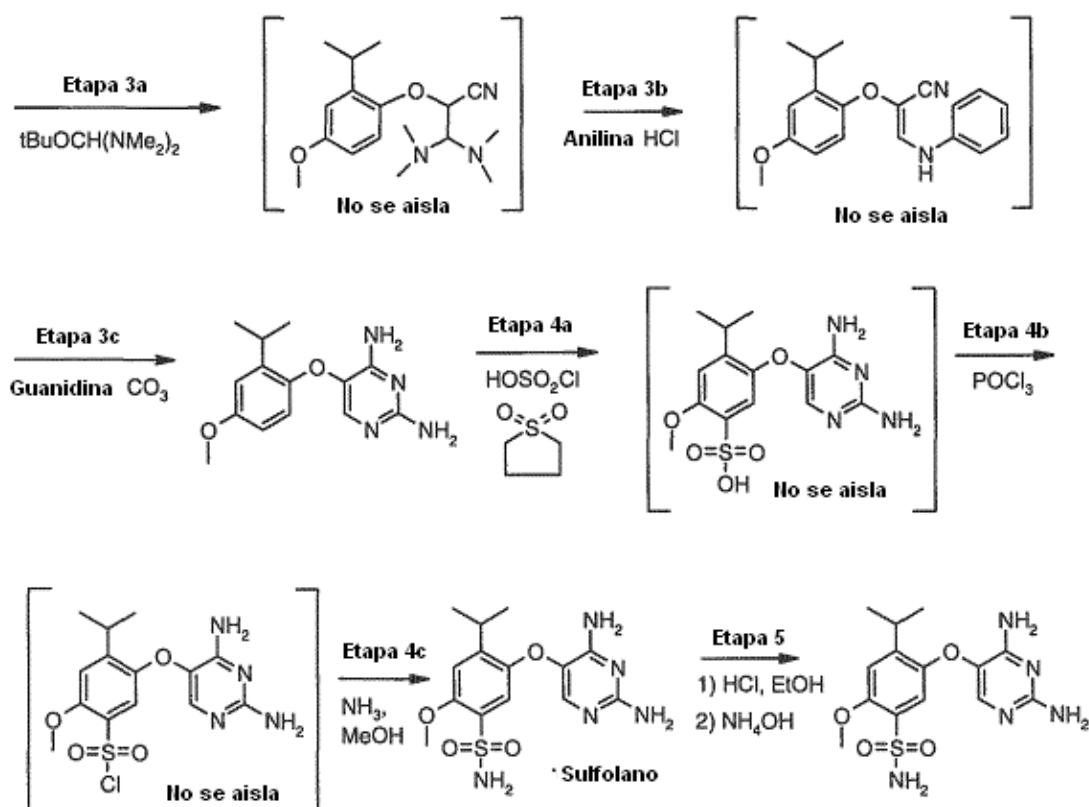
Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir que los expertos en la materia entiendan de forma más clara y pongan en práctica la presente invención.

Se pueden usar las siguientes abreviaturas en los Ejemplos: HPLC: cromatografía líquida a alta presión; DCM: diclorometano/cloruro de metileno; DMF: N,N-dimetilformamida; DMAP: 4-dimetilaminopiridina; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; Et₂O: éter dietílico; cg: cromatografía de gases; HMPA: hexametilfosforamida; hplc: cromatografía líquida de alto rendimiento; mCPBA: ácido m-cloroperbenzoico; MeCN: acetonitrilo; MeOH: metanol; NMP: N-metil pirrolidinona; TEA: trietilamina; THF: tetrahidrofurano; LDA: diisopropilamida de litio; TLC: cromatografía en capa fina.

Ejemplo 1: 5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonamida

El procedimiento de síntesis usado en este Ejemplo se perfila en el Esquema B.





ESQUEMA B

Etapa 1 2-Isopropil-4-metoxi-fenol

- 5 A una solución enfriada de 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona (10,0 kg) en 79,0 kg de THF se añadieron gradualmente 46,4 kg de solución 3 M de MeMgCl en THF a una velocidad de modo que la temperatura de la mezcla de reacción no superara los 25 °C. Después de la adición de la solución de MeMgCl , la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, punto en el que el análisis por HPLC (cromatografía líquida a alta presión) mostró una conversión de más de un 98 % de 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona en 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (no se muestra en el Esquema D). A continuación se añadió a la solución agitada paladio al 10 % sobre carbono (1,02 kg, húmedo con agua al 50 %) suspendido en 3,5 kg de THF. La mezcla de reacción se enfrió y se colocó en una atmósfera de hidrógeno a una presión de 34 kPa, y se añadió HCl concentrado (19,5 kg) a la vez que se mantenía a la temperatura de reacción a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se trató con 44,4 kg de agua y se filtró a través de un lecho de Celite para retirar el catalizador suspendido. La torta de filtro se aclaró con EtOAc y el filtrado combinado se separó. La fase orgánica se lavó con agua, a continuación se concentró por destilación para proporcionar un aceite. Este aceite se disolvió en 2-butanona (20,4 kg) y la solución en bruto se usó directamente en la siguiente etapa. Una alícuota de 161,8 g de la solución se concentró al vacío para proporcionar 49,5 g de 2-isopropil-4-metoxifenol en forma de un aceite, que se expresa en 10,4 kg de producto contenido en bruto en el volumen de la solución de 2-butanona. RMN^1H (DMSO) delta: 1,14 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz), 3,18 (septuplete, 1H, $J = 6,9$ Hz), 3,65 (s, 3H), 6,56 (dd, 1H, $J = 8,6$ Hz, 3,1 Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 3,1$ Hz), 6,69 (d, 1H, 8,6 Hz).

Etapa 2 (2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetoniitrilo

- 25 Una suspensión agitada de éster de cianometilo del ácido tolueno-4-sulfónico (13,0 kg), carbonato potásico (13,0 kg) y 2-isopropil-4-metoxifenol (9,57 kg) en 79,7 kg de 2-butanona se calentó a 55-60 °C durante 4 días, a continuación calentó a reflujo durante 18 horas. La suspensión resultante se enfrió y se filtró para retirar los sólidos. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió de nuevo en tolueno. La solución de tolueno se extrajo con KOH 1 N, y la fase orgánica se concentró por destilación para dar 20,6 g de una solución 1:1 (en peso) de (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetoniitrilo en tolueno, que se usó directamente en la siguiente etapa. Una alícuota (96,7 g) de esta solución se concentró a sequedad para dar 50,9 g de (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetoniitrilo en bruto, que se expresa en un rendimiento de 10,9 kg en el volumen de la solución: $\text{MS (M+H)} = 206$; RMN^1H (CDCl_3) delta:

1,25 (d, J = 6,9 Hz), 3,31 (septuplete, 1H, J = 6,9 Hz), 3,82 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,73 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 3,1 Hz), 6,87 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

Etapas 3 5-(2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Una solución a aproximadamente 1:1 (en peso) de 10,6 kg de (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo en tolueno se concentró a presión reducida y el residuo se trató con 10,8 kg de terc-butoxibis(dimetilamino)metano (Reactivo de Bredereck). La mezcla resultante se disolvió en 20,2 kg de DMF y la solución se calentó a 110 °C durante 2 horas, punto en el que el análisis por HPLC mostró una conversión básicamente completa en 3,3-bis-dimetilamino-2-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-propionitrilo (no se aísla, RMN ¹H (CDCl₃) delta: 1,21 (d, 3H, J = 7,2 Hz), 1,23 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 2,46 (s, 6H), 2,48 (s, 6H), 3,43 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 3,31 (septuplete, 1H, J = 6,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 4,93 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, 3,0 Hz), 6,82 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,8 Hz).

La solución de DMF se enfrió y se transfirió en 14,7 kg de clorhidrato de anilina. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 22 horas, punto en el que el análisis por HPLC mostró una conversión superior a un 97 % en 2-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo (no se aísla, RMN ¹H (CDCl₃) delta: 1,31 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,39 (septuplete, 1H, J = 6,9 Hz), 3,82 (s, 3H), 6,61 (d (br), 1H, J = 12,7 Hz), 6,73 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, 3,1 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 3,0 Hz), 6,93 (m, 2H), 6,97 (d, 1H, J = 8,9 Hz), 7,05 (m, 1H), 7,17 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 7,35 (m, 2H)).

La mezcla se enfrió, se diluyó con 21,5 kg tolueno, a continuación con 72,2 l de agua, La fase orgánica se separó, se lavó con agua, y se concentró por destilación, El concentrado se transfirió en 23,8 kg DMF, y la solución de DMF se transfirió en 6,01 kg de carbonato de guanidina. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 3 días, punto en el que el análisis por HPLC mostró una conversión superior a un 95 % de 2-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo en 5-(2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina.

La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con 7,8 kg de EtOAc, a continuación se volvió a calentar a 60 °C. Se añadió agua (75,1 l) y la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido precipitado se recogió por filtración, se aclaró con isopropanol y se secó al vacío a 50 grados C para dar 9,62 kg de 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina: p. f. 170-171 grados C; MS (M+H) = 275; RMN ¹H (cloroformo) delta: 1,25 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,30 (septuplete, 1H, J = 6,9 Hz), 3,79 (s, 3H), 4,68 (a, 2H), 4,96 (a, 2H), 6,64 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, 3,0 Hz), 6,73, d, J = 8,9 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 3 Hz), 7,47 (s, 1H).

Etapas 4 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonamida, solvato de sulfolano

Se añadió ácido clorosulfónico (13,82 kg) a una suspensión de 5-(2-isopropil-4-metoxi-fen-oxi)-pirimidin-2,4-diamina (10,07 kg) en sulfolano (50,0 kg) a una velocidad para mantener una temperatura interna de la etapa inferior a 65 °C. La mezcla de reacción se envejeció a 60-65 °C durante 12 horas, punto en el HPLC mostró que todo el material de partida de 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina se había convertido en ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfónico. MS (M+H) = 355. A continuación se añadió oxiclورو de fósforo (3,41 kg) a la mezcla de reacción a 60 °C. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C y se envejeció durante 12 horas, punto en el HPLC mostró que aproximadamente un 99 % del ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxibencenosulfónico se había convertido en cloruro de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxibencenosulfonilo. MS (M+H) = 373. La solución de cloruro de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxibencenosulfonilo se enfrió a continuación a aproximadamente 2 °C).

A una solución enfriada (aprox. 2 °C) de amoníaco (7 N) en MeOH (74,1 kg) se añadió la solución de cloruro de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxibencenosulfonilo enfriada en sulfolano (un sirope homogéneo) a una velocidad de modo que la temperatura interna no superara los 23 °C. La suspensión resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, a continuación se filtró en un filtro de fritas de porosidad gruesa. Los sólidos recogidos se aclararon con MeOH (15,9 kg), después se secó a presión reducida a 70 °C hasta un peso constante de 23,90 kg. HPLC mostró una conversión de un 97,5 % de cloruro de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonilo en solvato de sulfolano de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxibencenosulfonamida. RMN ¹H (DMSO-d₆) delta: 1,26 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,07 (sim. m, 8H), 2,99 (sim. m, 8H), 3,41 (septuplete, 1H, J = 6,9 Hz), 3,89 (s, 3H), 6,03 (s (a), 2H), 6,58 (s (a), 2H), 7,00 (s, 1H), 7,04 (s (a), 2H), 7,08 (s, 1H), 7,35 (s, 1H).

Etapas 5 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benceno-sulfonamida

Una suspensión de solvato de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonamida sulfolano (23,86 kg) en una mezcla de etanol (74,3 kg) y HCl 0,44 N (109,4 kg) se calentó a reflujo para proporcionar una solución homogénea de la sal de monoclорhidrato de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxibencenosulfonamida. Esta solución se filtró mientras estaba caliente, a continuación se trató con hidróxido de amonio concentrado (3,4 l) para liberar la base libre de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxibencenosulfonamida. La mezcla resultante se enfrió lentamente hasta 20 °C y el producto cristalino se aisló por filtración. La torta de filtro se lavó con agua (20,1 kg) y se secó a presión reducida a 70 °C hasta un peso constante de 8,17 kg (rendimiento de un 57,7 % en base al disolvente de sulfolano). PF = 281-282 °C. RMN ¹H (DMSO-d₆) delta:

1,27 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,41 (septuplete, 1H, J = 6,9 Hz), 3,89 (s, 3H), 5,87 (s (a), 2H), 6,40 (s (a), 2H), 6,98 (s, 1H), 7,01 (s (a), 2H), 7,07 (s, 1H), 7,36 (s, 1H).

Ejemplo 2: Ensayo con FLIPR (Lector de Placas por Formación de Imágenes Fluorométricas) de P2X₃/P2X_{2/3}

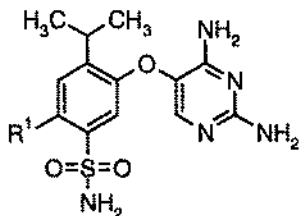
Células CHO-K1 se transfectaron con subunidades de receptor P2X₃ de rata clonada o de receptor P2X_{2/3} humano y se pasaron en matraces. 18-24 horas antes del experimento con FLIPR, las células se liberaron de su matraces, se centrifugaron, y se volvieron a suspender el medio nutriente a $2,5 \times 10^5$ células/ml. Se tomaron alícuotas de las células en placas de 96 pocillos con paredes negras a una densidad de 50.000 células por pocillo y se incubaron durante una noche en CO₂ al 5 % a 37 °C. El día del experimento, las células se lavaron en tampón para FLIPR (solución salina equilibrada de Hank sin calcio ni magnesio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2,5 mM; FB). Cada pocillo recibió 100 µl de FB y 100 µl del tinte fluorescente Fluo-3 AM [conc. final 2 µM]. Después de 1 hora de incubación con carga de tinte a 37 °C, las células se lavaron 4 veces con FB, y se dejó en cada pocillo un volumen final de 75 µl/pocillo de FB.

Los compuestos de ensayo (disueltos en DMSO a 10 mM y diluidos en serie con FB) o vehículo se añadieron a cada pocillo (25 µl de una solución 4X) y se permitió que se equilibrara durante 20 min a temperatura ambiente. A continuación, las placas se colocaron en el FLIPR y se obtuvo una medida de fluorescencia del punto de partida (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de una adición de 100 µl/pocillo de agonista o vehículo. El agonista era 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 un periodo adicional de 2 min a intervalos de 1 segundo después de la adición de agonista. Se preparó una adición final de ionomicina (5 µM, concentración final) para cada pocillo de la placa de ensayo de FLIPR para establecer la viabilidad celular y la fluorescencia máxima del calcio citosólico unido al tinte. Se midió el pico de fluorescencia como respuesta a la adición de α,β -meATP (en ausencia y en presencia de compuestos de ensayo) y las curvas de inhibición generadas usando regresión no lineal. PPADS, un antagonista convencional de P2X, se usó como un control positivo.

Usando el procedimiento anterior, los compuestos de la invención presentaron actividad para el receptor P2X₃. Usando el ensayo mencionado anteriormente, el compuesto 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonamida presentó una pCl₅₀ de aproximadamente 7,93 para el receptor P2X₃.

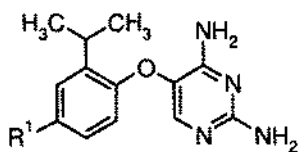
REIVINDICACIONES

1. Un método para formar un solvato de sulfolano de un compuesto de fórmula k;



k,

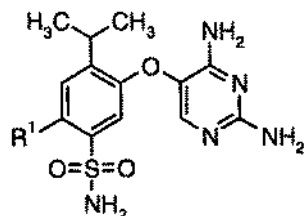
método que comprende: tratar un compuesto de fórmula h



h,

o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ es hidrógeno; halo; alquínilo C₂₋₃; halo-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; hidroxi; halo-alcoxi C₁₋₄; hidroxi-alcoxi C₁₋₄; o alquínil C₂₋₃-alquilo C₁₋₄; en disolvente sulfolano, con ácido clorosulfónico, seguido de oxiclورو de fósforo, seguido de amoniaco en presencia de metanol.

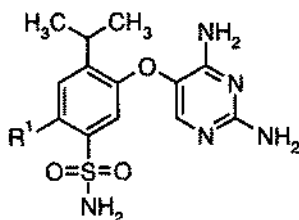
2. Un solvato de sulfolano de un compuesto de fórmula k



k,

o una sal del mismo, en la que R¹ es hidrógeno; halo; alquínilo C₂₋₃; halo-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; hidroxi; halo-alcoxi C₁₋₄; hidroxi-alcoxi C₁₋₄; o alquínil C₂₋₃-alquilo C₁₋₄.

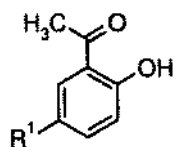
3. Un método para preparar un compuesto de fórmula k



k,

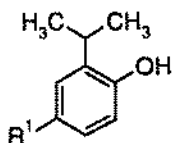
o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ es hidrógeno; halo; alquínilo C₂₋₃; halo-alquilo C₁₋₄; alcoxi C₁₋₄; hidroxi; halo-alcoxi C₁₋₄; hidroxi-alcoxi C₁₋₄; o alquínil C₂₋₃-alquilo C₁₋₄; que comprende

(a) tratar un compuesto de fórmula a



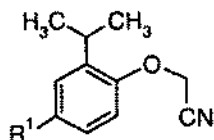
a,

5 o una sal o solvato del mismo,
con reactivo de Grignard de metilo, seguido de hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio en condiciones ácidas, para formar un compuesto de fórmula b



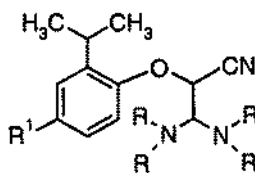
b,

10 o una sal o solvato del mismo,
(b) tratar el compuesto de fórmula b un agente de alquilación de cianometilo, para formar un compuesto c,

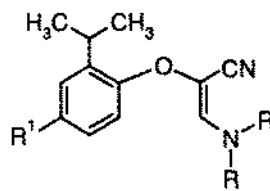


c,

15 o una sal o solvato del mismo,
(c) tratar el compuesto de fórmula c con reactivo de Bredereck, para formar un compuesto e1, e2, o una mezcla de los mismos,



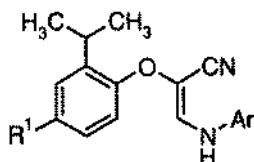
e1,



e2,

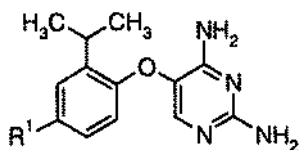
20 o una sal o solvato del mismo,
(d) tratar el compuesto de fórmula e1, e2, o la mezcla de los mismos con un reactivo de anilina de fórmula ArNH₂,
para formar un compuesto de fórmula g

25



g,

30 o una sal o solvato del mismo,
en la que Ar es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,
(e) tratar el compuesto de fórmula g con un reactivo de guanidina, para formar un compuesto de fórmula h

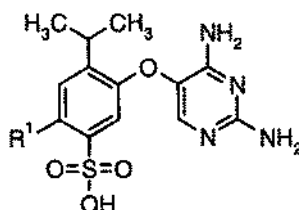


h

o una sal o solvato del mismo,

(f) tratar el compuesto de fórmula h con ácido clorosulfónico, para formar un compuesto de fórmula i

5

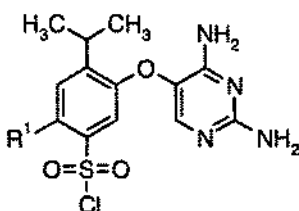


i

o una sal o solvato del mismo,

(g) tratar el compuesto de fórmula i con oxiclورو de fósforo, para formar un compuesto de fórmula j

10



j

o una sal o solvato del mismo, y

(h) tratar el compuesto de fórmula j con amoníaco.

15

4. El método de la reivindicación 3, en el que el tratamiento del compuesto de fórmula j con amoníaco se realiza en presencia de metanol.

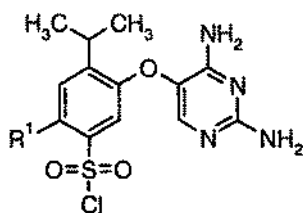
5. El método de la reivindicación 3, en el que el tratamiento del compuesto de fórmula j con amoníaco se realiza usando sulfolano como un disolvente.

20

6. El método de la reivindicación 3, en el que el tratamiento del compuesto de fórmula j con amoníaco se realiza usando sulfolano como un disolvente, y en el que el compuesto k se aísla como un solvato de sulfolano.

7. El método de la reivindicación 3, método que comprende: tratar un compuesto de fórmula j

25



k

o una sal o solvato del mismo, en la que R¹ tiene los significados tal como se han definido la reivindicación 3; en disolvente sulfolano, con amoníaco en presencia de metanol.

30