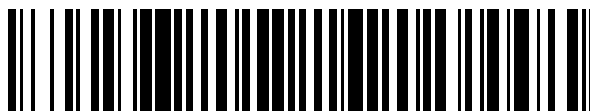


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 022**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2005** **E 10179618 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015** **EP 2343282**

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

30 Prioridad:

05.03.2004 US 550499 P

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

13.10.2015

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;
HAWLEY, RONALD CHARLES;
JAHANGIR, ALAM;
LIN, CLARA JEOU JEN y
PARISH, DANIEL WARREN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 548 022 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 antagonistas de P2X₃ y P2X_{2/3}

5 Esta invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con receptores purinérgicos P2X y más en particular a antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} que pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades, estados y trastornos genitourinarios y dolorosos.

10 La vejiga urinaria desempeña dos funciones fisiológicas importantes: el almacenamiento de la orina y el vaciado de la orina: Este proceso implica dos etapas(1) la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión en sus paredes aumenta hasta superar un nivel umbral; y (2) entonces se produce un reflejo nervioso, llamado reflejo de micción, que vacía la vejiga o, si esto no se realiza, produce por lo menos un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo de micción es un reflejo autónomo de la médula espinal, puede inhibirse o mediarse también desde centros de la corteza cerebral o del cerebro.

15 Las purinas, que actúan mediante purinorreceptores extracelulares, están implicadas, dado que poseen una gran variedad de roles fisiológicos y patológicos. La ATP y, en menor medida, la adenosina pueden estimular los terminales nerviosos sensoriales provocando un dolor intenso y un aumento pronunciado de la descarga nerviosa sensorial. Los receptores de ATP se han clasificado en dos familias principales, los purinorreceptores P2Y y P2X, sobre la base de la estructura molecular, los mecanismos de transducción y la caracterización farmacológica. Lo purinorreceptores P2Y son receptores unidos a la proteína G, mientras que los purinorreceptores P2X son una familia de canales catiónicos regulados por al ATP. Se sabe que los receptores purinérgicos, en particular los receptores P2X, forman homomultímeros o heteromultímeros. Hasta la fecha presente se han clonado los cDNA de varios subtipos de receptores P2X, incluidos: seis receptores homoméricos: P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅; y P2X₇; y tres receptores heteroméricos: P2X_{2/3}, P2X_{4/6} y P2X_{1/5}. También se han descrito la estructura y el mapeo cromosómico de la subunidad de receptor P2X₃ genómico del ratón. "In vitro" es necesaria la co-expresión de los receptores P2X₂ y P2X₃ para producir corrientes reguladas por la ATP, cuyas propiedades se han observado en algunas neuronas sensoras.

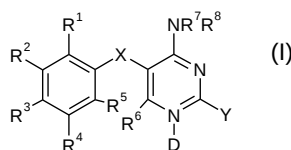
20 Se han encontrado subunidades de receptores P2X en aferentes del urotelio de la vejiga de roedores y de humanos. Existen datos que sugieren que la ATP puede liberarse desde las células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria o de órganos huecos, como resultado de una distensión. La ATP liberada de esta manera puede adoptar el rol de acarrear la información hacia neuronas sensoras localizadas en componentes subepiteliales, p.ej. la lámina propia suburotelial. Se han estudiado los receptores P2X en un gran número de neuronas, incluidas las neuronas sensoras, simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas y centrales. Estos estudios indican que los receptores purinérgicos desempeñan un rol en la neurotransmisión aferente desde la vejiga y que los moduladores de los receptores P2X son potencialmente útiles para el tratamiento de trastornos de vejiga y otras enfermedades y dolencias genitourinarias.

30 Los hallazgos recientes sugieren además un rol de la ATP endógena y de los receptores purinérgicos en las respuestas nociceptivas de los ratones. Se ha constatado que activación inducida por la ATP de los receptores P2X de los terminales nerviosos de los ganglios de la espina dorsal de la médula espinal estimula la segregación de glutamato, un neurotransmisor clave que interviene en la señalización nociceptiva. Se han identificado receptores P2X₃ en neuronas nociceptivas en la pulpa dental. Por ello, la ATP liberada en células dañadas puede conducir al dolor por activación de los receptores que contienen P2X₃ y/o P2X_{2/3} en los terminales nerviosos sensores nociceptivos. Esto es consistente con la inducción de dolor mediante la ATP aplicada por vía intradérmica en un modelo básico de ampolla humana. Se ha constatado que los antagonistas de P2X actúan como analgésicos en modelos animales. Este hecho sugiere que el P2X₂ y P2X₃ intervienen en la nocicepción y que los moduladores de los receptores de P2X son potencialmente útiles como analgésicos.

40 Existe, por tanto, la necesidad de métodos de tratamiento de enfermedades, estados patológicos y trastornos mediados por los receptores de P2X₃ y/o P2X_{2/3} así como la necesidad de compuestos que actúen como moduladores de los receptores P2X, incluidos los antagonistas de los receptores P2X₃ y P2X_{2/3}. La presente invención satisface estas y otras necesidades.

55 Se han obtenido previamente muchos compuestos de diaminopirimidina, por ejemplo el "ormetoprim" (US 2,658,897) y el "trimetoprim" (US 2,909,522), y se han identificado como agentes antibacterianos. Sin embargo, hasta el presente no se han identificado diaminopirimidinas como moduladores de receptores P2X.

60 La invención proporciona un compuesto de la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que:

X es $-\text{CH}_2-$ o $\text{CHOH}-$;

Y es hidrógeno; o $-\text{NR}^d\text{R}^e$ en el que uno de R^d y R^e es hidrógeno y el otro es hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquil-sulfonilalquilo; aminocarboniloxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; oxycarbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo;

D es un oxígeno opcional;

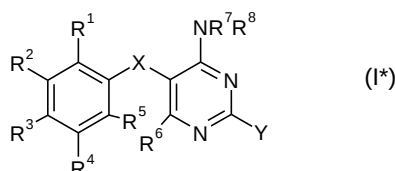
R^1 es isopropilo;

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 con independencia entre sí son hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxi; haloalcoxi; nitro; amino; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroarilquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ o $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ en los que m y n con independencia entre sí son 0 ó 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo y cada R^g con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 pueden formar juntos un alquilenodioxi; o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N; o R^2 y R^3 pueden formar juntos un alquilenodioxi; o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N;

R^6 es hidrógeno; alquilo; halógeno; haloalquilo; amino; o alcoxi; y

uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarboniloxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; oxycarbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo.

La presente invención describe un método para tratar una enfermedad mediada por un antagonista de receptor P2X_3 , un antagonista de receptor $\text{P2X}_{2/3}$ o ambos, dicho método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I*):



o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que:

X es $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{C}(\text{O})-$; $-\text{CHOH}-$; $-\text{S}(\text{O})_n-$; o $-\text{NR}^c-$, en los que n es un número de 0 a 2 y R^c es hidrógeno o alquilo;

Y es hidrógeno; o $-\text{NR}^d\text{R}^e$, en el que uno de R^d y R^e es hidrógeno y el otro es hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquil-sulfonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo;

R^1 es alquilo; alqueno; cicloalquilo; cicloalqueno; halógeno; haloalquilo; o alcoxi;

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 con independencia entre sí son hidrógeno; alquilo; amino; amido; haloalquilo; alcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; sulfonamido; ciano; acetilo; heteroarilo; ácido carboxílico; amida de ácido carboxílico; urea; carbamato; acetamido; o fenoxi opcionalmente sustituido; o R^3 y R^4 juntos pueden formar un alquilenodioxi; o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones que incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N; o R^2 y R^3 juntos pueden formar un alquilenodioxi; o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis eslabones que incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N;

R^6 es hidrógeno; alquilo; haloalquilo; amino; o alcoxi; y uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, métodos para el uso de los compuestos y métodos para la obtención de los compuestos.

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

“Agonista” indica un compuesto que mejora la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

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

“Alquilo” significa un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno y que tiene de uno a doce átomos de carbono. “Alquilo inferior” significa 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, tert-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo y dodecilo.

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

“Alcoxi” significa un resto de la fórmula -OR, en la que R es un resto alquilo, definido en la presente. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi.

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

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

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

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

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

“Alcoxiamino” significa un resto de la fórmula -NR-OR' en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo, definido en la presente.

“Alquilsulfanilo” significa un resto de la fórmula -SR en la que R es alquilo, definido en la presente.

“Aminoalquilo” significa un grupo -R-R' en el que R' es amino y R es alquilenos, definido en la presente. “Aminoalquilo” incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo y 2-aminopropilo. El resto amino de “aminoalquilo” puede estar sustituido una o dos veces por alquilo para dar lugar a “alquilaminoalquilo” y “dialquilaminoalquilo”, respectivamente.

“Alquilaminoalquilo” incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo y etilaminoetilo.

“Dialquilaminoalquilo” incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo y N-metil-N-etilaminoetilo.

“Aminoalcoxi” significa un grupo -OR-R' en el que R' es amino y R es alquilenos, definido en la presente. “Alquilsulfonilamido” significa un resto de la fórmula -NR'SO₂-R en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.

“Arilo” significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente, que tiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en la presente. Los ejemplos de restos arilo incluyen fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirano, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo y etilendioxifenilo, incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

“Aralquilo” y “arilalquilo”, que pueden utilizarse indistintamente, significan un resto -R^aR^b en el que R^a es un grupo alquilenos y R^b es un grupo arilo, definidos en la presente; son ejemplos de arilalquilo p.ej. los fenilalquilos del tipo bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares.

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

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

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

“Heteroalquilo” significa un resto alquilo, definido en la presente, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente elegido con independencia de su aparición entre el grupo formado por $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo es un átomo de carbono, en los que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c con independencia entre sí son hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y, cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y, cuando n es 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen 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-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo y metilaminosulfonilpropilo.

“Heteroarilo” significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son de C, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo puede estar en el anillo aromático. El anillo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en la presente. Los 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, benzotipiranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo incluidos los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

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

“Haloalquilo” significa alquilo, definido en la presente, en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilos incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, y perfluoralquilo (p.ej. $-CF_3$).

“Haloalcoxi” significa un resto de la fórmula $-OR$, en la que R es un resto haloalquilo, definido en la presente. Un ejemplo de haloalcoxi es difluormetoxi.

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

“Heterociclilo” significa un resto saturado monovalente, que contiene de uno a tres anillos y que incorpora uno, dos o tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido del modo definido en la presente. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo opcionalmente sustituidos.

“Heterocicilalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-R'$ en la que R es alquileo y R' es heterociclilo, definidos en la presente.

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

“Heterocicilalcoxi” significa un resto de la fórmula $-OR-R'$ en la que R es alquileo y R' es heterociclilo, definidos en la presente.

“Hidroxialcoxi” significa un resto de la fórmula $-OR$ en la que R es hidroxialquilo, definido en la presente.

“Hidroxiálquilamino” significa un resto de la fórmula $-NR-R'$ en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxiálquilo, definidos en la presente.

5 “Hidroxiálquilaminoalquilo” significa un resto de la fórmula $-R-NR'-R''$ en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo y R'' es hidroxiálquilo, definidos en la presente.

10 “Hidroxiálquilo” significa un resto alquilo, definido en la presente, sustituido por uno o varios grupos hidroxilo, con preferencia uno, dos o tres, con la condición de que un mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, 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.

15 “Hidroxicicloalquilo” significa un resto cicloalquilo, definido en la presente, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno del resto cicloalquilo se han reemplazado por un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen, 2-, 3- o 4-hidroxiciclohexilo.

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

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

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

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

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

40 “Grupo saliente” significa el grupo que tiene el significado asociado de modo convencional al mismo en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable en las condiciones de reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos saliente incluyen, halógeno, alcano- o arilenosulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo y acilo.

45 “Modulador” significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, agonista, y antagonista definidos en la presente.

50 “Opcional” u “opcionalmente” significa que el acontecimiento o circunstancia que se describe seguidamente puede ocurrir pero no de forma obligada y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los casos en los que no ocurre.

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

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

60 “Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para fabricar una composición farmacéutica, que es en general seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni de otro tipo e incluye que es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano.

65

“Sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, ya definidas en la presente y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen:

- 5 Sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido alcanforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico,
- 10 ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético; o sales formadas cuando se reemplaza un protón ácido presente en el compuesto original por un ion metálico, p.ej. un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen la dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina y trometamina. Las bases inorgánicas aceptables incluyen al hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.
- 15

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

20

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

25

El término “profármaco” (prodrug) se refieren a cualquier compuesto que libera “in vivo” el fármaco activo original de la fórmula I cuando se administra dicho profármaco a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la fórmula I se obtienen por modificación de uno o varios grupos funcionales presentes en el compuesto de la fórmula I de tal manera que las modificaciones puedan eliminarse “in vivo” liberando de nuevo el compuesto original. Los profármacos incluyen los compuestos de la fórmula I en la que un grupo hidroxil, amino o sulfhidrido de un compuesto de la fórmula I se haya unido a cualquier otro grupo que pueda eliminarse “in vivo” para regenerar el grupo hidroxil, amino o sulfhidrido libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, ésteres (p.ej. derivados acetato, formiato y benzoato), carbamatos (p.ej. N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxil de compuestos de la fórmula I, derivados N-acilo (p.ej. N-acetilo), bases N de Mannich, bases de Schiff y enaminonas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y enol-ésteres de grupos funcionales cetona y aldehído de compuestos de la fórmula I, ver Bundegaard, “Design of Prodrugs”, pp. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

30

35

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

40

45

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

50

55

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

60

“Trastornos del tracto urinario” o “uropatía”, que se utiliza de forma indistinta con los “síntomas del tracto urinario”, significa cambios patológicos del tracto urinario. Los trastornos del tracto urinario incluyen la incontinencia, la hiperplasia benigna de próstata (BPH), prostatitis, hiperreflexia de detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia

65

urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia apremiante, uretritis, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad de vejiga idiopática.

- 5 "Estados de enfermedad asociado con el tracto urinario" o estados de enfermedad del tracto urinario" o "uropatía" utilizado intercambiablemente con "síntomas del tracto urinario" significa los cambios patológicos en el tracto urinario, o disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o su innervación causando almacenamiento o vaciado urinario alternado. Síntomas del tracto urinario incluyen vejiga hiperactiva (también conocido como hiperactividad del detrusor), obstrucción de salida, insuficiencia de salida e hipersensibilidad pélvica.
- 10 "Vejiga hiperactiva" o "hiperactividad de detrusor" incluye cambios manifestados sintomáticamente por ejemplo como urgencia, frecuencia, capacidad alterada de la vejiga, incontinencia, umbral de micción, contracciones de vejiga inestable, espasmos del esfínter, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica), inestabilidad del detrusor y similares.
- 15 "Obstrucción de la salida" incluye pero no se limita a: hipertrofia benigna de próstata (BPH), enfermedad de estrechamiento uretral, tumores, chorro pequeño, dificultad en iniciar la micción, urgencia, dolor suprapúbico y similares.
- "Insuficiencia de evacuación" incluye hipermovilidad de uretra, deficiencia intrínseca de esfínter, incontinencia mixta e incontinencia de estrés.
- 20 "Hipersensibilidad pélvica" incluye dolor pélvico, cistitis (celular) intersticial, prostatodinia, prostatitis, vulvadinia, uretritis, orquialgia y vejiga hiperactiva.
- 25 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado patológico, es suficiente para producir tal tratamiento del estado patológico. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en función del compuesto, del estado patológico que se está tratando, de la gravedad o de la enfermedad tratada, de la edad y de la salud relativa del sujeto, de la vía y forma de administración, del criterio del facultativo médico o veterinario que atienden al paciente y de otros factores.
- 30 Los términos "los definidos anteriormente" y "los definidos en la presente", cuando se refieren a una variable incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferida, muy preferida y especialmente preferida, si las hubiera.
- 35 "Tratar" o "tratamiento" de un estado patológico incluye:
- (i) prevenir el estado patológico, es decir, provocar que los síntomas clínicos del estado patológico no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuestos al estado patológico, pero que todavía no experimenta o manifiesta los síntomas del estado patológico.
- 40 (ii) inhibir el estado patológico, es decir, detener el desarrollo de dicho estado patológico o de sus síntomas clínicos,
- o
- (iii) aliviar el estado patológico, es decir, provocar la regresión temporal o permanente del estado patológico o de sus síntomas clínicos.
- 45 Los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar", cuando se refieren a una reacción química, significan añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones adecuadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se comprenderá fácilmente que la reacción que genera un producto indicado y/o deseado puede que no necesariamente ocurra de forma directa de la combinación de los dos reactivos que se cargan inicialmente, es decir,
- 50 pueden generarse uno o varios compuestos intermedios dentro de la mezcla que finalmente conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.
- En general, la nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas presentadas en esta solicitud se generan empleando el programa ISIS[®] versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras representadas indica la presencia de un átomo de hidrógeno.
- 55 En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I), R⁵ y R⁶ son hidrógeno.
- 60 En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I), R² es hidrógeno.
- En ciertas modalidades de fórmula (I), X es -CH₂-.
- 65 En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I), D está ausente.

R¹ es isopropilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I), uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; acetilo; alquilsulfonilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterocicilo; o heterocicilalquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I), uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En muchas formas de ejecución de la fórmula (I), Y es -NR^dR^e.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I), Y es -NR^dR^e y uno de R^d y R^e es hidrógeno y el otro es alquilo, cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; acetilo; alquilsulfonilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterocicilo; o heterocicilalquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I), Y es -NR^dR^e y uno de R^d y R^e es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I), R³ y R⁴ cada uno independientemente es halógeno, alcoxi, haloalcoxi o alquilsulfonilo.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (I), R³ es halógeno, alcoxi, haloalcoxi o hidroxi. De preferencia R³ es metoxi, flúor, o cloro. Mas preferentemente R³ es metoxi. En ciertas realizaciones R³ es hidroxi.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I), R⁴ es halógeno, alcoxi, alquilsulfonilo o heteroarilo. R⁴ es con preferencia metoxi, yodo, metanosulfonilo o heteroarilo. R⁴ es con mayor preferencia metoxi, bromo, cloro o yodo. En formas específicas de ejecución, R⁴ puede ser metoxi, mientras que en otras formas de ejecución R⁴ puede ser yodo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I), R⁷, R⁸, R^d y R^e son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (I), R⁴ es heteroarilo. El heteroarilo puede ser, en ciertas formas de ejecución, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo o pirrolilo. El heteroarilo puede ser más específicamente 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]-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.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (I), R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo pentagonal o hexagonal que incluya opcionalmente uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N. En muchas de estas formas de ejecución R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un aromático pentagonal con un nitrógeno, o sea un anillo de pirrol; un aromático pentagonal con dos nitrógenos, o sea, un pirazol o imidazol; un aromático pentagonal con un nitrógeno y un oxígeno, o sea, un anillo oxazol o isoxazol; un aromático pentagonal con un nitrógeno y un azufre, o sea, un anillo de tiazol o isotiazol; un aromático pentagonal con un oxígeno, o sea, un anillo de furanilo; o un aromático pentagonal con un azufre, o sea un anillo de tiofenilo.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (I), R² y R³ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo pentagonal o hexagonal que incluya opcionalmente uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N. En muchas de estas ejecuciones R³ y R⁴ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar: un aromático pentagonal con un nitrógeno, o sea un anillo de pirrol; un aromático pentagonal con dos nitrógenos, o sea un anillo de pirazol o imidazol; un aromático de cinco miembros con un nitrógeno y un oxígeno, o sea un anillo de oxazol o isoxazol; un aromático pentagonal con un nitrógeno y un azufre, o sea un anillo de tiazol o isotiazol; un aromático pentagonal con un oxígeno, o sea un anillo de furanilo; o un aromático pentagonal con un azufre, o sea un anillo de tiofenilo.

En otra ejecución preferida de fórmula (I), X es CH₂-, R¹ es isopropilo, R² es hidrógeno, R³ es alcoxi, hidroxi o halógeno, R⁴ es alcoxi o halógeno, y R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

En otra forma preferida de ejecución de la fórmula (I), X es -CH₂-, R¹ es isopropilo, R² es hidrógeno, R³ es alcoxi, R⁴ es alcoxi o halógeno, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y uno de R⁷ y R⁸ son hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

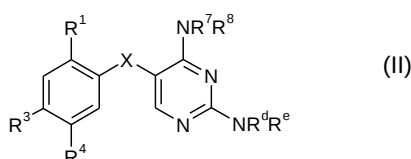
En otra forma preferida de ejecución de la fórmula (I), X es $-\text{CH}_2-$, R^1 es isopropilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es metoxi, R^4 es metoxi, hidroxilo, cloro, bromo o yodo R^4 es metoxi, cloro, bromo o yodo y R^5 y R^6 son hidrógeno.

En otra forma preferida de ejecución de la fórmula (I), X es $-\text{CH}_2-$, R^1 es isopropilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es metoxi, hidroxilo, cloro, bromo o yodo, R^4 es metoxi, cloro, bromo o yodo, R^5 y R^6 son hidrógeno, R^7 y R^8 son hidrógeno y uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En otra forma preferida de ejecución de la fórmula (I), X es $-\text{CH}_2-$, R^1 es isopropilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es metoxi, hidroxilo, cloro, bromo o yodo, R^4 es metoxi, cloro, bromo o yodo y R^5 y R^6 son hidrógeno.

En otra forma preferida de ejecución de la fórmula (I), X es $-\text{CH}_2-$, R^1 es isopropilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es metoxi, hidroxilo, cloro, bromo o yodo, R^4 es metoxi, cloro, bromo o yodo, R^5 y R^6 son hidrógeno, R^7 y R^8 son hidrógeno y uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

Los compuestos de la invención en muchas formas de ejecución pueden ser de la fórmula (II)



en la que:

X es $-\text{CH}_2-$;

R^1 es isopropilo,

R^3 y R^4 es cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterocicilo; heterocicilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroarilquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ o $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$, en los que m y n con independencia entre sí son 0 ó 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo y cada R^g con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 pueden formar juntos un alquilendioxi; o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo pentagonal o hexagonal que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N;

uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarboniloxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterocicilo; 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; aminocarboniloxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterocicilo; o heterocicilalquilo.

R^1 es isopropilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (II), uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es alquilo, cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; acetilo; alquilsulfonilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterocicilo; o heterocicilalquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (II), uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (II), uno de R^d y R^e es hidrógeno y el otro es alquilo, cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; acetilo; alquilsulfonilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterocicilo; o heterocicilalquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (II), uno de R^d y R^e es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (II), R^3 y R^4 son cada uno, independientemente, halógeno, alcoxi, haloalcoxi o hidroxilo. De preferencia R^3 es metoxi, flúor, o cloro. Mas preferentemente R^3 es metoxi. En ciertas formas de ejecución R^3 es hidroxilo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (II), R^4 es halógeno, alcoxi, alquilsulfonilo o heteroarilo. R^4 es con preferencia metoxi, yodo, metanosulfonilo o heteroarilo. R^4 es con mayor preferencia metoxi, bromo, cloro o yodo. En formas específicas de ejecución, R^4 puede ser metoxi, mientras que en otras formas de ejecución R^4 puede ser yodo.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (II), R^7 , R^8 , R^d y R^e son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de la fórmula (II), R^4 es heteroarilo. El heteroarilo puede ser, en ciertas formas de ejecución, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo o pirrolilo. El heteroarilo puede ser más específicamente 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]-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.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (II), R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo pentagonal o hexagonal que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N. En muchas de estas formas de ejecución R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar: un anillo aromático con un nitrógeno, o sea un anillo de pirrol; un anillo aromático pentagonal con dos nitrógenos, o sea un anillo de pirazol o imidazol; un anillo aromático pentagonal con un nitrógeno y un oxígeno, o sea un anillo de oxazol o isoxazol; un anillo aromático pentagonal con un nitrógeno y un azufre, o sea un anillo de tiazol o isotiazol; un anillo aromático pentagonal con un oxígeno, o sea, un anillo de furanilo; o un anillo aromático pentagonal con un azufre, o sea un anillo de tiofenilo.

En otra forma preferida de ejecución de la fórmula (II), X es $-\text{CH}_2-$, R^1 es isopropilo, R^3 es hidrógeno o halógeno, y R^4 es alcoxi o halógeno.

En otra forma preferida de ejecución de la fórmula (II), X es $-\text{CH}_2-$, R^1 es isopropilo, R^3 es alcoxi, hidroxilo o halógeno, R^4 es alcoxi o halógeno, R^4 es alcoxi o halógeno, R^7 y R^8 son hidrógeno y uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

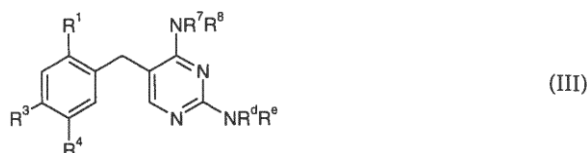
En otra forma preferida de ejecución de la fórmula (II), X es $-\text{CH}_2-$, R^1 es isopropilo, R^3 es metoxi, hidroxilo, cloro, bromo o yodo y R^4 es metoxi, cloro, bromo o yodo.

En otra forma preferida de ejecución de la fórmula (II), X es $-\text{CH}_2-$, R^1 es isopropilo, R^3 es metoxi, hidroxilo, cloro, bromo o yodo R^4 metoxi, cloro, bromo o yodo, R^7 y R^8 son hidrógeno y uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En otra forma de ejecución de la fórmula (II), X es $-\text{CH}_2-$, R^1 es isopropilo, R^3 es metoxi, hidroxilo, cloro, o yodo, y R^4 es metoxi, cloro, bromo o yodo.

En otra forma de ejecución preferida de la fórmula (II), X es $-\text{CH}_2-$, R^1 es isopropilo, R^3 es metoxi, hidroxilo, cloro, bromo o yodo, R^4 es metoxi, cloro, bromo o yodo, R^7 y R^8 son hidrógeno, y uno de R^a y R^b es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

Los compuestos del invento en ciertas realizaciones pueden tener la fórmula (III)



en donde

R^1 es isopropilo;

R^3 y R^4 cada uno independientemente es: hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquilalcoxi; alquilosulfonil; arilsulfonil; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclicalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ o $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ en donde m y n cada uno independientemente es 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; o R^3 y R^4 pueden formar conjuntamente an

alquilendioxi; o R^3 y R^4 junto con the átomos a los que están unidos pueden formar un anillo pentagonal o hexagonal que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N;

uno de R^7 y R^8 es hidrógeno, y el otro es: hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilosulfonilo; alquilosulfonilalquilo; aminocarboniloxialquilo; hidroxicarbonilalquilo; hidroxialquiloxicarbonilalquilo; 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; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilosulfonilo; alquilosulfonilalquilo; aminocarboniloxialquilo; hidroxicarbonilalquilo; hidroxialquiloxi-carbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo, R^1 es isopropilo.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (III), uno de R_7 y R_8 es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilosulfonilalquilo; acetilo; alquilosulfonilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (III), uno de R_7 y R_8 es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (III), uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilosulfonilalquilo; acetilo; alquilosulfonilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo o heterocicilalquilo.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (III), uno de R^d y R^e es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (III), R^3 y R^4 cada uno independientemente es halógeno, alcoxi, haloalcoxi o alquilosulfonilo.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (III), R^3 es halógeno, alcoxi, haloalcoxi o hidroxi. Preferentemente R^3 es methoxi, fluoro, o cloro. Mas Preferentemente R^3 es metoxi. En ciertas formas de ejecución R^3 es hidroxi.

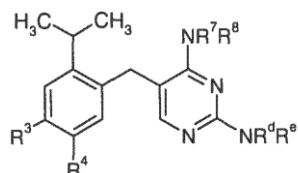
En ciertas formas de ejecución de fórmula (III), R^4 es halo, alcoxi, alquilosulfonilo o heteroarilo. Preferentemente R^4 es methoxi, yodo, metanesulfonilo o heteroarilo. Mas preferentemente R^4 es metoxi, bromo, cloro o yodo. En realizaciones específicas R^4 puede ser metoxi, mientras que en otras realizaciones R^4 puede ser yodo.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (III), R^7 , R^8 , R^d y R^e son hidrógeno.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (III), R^4 es heteroarilo. The heteroarilo puede ser, en ciertas realizaciones, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, esoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo, o pirrolilo. Mas 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-dihidroxazol-2-ilo, esoxazol-5-ilo, [1,2,4]-oxa-diazol-3-ilo, benzo[b]tiofen-3-ilo, oxazol-4-ilo, furan-3-ilo, 4-metil-thiofen-2-ilo, thiazol-5-ilo, tetrazol-1-ilo, [1,2,4]triazol-1-ilo, 2-metil-tiazol-5-ilo, 1-metil-pirazol-4-ilo, 2-thiolil-imidazol-1-ilo, pyridin-2-ilo o 2,5-dimetil-pyrrol-1-ilo.

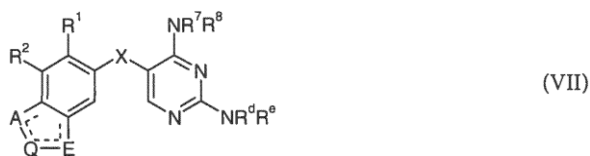
En ciertas formas de ejecución de fórmula (III), R_3 y R_4 junto con the átomos a los que están unidos pueden formar un anillo pentagonal o hexagonal que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N. En muchas de estas realizaciones R_3 y R_4 junto con the átomos a los que están unidos pueden formar: un anillo aromático pentagonal ccon un nitrógeno, o sea, un anillo de pirrol; un anillo aromático pentagonal con dos nitrógenos, i.e., un anillo de pirazol o imidazol; un anillo aromático pentagonal con un nitrógeno y un oxígeno, o sea un anillo de oxazol o esoxazol; un anillo aromático pentagonal con un nitrógeno y un azufre, o sea un anillo de tiazol o esotiazol; un anillo aromático pentagonal con un oxígeno, o sea un anillo de furanilo, o un anillo aromático pentagonal con un azufre, o sea un anillo de tiofenilo.

Los compuestos del invento en ciertas formas de ejecución pueden tener la fórmula (V) en donde:



(V)

- 5 R^3 y R^4 cada uno independientemente es: hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilosulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclicolcoxi; 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 donde m y n cada uno independientemente es 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; o R^3 y R^4 pueden formar conjuntamente un alquiloeno dioxo; o R_3 y R_4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo pentagonal o hexagonal que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N; uno de R_7 y R_8 es hidrógeno, y el otro es: hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilosulfonilo; alquilosulfonilalquilo; aminocarboniloxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroaril; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclicolcoxi; y uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es: hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilosulfonilo; alquilosulfonilalquilo; aminocarboniloxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclicolcoxi.
- 10 En ciertas formas de ejecución fórmula (V), uno de R^7 y R^8 es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilosulfonilalquilo; acetilo; alquilosulfonilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclicolcoxi.
- 15 En ciertas formas de ejecución de fórmula (V), uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 20 En ciertas formas de ejecución fórmula (V), uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilosulfonilalquilo; acetilo; alquilosulfonilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclicolcoxi.
- 25 En ciertas formas de ejecución de fórmula (V), uno de R^d y R^e es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 30 En ciertas formas de ejecución de fórmula (V), R^3 y R^4 cada uno independientemente es halo, alcoxi, haloalcoxi o alquilosulfonilo.
- 35 En ciertas formas de ejecución de fórmula (V), R^3 es halo, alcoxi, haloalcoxi o hidroxilo. Preferentemente R^3 es metoxi, fluoro, o cloro. Mas preferentemente R^3 es metoxi. En ciertas formas de ejecución R^3 es hidroxilo.
- 40 En ciertas formas de ejecución de fórmula (V), R^4 es halo, alcoxi, alquilosulfonilo o heteroaril. Preferentemente R^4 es metoxi, yodo, metanesulfonilo o heteroarilo. Mas preferentemente R^4 es metoxi, bromo, cloro o yodo. En realizaciones específicas R^4 puede ser metoxilo, mientras que en otras realizaciones R^4 puede ser yodo.
- 45 En ciertas formas de ejecución de fórmula (V), R^7 , R^8 , R^d y R^e son hidrógeno.
- 50 En ciertas formas de ejecución de fórmula (V), R^4 es heteroarilo. El heteroarilo puede ser, en ciertas realizaciones, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tiofenilo, triazolilo, furanilo, esoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo, o pirrolilo. Mas 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, esoxazol-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.
- 55 En ciertas formas de ejecución de fórmula (V), R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo pentagonal o hexagonal que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N. En muchas de estas realizaciones R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar: un anillo aromático pentagonal con un nitrógeno, o sea un anillo de pirrol; un anillo aromático pentagonal con dos nitrógenos, o sea, un anillo de pirazol o imidazol; un anillo aromático pentagonal con un nitrógeno y un oxígeno, o sea, un anillo de oxazol o esoxazol; un anillo aromático pentagonal con un nitrógeno y un azufre, o sea, un anillo de tiazole o isotiazol; un anillo aromático pentagonal con un oxígeno, o sea un anillo de furanilo; o un anillo aromático pentagonal con un azufre, o sea, un anillo de tiofenilo.
- 60 En ciertas formas de ejecución, los compuestos de la invención pueden tener la fórmula (VII)
- 65



en donde:

X es $-\text{CH}_2-$;

R^1 es isopropilo;

R^2 es hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxilo; hidroxilo; haloalcoxilo; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxilo; alquinalcoxilo; alquilosulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclicoxilo; ariloxilo; hetero-ariloxilo; aralquilo; fenoxilo opcionalmente sustituido; o $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ o $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ en donde m y n cada uno independientemente es 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; uno de R^7 y R^8 es hidrógeno, y el otro es: hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilosulfonilo; alquilosulfonilalquilo; aminocarbonilalquilo; hidroxialquilo; hidroxialquiloalquilo; hidroxialquiloalquiloalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclicoxilo;

uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es: hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; haloalcoxilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilosulfonilo; alquilosulfonilalquilo; aminocarbonilalquilo; hidroxialquilo; hidroxialquiloalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclicoxilo;

Q es CR^9 , uno de A y E es O, S o NR^{10} y el otro es CR^9 o N;

o sea Q es N, uno de A y E es NR^{10} y el otro es CR^9 ;

cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o alcoxi; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$, o $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), A es NR^{10} , y Q y E son CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII) E es NR^{10} , y A y Q son CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), Q es NR^{10} , y A y E son CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), A es O, E es N, y Q es CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), A es N, E es O, y Q es CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), A es S, E es N, y Q es CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), A es N, E es S, y Q es CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), E es S, y A y Q son CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), E es O, y A y Q son CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), A es S, y E y Q son CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), A es O, y E y Q son CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), A es NR^{10} , Q es N, y E es CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), E es NR^{10} , Q es N, y A es CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), R^2 es hidrógeno.

R^1 es isopropilo.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), uno de R^7 y R^8 es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilosulfonilalquilo; acetilo; alquilosulfonilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclicoxilo.

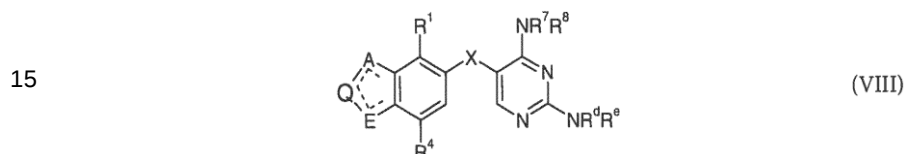
En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En ciertas formas de ejecución fórmula (VII), uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilosulfonilalquilo; acetilo; alquilosulfonilo arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo.

5 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), uno de R^d y R^e es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VII), R^7 , R^8 , R^d y R^e son hidrógeno.

10 En otras formas de ejecución del invento, los compuestos pueden tener la fórmula (VIII)



20 en donde:

X es: $-CH_2-$;

R^1 es: isopropilo;

R^4 es: hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halo; amido; haloalquilo; alcoxilo; hidroxilo; haloalcoxilo; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxilo; alquilalcoxilo; alquilosulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxilo; ariloxilo; heteroariloxilo; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxilo opcionalmente sustituido; o $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ o $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$ en donde m y n cada uno independientemente es 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;

30 uno de R^7 y R^8 es hidrógeno, y el otro es: hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; haloalcoxilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarbonilalquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-sulfonilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo;

35 uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es: hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; haloalcoxilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilosulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarbonilalquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroaril-sulfonilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo;

Q es CR^9 , uno de A y E es O, S o NR^{10} y el otro es CR^9 o N; o

Q es N, uno de A y E es NR^{10} y el otro es CR^9 ;

40 cada R^g es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o alcoxi; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$, o $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$.

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), A es NR^{10} , y Q y E son CR^9 .

45 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII) E es NR^{10} , y A y Q son CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), Q es NR^{10} , y A y E son CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), A es O, E es N, y Q es CR^9 .

50 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), A es N, E es O, y Q es CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), A es S, E es N, y Q es CR^9 .

55 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), A es N, E es S, y Q es CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), E es S, y A y Q son CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), E es O, y A y Q son CR^9 .

60 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), A es S, y E y Q son CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), A es O, y E y Q son CR^9 .

65 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), A es NR^{10} , Q es N, y E es CR^9 .

En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), E es NR¹⁰, Q es N, y A es CR⁹.

R¹ es esopropilo.

5 En ciertas formas de ejecución fomula (VIII), uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilosulfonilalquilo; acetilo; alquilosulfonilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo.

10 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

15 En ciertas formas de ejecución fomula (VIII), uno de R^d y R^e es hidrógeno, y el otro es: alquilo, cicloalquilo; cicloalquiloalquilo; haloalquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilosulfonilalquilo; acetilo; alquilosulfonilo; arilo; aralquilo; arilsulfonil; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo.

20 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), uno de R^d y R^e es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

25 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), R⁷, R⁸, R^d y R^e are hidrógeno.

30 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), R₄ es halo, alcoxi, haloalcoxi o alquilsulfonilo.

35 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), R₄ es halo, alcoxi, alquilsulfonilo o heteroarilo. Preferentemente R₄ es methoxilo, yodo, metanesulfonilo o heteroarilo. Mas preferentemente R₄ es metoxilo, bromo, cloro o yodo. En formas específicas de realización R₄ puede ser metoxilo, mientras que en otras formas de ejecución R₄ puede ser yodo.

40 En ciertas formas de ejecución de fórmula (VIII), R₄ es heteroarilo. El heteroarilo puede ser, en ciertas formas de ejecución, tetrazolilo, pirazolilo, oxazolilo, imidazolilo, thiazolilo, tiofenil, triazolilo, furanilo, esoxazolilo, oxadiazolilo, benzotiofenilo, piridinilo, o pirrolili. Mas 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-ili, 2-metil-tiazol-4-ilo, furan-2-ilo, 3,5-dimetil-pirazol-1-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, esoxazol-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.

45 En ejecuciones del invento en donde cuasquiera de R₇, R₈, R^d o R^e son heterociclilo o un grupo que incluye una fracción de heterociclilo, este heterociclilo o fracción de heterociclilo puede ser piperidinilo, piperazinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotiopiranilo, o 1,1-dioxotetrahidrotio-piranilo. Mas preferentemente, este heterociclilo o fracción de heterociclilo puede ser piperidin-4-ilo, 1-metil-piperidin-4-ilo, 1-metanesulfonil-piperidin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tetrahidrotio-piran-4-ilo, o 1,1-dioxotetrahidrotiopiran-4-ilo.

50 En donde cualquiera de 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 fracción de alquilo, siendo este alquilo es preferentemente alquilo inferior, o sea alquilo C₁-C₆, y mas preferentemente alquilo C₁-C₄.

55 La invención describe métodos para tratar una enfermedad mediada por un antagonista de receptor P2X₃, un antagonista de receptor P2X_{2/3} o ambos, el método consiste en administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas de (I) a (VIII). La enfermedad puede ser una enfermedad genitourinaria o una enfermedad del tracto urinario. En otros casos, la enfermedad puede ser una enfermedad asociada con el dolor. La enfermedad del tracto urinario puede ser: capacidad reducida de la vejiga; micción frecuente; incontinencia urgente; incontinencia de estrés; hiperreactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; frecuencia urinaria; nocturia; urgencia urinaria; vejiga hiperactiva; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; síndrome del dolor pélvico; prostatodinia; cistitis; o hipersensibilidad de vejiga idiopática. La enfermedad asociada con el dolor puede ser: dolor inflamatorio; dolor quirúrgico; dolor visceral; dolor dental; dolor premenstrual; dolor central; dolor debido a quemaduras; migraña o neuralgia migrañosa periódica; lesiones nerviosas; neuritis; neuralgias; intoxicaciones; lesiones isquémicas; cistitis intersticial; dolor canceroso; infección vírica, parasitaria o bacteriana; lesión postraumática; o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.

60 En la tabla 1 se recogen compuestos representativos con arreglo a los métodos de la invención.

Tabla 1:

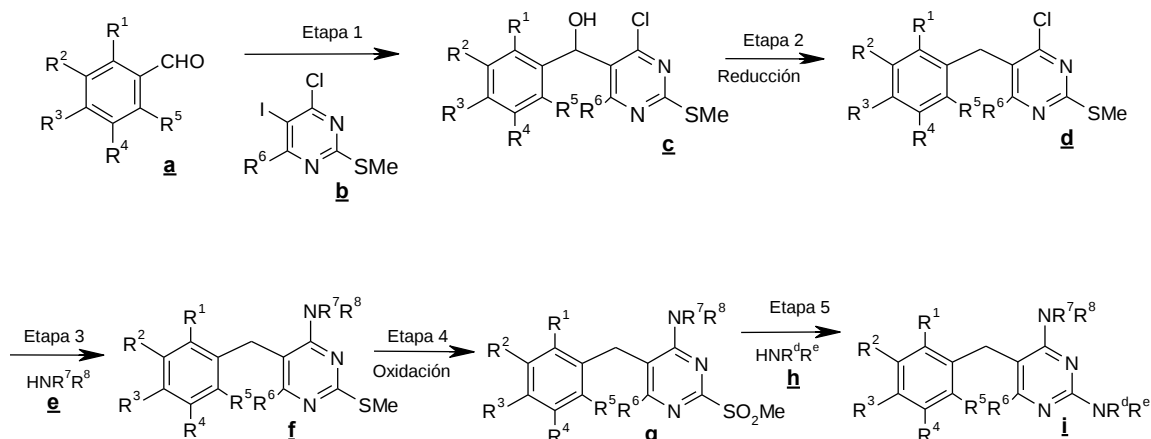
#	Nombre
1	N ² -isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -metil-pirimidin-2,4-diamina

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-ilamino]-propan-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 -isobutyl-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)-N4-[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-metanesulfonil-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)-N4-[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4-diamina
26	2-[4-Amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino]-ethanol
27	5-(2-sec-Butyl-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
28	N ² -tert-Butyl-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
29	N ² -isobutyl-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-phenoxy-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
32	N ⁴ -isobutyl-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)-N2-(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-yl-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]-piperacin-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
52	N ² -ciclobutyl-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
53	5-(4,5-dimetoxi-2-metil-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
54	N ² -(2-cloro-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
55	5-(4-cloro-2-isopropil-5-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
56	5-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxy)-pirimidin-2,4-diamina
57	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -(3-metoxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina
59	5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N2,N ⁴ -difenil-pirimidin-2,4-diamina
61	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -isobutyl-pirimidin-2,4-diamina
63	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -fenil-pirimidin-2,4-diamina
65	5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -metil-pirimidin-2,4-diamina
67	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -metil-pirimidin-2,4-diamina
69	2-[2-isopropilamino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilamino]-etanol
71	N ² -(4-cloro-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
73	5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -metil-pirimidin-2,4-diamina

75	5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ⁴ -(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
77	5-(2-etil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
79	N ² -tert-butil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
81	5-(2-ciclopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
83	N ⁴ -bencil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
86	5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilamine
88	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -ciclohexil-pirimidin-2,4-diamina
90	5-(2-ciclobutil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
92	(2,4-diamino-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-metanone
94	(2,4-diamino-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-metanol
95	5-(2-bromo-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
97	(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenil)-(2,4-diamino-pirimidin-5-yl)-metanol
98	2-[4-amino-5-(5-cloro-2-etil-4-metoxi-fenoxy)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol
103	(5-(5-fluoro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
105	5-(2-alil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
117	N ⁴ -isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N ² -metil-pirimidin-2,4-diamina
128	5-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-bencil]-pirimidin-2,4-diamina
167	5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
200	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -(2,2,2-trifluoro-etil)-pirimidin-2,4-diamina
210	5-[5-(5-cloro-tiophen-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-bencil]-pirimidin-2,4-diamina
212	5-(2-isopropil-4-metoxi-5-tiofen-3-il-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
220	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N ² -(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
224	N-[2-acetilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidin-4-yl]-acetamida
230	5-[5-(4,5-dihidro-oxazol-2-yl)-2-isopropil-4-metoxi-bencil]-pirimidin-2,4-diamina
243	5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
246	5-(2-isopropil-5-metansulfonil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina
266	5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilmetil)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo
292	5-(2-etil-3-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por un gran número de métodos que se detallan en los esquemas ilustrativos de reacciones de síntesis que se presentan y describen a continuación.

- 5 Los materiales de partida y los reactivos empleados para la síntesis de estos compuestos son en general productos comerciales suministrados p.ej. por la empresa Aldrich Chemical Co. o bien pueden obtenerse por métodos que los expertos en la materia ya conocen y se describen en las referencias siguientes: 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 reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos métodos que permiten sintetizar los compuestos de la presente invención y se pueden introducir diversas modificaciones en estos esquemas de reacciones de síntesis que el experto en la materia intuirá rápidamente a la vista de la descripción contenida en esta solicitud.
- 10
- 15 Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, aplicando técnicas convencionales, que incluyen pero no se limitan a la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse mediante métodos convencionales, que incluyen la determinación de las constantes físicas y de los datos espectrales.
- 20 A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en la presente se llevan a cabo con preferencia en una atmósfera de gas inerte, a presión atmosférica y en un intervalo de temperaturas de reacción comprendido entre -78°C y 150°C, con mayor preferencia entre 0°C y 125°C y con preferencia especial y convenientemente en torno a la temperatura ambiente (T.A.), p.ej. en torno a 20°C.
- 25 El siguiente esquema A ilustra un procedimiento de síntesis que puede utilizarse para obtener compuestos de la fórmula (I), en la que X es metileno, Y es -NR^dR^e y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^d y R^e tienen los significados definidos en la presente descripción.



ESQUEMA A

En la etapa 1 del esquema A se alquila el benzaldehído **a** con el reactivo de Grignard derivado de la 4-cloro-5-yodo-2-metilsulfanil-pirimidina **b** o de una yodopirimidina similar para obtener una alfa-hidroxi-bencil-pirimidina **c**. La yodopirimidina empleada en esta etapa puede obtenerse con arreglo al procedimiento descrito por Sakamoto y col., Chem. Pharm. Bull. 34:2719 (1986). Numerosos benzaldehídos sustituidos **a** son productos comerciales o pueden obtenerse fácilmente mediante técnicas que los expertos en la materia conocen bien. En muchos casos puede utilizarse un "aldehído enmascarado", por ejemplo una imina o oxazolona, para lograr la introducción de los grupos funcionales deseados en el benzaldehído **a**, después de lo cual el aldehído enmascarado se desprotege para obtener de nuevo el grupo aldehído libre. Los esquemas de protección de aldehído de este tipo se ilustran en los ejemplos experimentales siguientes.

La reacción de la etapa 1 puede llevarse a cabo en presencia de un bromuro de alquil-magnesio, en un disolvente aprótico polar seco.

En la etapa 2 se reduce la alfa-hidroxi-bencil-pirimidina **c** para obtener la bencil-pirimidina **d**. La reducción de la etapa 2 puede efectuarse empleando trietilsilano y ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente polar.

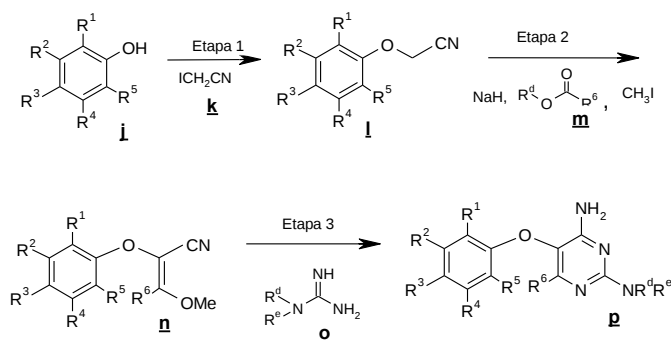
En la etapa 3, una primera aminación por reacción de la amina **e** con la bencil-pirimidina **d** proporciona la bencil-aminopirimidina **f**. La amina **e** puede ser cualquier amina primaria o secundaria idónea, que tengan grupos funcionales R^7 o R^8 con arreglo a la invención. La amina **e** puede ser p.ej. amoníaco, metilamina, etilamina, isopropilamina, anilina, bencilamina, feniletilamina, ciclopropilamina, dimetilamina, aziridina, pirrolidina, piperidina o similares. La aminación de la etapa 3 puede llevarse a cabo por calentamiento de la bencil-pirimidina **d** en presencia de un exceso de amina **e** en condiciones selladas.

En la etapa 4 se lleva a cabo una oxidación del grupo metilsulfanilo de la bencil-aminopirimidina **f** obteniéndose la amino- metanosulfonil-bencilpirimidina **g**. La oxidación de la etapa 4 puede llevarse a cabo empleando el ácido metacloroperbenzoico (mCPBA), OXONE[®] o un agente oxidante similar en un disolvente polar suave.

Una segunda aminación tiene lugar en la etapa 6 en la que se trata la amino-metanosulfonil-bencilpirimidina **g** con la amina **h** para desplazar el grupo metanosulfonilo y obtener la diamino-bencilpirimidina **i**. La diamino-bencilpirimidina **i** es un compuesto de la fórmula (I) y puede utilizarse en los métodos de la invención. La aminación de la etapa 6 puede efectuarse por calentamiento de la amino-metanosulfonil-bencilpirimidina **g** en presencia de un exceso de la amina **h** en un disolvente polar y una ligera presión.

Son posibles numerosas variaciones del procedimiento anterior que resultarán evidentes por sí mismas a los expertos en la materia después de examinar esta descripción. Por ejemplo, pueden utilizarse varios reactivos de pirimidina en lugar de la yodopirimidina **b** en la etapa 1. En tal variación, descrita en los siguientes ejemplos experimentales, puede tratarse el benzaldehído **a** con la 5-litio-2,6-dimetoxipirimidina [Mathson y col., JOC 55(10):3410-3412 (1990)] para formar un dimetoxi-bencil-pirimidina-alcohol que se oxida a continuación con MnO_2 . Después puede aminarse la cetona resultante para desplazar los grupos metoxi y obtener una diamino-bencil-pirimidina con esta patente.

En el siguiente esquema B se ilustra otro procedimiento sintético, utilizable para obtener compuestos específicos de la fórmula (I) anterior, en la 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 tienen los significados definidos en la presente descripción. Estos compuestos no están cubiertos por las reivindicaciones.



ESQUEMA B

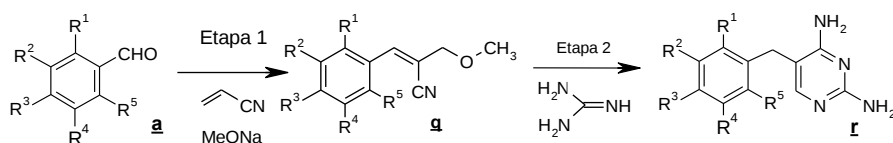
En la etapa 1 del esquema B se lleva a cabo una O-alkilación por reacción del fenol **j** con un haloacetoni-
 5 tro, por ejemplo un yodoacetoni-**k**, obteniéndose un ciano-éter **l**. Numerosos fenoles sustituidos **j** son productos
 comerciales o bien pueden obtenerse por técnicas bien conocidas de la química que pueden aplicarse a la etapa 1.
 Por ejemplo, los benzaldehídos sustituidos **a** del esquema A anterior pueden convertirse en los correspondientes
 10 fenoles **j** mediante una oxidación de Baeyer-Villiger empleando un perácido, por ejemplo el mCPBA, tal como se
 ilustra en los siguientes ejemplos experimentales. La alquilación de la etapa 1 puede efectuarse en presencia de una
 base débil y en un disolvente aprótico polar.

En la etapa 2 se forma un compuesto ciano-enol-éter **n** por tratamiento del ciano-éter **l** con una base fuerte, por
 15 ejemplo el hidruro sódico, y posterior introducción del éster **m** para formar un enolato, que se alquila a su vez por
 adición de yodometano o de otro haluro de alquilo. Esta etapa puede llevarse a cabo en un disolvente aprótico polar.

En la etapa 3 se hace reaccionar el ciano-enol-éter **n** con un compuesto guanidina **o** en presencia de una base, en
 un disolvente aprótico polar, obteniéndose una diaminopirimidina (VI). La diaminopirimidina (VI) es un compuesto de
 la fórmula (I) utilizable en los métodos de la invención.

Al igual que en el caso del esquema A discutido anteriormente, son posibles numerosas variaciones del
 20 procedimiento del esquema B que los expertos en la materia verán fácilmente. Por ejemplo, puede aplicarse una
 aminación selectiva del grupo -NH₂ de la diamino-pirimidina **p** empleando la técnica de la aminación reductora u otra
 similar para introducir los grupos funcionales R⁷ y R⁸ con arreglo a la fórmula (I).

Otro procedimiento adicional que puede utilizarse para obtener los compuestos en cuestión se muestra en el
 25 esquema C, en el que R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos en la presente. En el esquema C se
 presenta la síntesis bien conocida de los compuestos antibacterianos "ormetoprim" y "trimetoprim". Este
 procedimiento de síntesis se describe en Manchand y col., J. Org. Chem. 57:3531-3535 (1992).



ESQUEMA C

En el procedimiento del esquema C se trata el benzaldehído **a** con acrilonitrilo en presencia de metóxido sódico en la
 35 etapa 1 obteniéndose un compuesto fenil-metoximetil-cinamonitrilo **g**, que se hace reaccionar a su vez con guanidina
 en la etapa 2 para obtener la diaminopirimidina **f**. La diamino-pirimidina **f** es un compuesto de la fórmula (I) en la que
 X es -CH₂-, Y es -NH₂ y R⁶, R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

El procedimiento del esquema C se puede utilizar con eficacia cuando los benzaldehídos **a** tienen grupos R¹ y R⁵
 40 pequeños, de modo que el grupo funcional aldehído en la etapa 1 y el grupo funcional metoximetil-cinamonitrilo en la
 etapa 2, están relativamente poco impedidos estéricamente. Sin embargo, la introducción p.ej. de R¹ cuando es un
 grupo isopropilo o un grupo alquilo más voluminoso reduce el rendimiento de la etapa 1 a un valor nominal de cero.
 En la siguiente tabla 2 se recogen los rendimientos relativos logrados en el esquema C con los diversos
 benzaldehídos empleados como materiales de partida.

Tabla 2

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Rendimiento %
1	H	-H	-OMe	-OMe	-H	67%
2	-OMe	-H	-OMe	-OMe	-H	37%

3	-CH ₃	-H	-OMe	-OMe	-H	34%
4	-Et	-H	-OMe	-OMe	-H	18%
5	-isopropilo	-H	-OMe	-OMe	-H	<1%

Los detalles específicos para la obtención de los compuestos de la invención se describen en la siguiente sección de los ejemplos.

- 5 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades, estados patológicos y trastornos genitourinarios, incluidos los estados patológicos del tracto urinario asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga y la incontinencia urinaria, por ejemplo una capacidad reducida de la vejiga, la frecuencia de micción, la incontinencia urgente, la incontinencia de estrés, la hiperreactividad de la vejiga, la hipertrofia benigna de próstata (BPH), la prostatitis, la hiperreflexia del detrusor, la frecuencia urinaria, la nocturia, la urgencia urinaria, la vejiga hiperactiva, la hipersensibilidad pélvica, la uretritis, la prostatitis, el síndrome del dolor pélvico, la prostatodinia, la cistitis y la hipersensibilidad de vejiga idiopática y otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.

- 15 Se espera que los compuestos de la invención encuentren su utilidad como analgésicos para el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas con el dolor debido a una gran variedad de causas, incluidos, pero sin limitarse a ellos: el dolor inflamatorio, el dolor quirúrgico, el dolor visceral, el dolor premenstrual, el dolor central, el dolor debido a quemaduras, la migraña o la neuralgia migrañosa periódica, las lesiones nerviosas, la neuritis, las neuralgias, las intoxicaciones, las lesiones isquémicas, la cistitis intersticial, el dolor canceroso, las infecciones vírica, parasitaria o bacteriana, las lesiones postraumáticas (incluidas las fracturas y lesiones durante la práctica del deporte) o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.

- 20 La presente invención incluye las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual o una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto por lo menos con un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

- 30 En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos idóneos de dosificación se sitúan por ejemplo en 1-500 mg al día, con preferencia 1-100 mg al día y con preferencia especial 1-30 mg al día, en función de muchos factores, por ejemplo la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Una persona experta en tratar estas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin tener que experimentar de modo innecesario, en base a sus conocimientos personales y a la descripción de esta solicitud.

- 40 En general, los compuestos de la presente invención se administrarán en forma de formulaciones farmacéuticas que los contienen y son idóneas para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluida la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma idónea para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar a la gravedad de la dolencia.

- 45 Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, puede incorporar a la forma de las composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosis unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas unitarias de dosificación pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a aplicar. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación persistente o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen un (1) miligramo de principio activo o, con mayor amplitud, de 0,01 a cien (100) miligramos por tableta, son por lo tanto formas de dosificación unitaria representativas e idóneas.

- 55 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en calidad de principio activo. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (obleas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que

tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen con preferencia del uno (1) al setenta (70) por cien de principio activo. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término “preparación” designa la formulación del compuesto activo junto con el material de encapsulado en calidad de excipiente, dando lugar a una cápsula en la que el principio activo, con o sin excipiente, está envuelto por el excipiente, que está asociado con él. De igual manera se incluyen los sellos (obleas huecas) y las pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos (obleas huecas) y pastillas pueden tener formas sólidas idóneas para la administración oral.

Otras formas idóneas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (p.ej. por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis, que contienen además un conservante. Las composiciones pueden adoptar también la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes aceitosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (p.ej. aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p.ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede presentarse en forma pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contienen el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo, por agitación. A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluorometano o dióxido de carbono u otro gas

apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con un recubrimiento entérico, adaptado a la liberación continuada o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una entrega continuada y cuando es crucial la sumisión o cumplimiento de un régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se incorporan a menudo a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación continua se insertan de modo subcutáneo en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos llevan encapsulado el compuesto en una membrana lipídica soluble, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en formas de dosificación unitaria. En dichas formas se subdivide la preparación en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo tabletas envasadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma envasada.

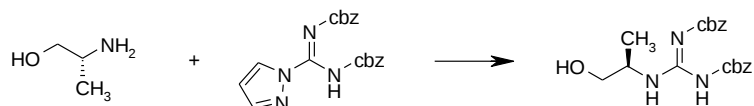
Otros excipientes farmacéuticamente idóneos y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (1995), coordinado por Martin, editorial Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. En los ejemplos siguientes se describen formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención.

EJEMPLOS

Las siguientes obtenciones y ejemplos se facilitan para permitir a los expertos en la materia que comprendan con claridad y pongan en práctica la presente invención.

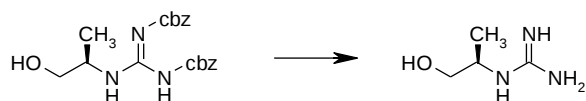
Obtención 1: N-(2-(R)-hidroxi-1-metil-etil)-guanidina

Etapla 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 mmoles) en 50 ml de THF se le añade pirazol-carboxamida (3,0 g, 8,0 mmoles, obtenida del modo descrito por Berbatowicz y col., Tetrahedron 34:3389 (1993). Después 16 horas se concentra la mezcla con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 93/7 de acetato de etilo/CH₂Cl₂) proporciona la bis-benciloxycarbonil-N-(2-(R)-hidroxi-1-metil-etil)-guanidina (3,0 g, 97%) en forma de sólido blanco.

Etapla 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 añade Pd al 10 % sobre C (0,10 g). Se agita la mezcla con una presión de H₂ de 1 atmósfera. Pasadas 16 horas se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentra con vacío, obteniéndose la N-(2-(R)-hidroxi-1-metil-etil)-guanidina (0,44 g, 69%).

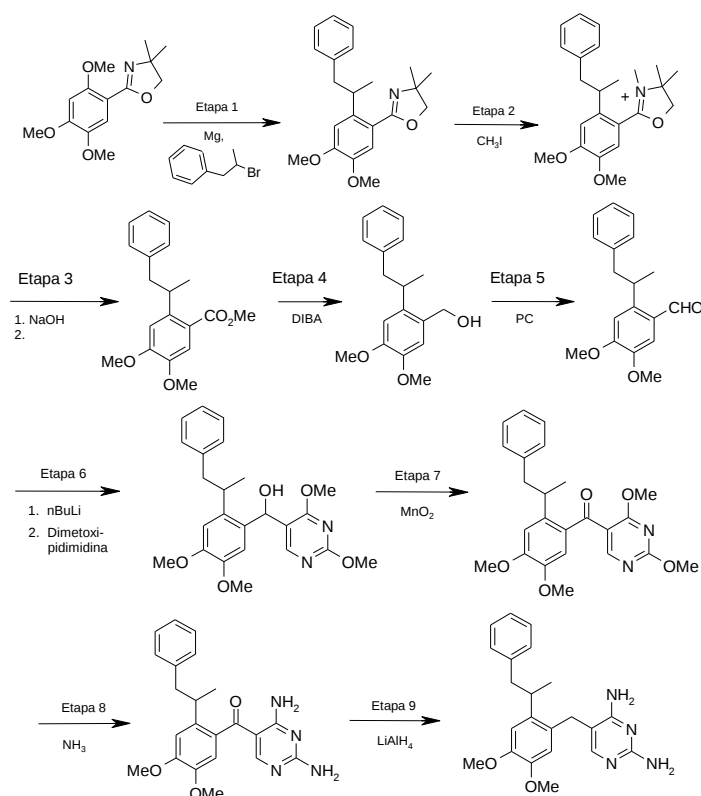
Utilizando las aminas apropiadas en el procedimiento anterior pueden obtenerse también los siguientes compuestos de guanidina:

N-(3-etanosulfonil-1-metil-propil)-guanidina;
 4-guanidino-piperidina-1-carboxilato de etilo;
 N-(1-ciclopropil-etil)-guanidina;
 N-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-guanidina;
 5 N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-guanidina;
 N-(1-hidroximetil-propil)-guanidina
 N-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-guanidina; y
 N-[3-hidroxi-1-(2-hidroxi-etil)-propil]-guanidina.

10 **Ejemplo 1:**

5-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-bencil]-pirimidina-2,4-diamina

El procedimiento sintético aplicado en este ejemplo se representa en el esquema D.



Esquema D

20 **Etapa 1. 2-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol**

Se obtiene el 4,4-dimetil-2-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol empleado en esta etapa con arreglo al procedimiento descrito por Meyers y col., J. Org. Chem. 43, 1372-1379 (1978). A una suspensión agitada con rapidez de virutas de magnesio (1,32 g, 54,5 moles) en 35 ml de tetrahidrofurano (THF) se le añade el 1,2-dibromoetano (0,10 ml) en una porción. Se añade el 2-bromo-1-fenilpropano (10,86 g, 54,5 mmoles) a una velocidad que mantenga la temperatura interna en 40°C. Después de 2,5 horas se trasvasa mediante una cánula la suspensión turbia a una solución de 4,4-dimetil-2-(2,4,5-trimetoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol (10,013 g, 36,4 mmoles) en 50 ml de THF. Después de 18 horas se enfría la solución a 0°C y se interrumpe la reacción por la adición lenta de NH₄Cl del 10 %. Se añaden 500 ml de H₂O y se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lava con H₂O y se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido en bruto. La purificación por cromatografía flash (mezcla 4/1 de hexano/acetato de etilo) proporciona el 2-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en forma de aceite transparente y viscoso (7,833 g, 41%).

35 **Etapa 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-dihidro-oxazol (7,515 g, 21,3 mmoles) en 50 ml de NO₂CH₃ se le añade yodometano (2,65 ml, 42,5 mmoles). Se calienta la solución a 110°C. Después de 3 horas se enfría la solución y se concentra con vacío, obteniéndose el yoduro de 2-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazolio (10,108 g) en forma de sólido anaranjado.

Etapa 3. 4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzoato de metilo

A una solución de yoduro de 2-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazolio (5,132 g, 10,4 mmoles) en 52 ml de metanol se le añade NaOH 4 M (5,2 ml, 20,7 mmoles). Se calienta la solución a reflujo. Después de 16 horas se enfría la solución a 0°C y se acidifica a pH = 1 con HCl concentrado. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lava con H₂O y se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un ácido en bruto (3,228 g). Se disuelve una porción de este ácido (2,919 g, 9,73 mmoles) en una mezcla de 70 ml de benceno y 20 ml de MeOH. Se añade por goteo el trimetilsilildiazometano (6,3 ml, 2,0 M en hexanos). Después de 30 minutos se concentra la solución con vacío, obteniéndose el 4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzoato de metilo en forma de aceite (2,886 g).

Etapa 4. [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanol

Se añade hidruro de diisobutil-aluminio (22,9 ml, 1,0 M en THF) a una solución de 4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzoato de metilo (2,886 g, 9,2 mmoles) en 100 ml de THF a -78°C durante 10 min. Se mantiene la mezcla en agitación durante 1 h y se calienta a T.A. Después de 1,5 horas se interrumpe la reacción por la adición lenta de 50 ml de una solución saturada de la sal de Rochelle. Después de agitar rápidamente durante 30 minutos se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentra con vacío. Se añade H₂O y se extrae la suspensión con acetato de etilo, se lava con H₂O y se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite en bruto. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 3/1 de hexano/acetato de etilo) proporciona el [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanol en forma de aceite transparente (1,269 g, 48%).

Etapa 5. 4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzaldehído

Se enfría a 0°C una solución de clorocromato de piridinio (1,253 g, 5,8 mmoles) en 40 ml de CH₂Cl₂. Se añade por goteo el [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanol (1,110 g, 3,88 mmoles) en 5,0 ml de CH₂Cl₂ y se mantiene en agitación durante 45 minutos. Se diluye la mezcla en 200 ml de Et₂O, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite de color marrón oscuro. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 9/1 de hexano/acetato de etilo) proporciona el 4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzaldehído (0,840 g, 76%) en forma de aceite transparente.

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

Se disuelve la 2,2,6,6-tetrametil-piperidina (0,85 ml, 5,0 mmoles) recién destilada en 20 ml de THF y se enfría a 0°C. Se añade por goteo n-butil-litio (2,0 ml, 2,5 M en hexanos) durante 5 minutos y se mantiene la mezcla en agitación durante 30 minutos y seguidamente se enfría a -78°C. Se añade por goteo durante 5 min la 2,4-dimetoxipirimidina (0,353 g, 2,52 mmoles). Después de 45 min se transfiere la solución mediante una cánula enfriada con hielo a una solución de 4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzaldehído (0,717 g, 2,52 mmoles) en 20 ml de THF a -78°C. Después de agitar durante 1 hora se calienta la solución a T.A. y se interrumpe la reacción por la adición lenta de 50 ml de NH₄Cl del 10%. Después se añaden 100 ml de H₂O, se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lava con H₂O y se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite anaranjado. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 3/2 de hexano/acetato de etilo) proporciona el [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanol (0,551 g, 52%) en forma de aceite transparente.

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

A una solución del [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanol (0,418 g, 0,9 mmoles) en 20 ml de tolueno se le añade MnO₂ (0,335 g, 4,7 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo y se elimina el H₂O mediante una trampa Dean-Stark. Después de 1 hora se enfría la mezcla, se filtra a través de un lecho de Celite y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite en bruto. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 7/3 de hexano/acetato de etilo) proporciona la [4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetoxi-pirimidin-5-il)-metanona (0,258 g, 62%) en forma de aceite transparente.

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

Se añade 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 mmoles) en 5,0 ml de MeOH sobre amoníaco (15 ml, 7,0M en MeOH) en un tubo sellado. Se calienta la mezcla a 80°C. Después de 16 horas se enfría la solución y se concentra con vacío, obteniéndose un sólido oscuro. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 95/5 de CH₂Cl₂/MeOH) proporciona la (2,4-diamino-pirimidin-5-il)-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanona (0,162 g, 86%) en forma de sólido blanco.

Etapa 9. 5-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-bencil]-pirimidina-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 mmoles) en 10 ml de THF se le añade LiAlH₄ (0,73 ml, 1,0 M en THF) durante 5 min. Una vez ha cesado el desprendimiento de gas se calienta la mezcla a reflujo. Después de 3 h se enfría la mezcla a 0°C y se interrumpe la reacción por el método de Fieser. Después de 30 min se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentra con vacío, obteniéndose un sólido blanco en bruto. A una solución de este sólido en 5 ml de CH₂Cl₂ se le añade el ácido trifluoroacético (TFA, 1,1 ml, 14,0 mmoles) y después se añade trietilsilano (0,4 ml, 2,8 mmoles). Después de 30 min se añaden 50 ml de K₂CO₃ del 10% y se extrae la mezcla con acetato de etilo y se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. La purificación

mediante cromatografía flash (mezcla 95/5 de CH_2Cl_2) proporciona 5-[4,5-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-bencil]-pirimidina-2,4-diamina (0,066 g, 58%) en forma de espuma blanca; punto de fusión (sal HCl) 227,1-227-4°C.

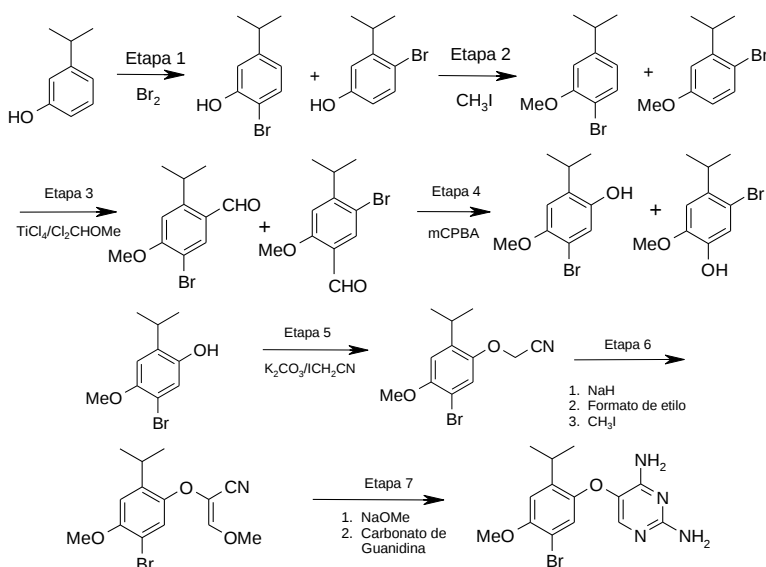
Utilizando el procedimiento recién descrito del ejemplo 1, pero sustituyendo el 2-bromo-1-fenil-propano de la etapa 1 por 2-bromopropano u otros bromuros de alquilo y reemplazando el amoníaco de la etapa 8 por varias alquil- o bencil-aminas, se obtiene una gran variedad de compuestos en condiciones de reacción que son esencialmente las mismas. En la tabla 1 se recogen compuestos adicionales obtenidos aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 2:

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

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema E.

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.



Esquema E

Etapa 1. 2-bromo-5-isopropil-fenol

Se enfría a -20°C una solución de 3-isopropil-fenol (4,975 g, 36,5 mmoles) en 37 ml de CCl_4 . Se disuelve bromo (1,9 ml, 38,4 mmoles) en 5,0 ml de CCl_4 y se añade por goteo a una velocidad tal que la temperatura interna se mantenga por debajo de -10°C . Se deja calentar la mezcla a T.A. Después de 12 horas se recoge la mezcla en 100 ml de CH_2Cl_2 , se lava con H_2O y después con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 8,663 g de una mezcla 1/1 de 2-bromo-5-isopropil-fenol y 4-bromo-5-isopropil-fenol en forma de aceite oscuro. Estos dos isómeros son inseparables y se utilizan juntos en la siguiente etapa 2.

Etapa 2. 1-bromo-4-isopropil-2-metoxi-benceno

A una mezcla de 2-bromo-5-isopropil-fenol y 4-bromo-5-isopropil-fenol de la etapa 1 (8,663 g, 40,3 mmoles) y K_2CO_3 (16,710 g, 120,9 mmoles) en 50 ml de DMF se le añade yodometano (3,0 ml, 48,3 mmoles) con agitación mecánica. Se calienta la mezcla a 50°C durante 4 horas. Después de enfriar a T.A. se añaden 300 ml de H_2O y se extrae la solución con éter de dietilo (Et_2O), se lava con H_2O y se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 1-bromo-4-isopropil-2-metoxi-benceno y el 1-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benceno (6,621 g, 72%) como mezcla 1/1 inseparable en forma de aceite de color amarillo pálido. Esta mezcla de regioisómeros se utiliza directamente en la siguiente etapa 3.

Etapa 3. 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído

A una solución de 1-bromo-4-isopropil-2-metoxi-benceno y 1-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benceno de la etapa 2 (6,621 g, 28,9 mmoles) en 100 ml de 1,2-dicloroetano se le añade TiCl_4 (6,3 ml, 57,8 mmoles) a 0°C . Después de 10 minutos se añade diclorometoximetano (Cl_2CHOMe) (2,6 ml, 28,9 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo. Después de 3 horas se enfría la mezcla, se vierte sobre hielo y se acidifica con 50 ml de HCl 2 M. Se extrae la suspensión resultante con CH_2Cl_2 y se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite de color verde oscuro. La purificación mediante cromatografía flash

(mezcla 96/4 de hexano/acetato de etilo) proporciona el 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído y el 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 anaranjado, que se utiliza directamente en la etapa 4.

5 Etapa 4. 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenol

A una solución de 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído y 5-bromo-4-isopropil-2-metoxi-benzaldehído de la etapa 3 (2,87 g, 11,2 mmoles) en 25 ml de CH_2Cl_2 se le añade el ácido mCPBA (2,31 g, 13,4 mmoles). Después de 16 horas se recoge la mezcla en 150 ml de CH_2Cl_2 y se lava con una solución saturada de NaHCO_3 y después con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite que se recoge en 50 ml de MeOH y 30 ml de NaOH 4M. Después de 2 horas se concentra la mezcla por evaporación, se diluye con agua y se acidifica a pH = 1 con HCl concentrado. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (3X 100 ml) y se lava con 100 ml de salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran, obteniéndose una mezcla de 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenol y 2-bromo-5-isopropil-4-metoxi-fenol en forma de residuo anaranjado. Estos regioisómeros se separan por cromatografía flash (gradiente: hexano, hexano/ CH_2Cl_2 = 7/3, = 1/1), obteniéndose el 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenol (0,929 g, 34%) en forma de aceite amarillo que se utiliza en la etapa siguiente y el 2-bromo-5-isopropil-4-metoxi-fenol (0,404 g, 15%) en forma de sólido amarillo.

20 Etapa 5. (5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo

A una mezcla de 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenol de la etapa 4 (0,831 g, 3,4 mmoles) y K_2CO_3 (0,562 g, 4,1 mmoles) en 17 ml de dimetilformamida (DMF) se le añade yodoacetonitrilo (0,594 g, 3,6 mmoles). Se calienta la mezcla a 60°C durante 30 minutos y después se deja enfriar a T.A. Después de enfriar a T.A. se recoge la mezcla en 50 ml de H_2O y se extrae con una mezcla 1/1 de tolueno/acetato de etilo, se lava con H_2O y después con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido en bruto. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 1/1 de hexano/ CH_2Cl_2) proporciona el (5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (0,611 g, 63%) en forma de sólido blanco.

30 Etapa 6. 2-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo

Se lava el hidruro sódico (0,122 g, 5,0 mmoles, 60% p/p) con hexanos secos y se concentra en una corriente de nitrógeno. Se añaden 10 ml de THF y se enfría la mezcla a 0°C. Se añade el (5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (0,577 g, 2,03 mmoles) en porciones. Después de 30 min se añade el formiato de etilo (4,9 ml, 60,9 mmoles) y se calienta la solución a 80°C. Después de 4,5 horas se enfría la mezcla y se añaden 5,0 ml de yodo-metano en una porción. Después de 16 horas se interrumpe la reacción con H_2O , se concentra con vacío, se extrae con acetato de etilo, se lava con H_2O y después se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 9/1 de hexano/acetato de etilo) proporciona el 2-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (0,319 g, 48%) en forma de sólido blanco.

40 Etapa 7. 5-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

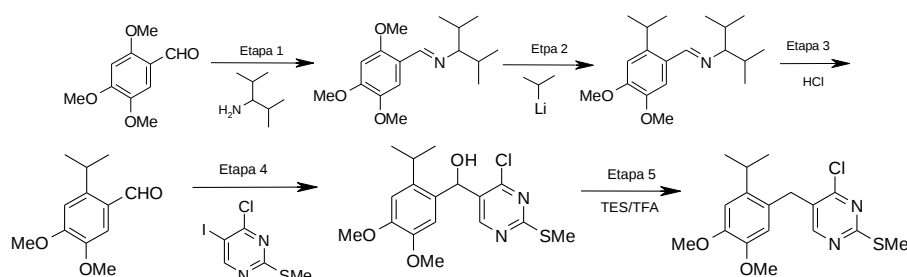
A una solución del 2-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (0,282 g, 0,9 mmoles) y carbonato de guanidina (0,078 g, 0,4 mmoles) en 10,0 ml de sulfóxido de dimetilo (DMSO) se le añade metóxido sódico (1,0 ml, 1,0M en MeOH). Se calienta la mezcla a 120°C. Se recoge el metanol con un condensador de recorrido corto. Después de 3 h se enfría la mezcla y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite en bruto. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 95/5 de CH_2Cl_2 /MeOH) proporciona el compuesto 17 (0,246 g, 77%) en forma de sólido rosa; espectro de masas $M+H = 352$.

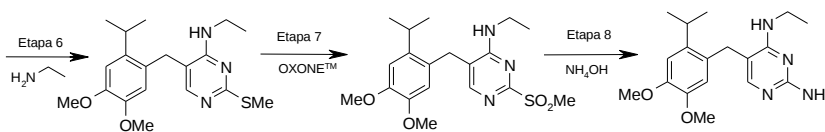
El procedimiento anterior puede utilizarse con varios fenoles diferentes en la etapa 1 y/o guanidinas sustituidas en la etapa 7 en condiciones de reacción esencialmente idénticas para obtener compuestos adicionales. En la tabla 1 se recogen los compuestos adicionales obtenidos con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 2.

50 Ejemplo 3:

N*4*-etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina-2,4-diamina

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema F.





Esquema F

5 Etapa 1. (1-isopropil-2-metil-propil)-(2,4,5-trimetoxi-bencilideno)-amina

A una solución de 2,4,5-trimetoxibenzaldehído (20,10 g, 102,4 mmoles) en 200 ml de tolueno se le añade la 2,4-dimetilpentil-3-amina y ácido p-toluenosulfónico (0,1 g). Se calienta la mezcla a reflujo. El H_2O generada se elimina con una trampa Dean-Stark. Después de 3 h se enfría la solución, se lava con 50 ml de una solución saturada de NaHCO_3 , se seca con Na_2SO_4 y se filtra. Se concentra la solución con vacío, obteniéndose un jarabe amarillo. La purificación mediante una destilación en tubo de bolas (80°C , 200 mTorr) proporciona la (1-isopropil-2-metil-propil)-(2,4,5-trimetoxi-bencilideno)-amina (28,70 g, 96%) en forma de sólido de color amarillo pálido.

Etapa 2. (2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencilideno)-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina

A una solución de (1-isopropil-2-metil-propil)-(2,4,5-trimetoxi-bencilideno)-amina (1,024 g, 3,5 mmoles) en 35 ml de THF se le añade por goteo a -78°C durante 5 minutos el isopropil-litio (6,0 ml, 0,7 M en pentano). Se mantiene la solución en agitación a -78°C durante 30 min. Después de calentar a T.A. durante 45 minutos se interrumpe la reacción por la adición de 5 ml de NH_4Cl del 10% y se concentra con vacío. Se añaden 100 ml de H_2O y se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lava con H_2O y después con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la (2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencilideno)-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina en forma de aceite amarillo.

Etapa 3. 2-isopropil-4,5-dimetoxi-benzaldehído

Se disuelve la (2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencilideno)-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina en 30 ml de THF. Se añade HCl (4,1 ml, 4 M) y se calienta la mezcla a reflujo. Después de 3 horas se enfría la mezcla y se concentra con vacío. Se añaden 100 ml de H_2O y se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lava con H_2O y después con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite anaranjado. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 85/15 de hexano/acetato de etilo) proporciona el 2-isopropil-4,5-dimetoxi-benzaldehído (0,331g, 43%) en forma de aceite transparente.

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

La 4-cloro-5-yodo-2-metilsulfanil-pirimidina utilizada en esta etapa se obtiene con arreglo al procedimiento descrito por Sakamoto y col., Chem. Pharm. Bull. 34:2719 (1986). A una solución de 4-cloro-5-yodo-2-metilsulfanil-pirimidina (1,10 g, 3,9 mmoles) en 20 ml de THF se le añade a -40°C el bromuro de isopropil-magnesio (2,3 ml, 2 M en THF) durante 5 minutos. Después de 30 minutos se añade el 2-isopropil-4,5-dimetoxi-benzaldehído de la etapa 3 (1,04 g, 4,6 mmoles) y se calienta la solución a T.A. Se interrumpe la reacción por la adición de salmuera y se extrae con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (acetato de etilo) proporciona el (4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-metanol (1,168 g, 82%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

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

A una solución de (4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-metanol (6,5 g, 17,6 mmoles) en 200 ml de CH_2Cl_2 se le añade trietilsilano (28,0 ml, 176 mmoles) y ácido TFA (70 ml, 881 mmoles). Después de 2 horas se concentra la solución con vacío, se añade K_2CO_3 del 10% y se extrae con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 4/1 de hexanos/acetato de etilo) proporciona la 4-cloro-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidina (5,60 g, 91%) en forma de aceite transparente.

Etapa 6. etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina

En un matraz de vidrio resistente a la presión, que contiene 4-cloro-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidina (0,212 g, 0,6 mmoles), se introducen 5,0 ml de etil-amina mediante un condensador de dedo frío. Se cierra el matraz con tapón y se calienta a 50°C . Después de 16 horas se enfría la solución a T.A., se concentra y se recoge en H_2O . Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lava con H_2O y después se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 4/1 de hexano/acetato de etilo) proporciona la etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina (0,136 g, 63%) en forma de sólido blanco.

Etapa 7. etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metanosulfonil-pirimidin-4-il]-amina

A una solución de etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina (0,129 g, 0,4 mmoles) en 20 ml de una mezcla 1/1 de H_2O /THF se le añade OXONE[®] (0,461 g, 0,8 mmoles) en 4,0 ml de H_2O . Después de 2 horas se añaden 50 ml de H_2O y se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lava con H_2O y se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metanosulfonil-pirimidin-4-il]-amina (0,131 g, 92%) en forma de espuma blanca.

Etapa 8. N⁴-etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina-2,4-diamina

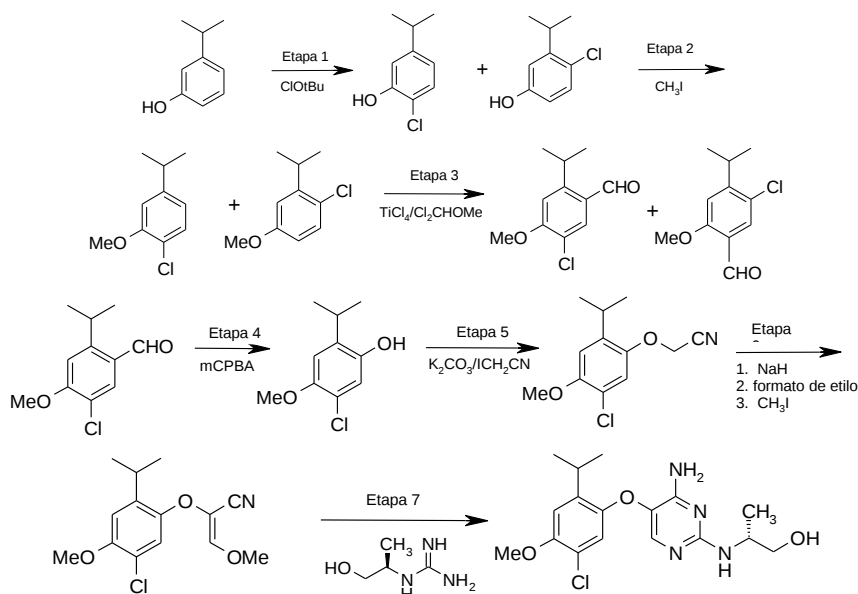
A la etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-2-metanosulfonyl-pirimidin-4-il]-amina (0,078g, 0,2 mmoles) en un vial para reactor de microondas se le añaden 2,0 ml de dimetoxi-etano y 0,5 ml de NH₄OH concentrado. Se cierra el vial y se coloca en el reactor de microondas. Se eleva la temperatura interior hasta 145°C. Después de 2 horas se añade una porción adicional de 0,4 ml de NH₄OH concentrado y se calienta la mezcla durante 2 horas más. Se enfría la mezcla y se concentra con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 96/4 de CH₂Cl₂/MeOH) proporciona la N⁴-etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina-2,4-diamina (0,031 g, 47%) en forma de sólido de color amarillo pálido; espectro de masas M+H = 329.

El uso de diferentes reactivos de alquil-litio en la etapa 1 y/o diferentes aminas sustituidas en las etapas 6 y 8 del procedimiento anterior proporciona compuestos adicionales en condiciones de reacción idénticas o muy similares. En la tabla 1 se recogen compuestos adicionales, obtenidos por el procedimiento descrito en el ejemplo 3.

Ejemplo 4:

2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema G.



Esquema G

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

Se enfría a 0°C una solución de 3-isopropil-fenol (10,0 g, 73,4 mmoles) en 350 ml de una mezcla 9/1 de benceno/CHCl₃. Se añade por goteo durante 5 min el hipoclorito de tert-butilo (8,77 g, 80,8 mmoles) y se deja calentar la mezcla a T.A. Después de 16 h se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose un aceite en bruto. La purificación mediante cromatografía flash proporciona 2-cloro-5-isopropil-fenol y 4-cloro-3-isopropil-fenol (6,540 g, 52%) como mezcla 7/3 inseparable de isómeros en forma de un aceite amarillo pálido. Los regioisómeros combinados se utilizan juntos en la etapa siguiente.

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

A una solución de 2-cloro-5-isopropil-fenol y 4-cloro-3-isopropil-fenol de la etapa 1 (8,694 g, 47,1 mmoles) en 50 ml de DMF se le añade el K₂CO₃. Se añade el yodometano (3,5 ml, 56,5 mmoles) y se calienta la mezcla a 50°C. Después de 4 horas se añade H₂O. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lava con H₂O y se lava con salmuera. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 1-cloro-4-isopropil-2-metoxi-benceno y el 1-cloro-2-isopropil-4-metoxi-benceno (9,289 g) como mezcla 7/3 inseparable en forma de aceite amarillo pálido, que se utiliza directamente en la etapa siguiente.

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

Aplicando el procedimiento de la etapa 3 del ejemplo 2, se tratan el 1-cloro-4-isopropil-2-metoxi-benceno y el 1-cloro-2-isopropil-4-metoxi-benceno (3,715 g, 20,1 mmoles) combinados con TiCl₄ y después con Cl₂CHOMe, obteniéndose una mezcla de 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído y 5-cloro-4-isopropil-2-metoxi-benzaldehído en forma de aceite amarillo. Se separan regioisómeros por cromatografía flash (gradiente: hexano, mezcla 7/3 y

después 1/1 de hexano/ CH_2Cl_2), obteniéndose el 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído (1,269 g, 30%) en forma de sólido de color amarillo pálido.

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

- 5 Aplicando el procedimiento de la etapa 4 del ejemplo 2 descrito anteriormente, el 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído (3,203 g, 15,1 mmoles) proporciona el 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenol (1,768 g, 58%) en forma de aceite transparente.

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

- 10 A una solución de 5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenol (10,36 g, 51,6 mmoles) en 40 ml de DMF se le añade K_2CO_3 (8,55 g, 62,0 mmoles) y se calienta la mezcla a 65°C . Después de 15 minutos se añade el yodoacetronitrilo (9,05 g, 54,2 mmoles) y se calienta la mezcla a 80°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla, se vierte sobre una mezcla de hielo/ H_2O y se extrae con una mezcla 1/1 de tolueno/hexano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto filtrándolo a través de un cartucho pequeño de gel de sílice, de este modo se obtiene el (5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (11,97 g, 97%) en forma de sólido blanco.

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

- 20 A una solución de (5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (1,44 g, 6,0 mmoles) y formiato de etilo (2,2 g, 29,2 mmoles) en 7 ml de 1,2-dimetoxi-etano se le añade a 5°C NaH del 95% (0,15 g, 6,0 mmoles) en una porción. Se calienta la mezcla a T.A. Después de 1 hora se añade NaH del 95% (0,15 g, 6,0 mmoles) en una porción. Después de 1 hora se añaden 10 ml de yodometano y se mantiene la mezcla en agitación durante 16 horas. Se concentra la mezcla con vacío, se añade HCl 1N y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 85/15 de hexano/acetato de etilo) proporciona el 2-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (1,41 g, 84%) en forma de sólido blanco.

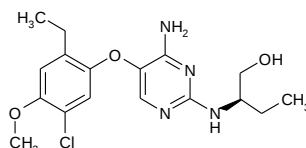
Etapa 7. 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol

- 30 A una solución de 2-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (0,20 g, 0,7 mmoles) en 1 ml de DMSO se le añade la N-(2-(R)-hidroxi-1-metil-etil)-guanidina de la obtención 1 (0,10 g, 0,8 mmoles). Se calienta la solución a 120°C . Después de 45 minutos se enfría la solución, se recoge en H_2O y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H_2O , se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 95/5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) proporciona el 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol (0,128 g, 50 %) en forma de sólido; espectro de masas $\text{M}+\text{H} = 366$.

Ejemplo 5:

2-[4-amino-5-(5-cloro-2-etil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

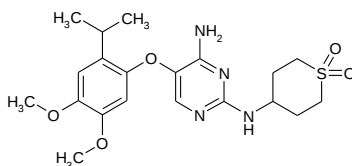


- 40 A una solución de N-(2-(R)-hidroxi-1-metil-etil)-guanidina de la obtención 1 (0,15 g, 1,1 mmoles) en 1 ml de DMSO seco se le añade el 2-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (0,23 g, 0,9 mmoles) de la etapa 6 del ejemplo 4. Se calienta la mezcla a 120°C durante 3,0 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se le añaden 20 ml de agua y se extrae con EtOAc (2 X 50 ml). Después se reúnen las soluciones orgánicas, se lavan con agua (3 X 50 ml) y después con salmuera. Se seca la solución con MgSO_4 , se filtra y se concentra. Se purifica el compuesto por cromatografía de columna a través de gel de sílice utilizando como eluyente MeOH al 2% en diclorometano. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto. Se suspende este producto en 2 ml de éter y se añaden 0,6 ml de HCl 1M en éter (1,5 eq.). Pasados 30 minutos se filtra el sólido y se lava con éter, obteniéndose 160 mg del 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol en forma de sal clorhidrato: espectro de masas $\text{M}+\text{H} = 367$; de p.f. $111,4-116,9^\circ\text{C}$.

- 55 Se aplica el procedimiento anterior a varios fenoles diferentes y amino-guanidinas en condiciones de reacción esencialmente idénticas para obtener compuestos adicionales, que se recogen 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)-pirimidina-2,4-diamina



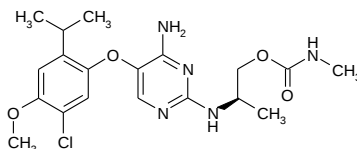
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Se obtiene la 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N*2*-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-pirimidina-2,4-diamina con arreglo al procedimiento del ejemplo 5, empleando el 2-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (obtenido por el procedimiento del ejemplo 4) junto con la N-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-guanidina de la obtención 1.

A una mezcla de 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-N*2*-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-pirimidina-2,4-diamina (0,19 g, 0,46 mmoles) en 25 ml de metanol y 25 ml de agua se le añade el OXONE (1,73 g, 1,4 mmoles). Se agita esta mezcla a T.A. durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 X 50 ml). Se lava la solución orgánica con salmuera y se seca con MgSO_4 . Se filtra la solución y se concentra. Se purifica el residuo en una placa de CCF preparativa (20 x 40 cm) eluyendo con EtOAc. Se agita el producto recuperado con 1,5 eq. de HCl 1M en éter, obteniéndose 25 mg de la N*2*-(1,1-dioxo-hexahidro-1 λ 6*-tiopiran-4-il)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (sal HCl); EM (M+H) = 441; de pf. 255,1 - 257,8°C.

Ejemplo 7:

metil-carbamato de 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propilo



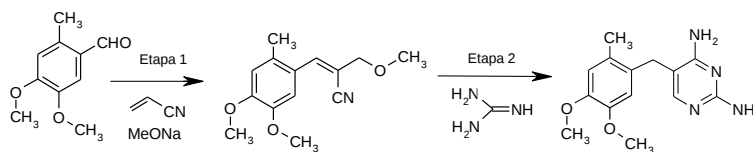
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Se añade a T.A. el 1,1-carbonildiimidazol (0,97 g, 6 mmoles) 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 mmoles) en 20 ml de THF. Se agita la mezcla durante 2 horas y se le añade la metilamina (3 ml, 2M/THF, 0,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante una noche y se concentra a presión reducida, se diluye con agua (75 ml) y se extrae con EtOAc (2 X 75 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con MgSO_4 . Se filtra la solución y se concentra. Se purifica el residuo en dos placas de gel de sílice de CCF preparativa (20 X 40 cm) eluyendo con MeOH al 5% en diclorometano, de este modo se obtienen 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; p.f. = 63,5 - 69,4°C.

Ejemplo 8:

5-(4,5-dimetoxi-2-metil-bencil)-pirimidina-2,4-diamina.

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema H.



Esquema H

En este ejemplo se aplica el procedimiento descrito por Manchand y col., J. Org. Chem. 57:3531-3535 (1992). Resumiendo, en la etapa 1 se disuelven el 4,5-dimetoxi-2-metil-benzaldehído y el metóxido sódico en metanol frío y se agita en atmósfera de nitrógeno a T.A. durante 18 horas. Se enfría la mezcla a -15°C y se recoge como filtrado el 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-2-metoximetil-acrilonitrilo.

En la etapa 2 se disuelven el 3-(4,5-dimetoxi-2-metil-fenil)-2-metoximetil-acrilonitrilo y el metóxido sódico en DMSO seco y se agita durante 3,5 horas a 85°C en atmósfera de nitrógeno. A continuación se añade carbonato de guanidina a la solución en agitación, después de lo cual se sube la temperatura a 125°C durante tres horas, en este período se elimina el metanol mediante una trampa Dean-Stark. Se enfría la solución a T.A., se diluye con agua y se recristaliza el líquido filtrado en bruto en DMF, obteniéndose la 5-(4,5-dimetoxi-2-metil-bencil)-pirimidina-2,4-diamina en forma de sólido blanco, de p.f. 232°C. Espectro de masas (M+H): 275.

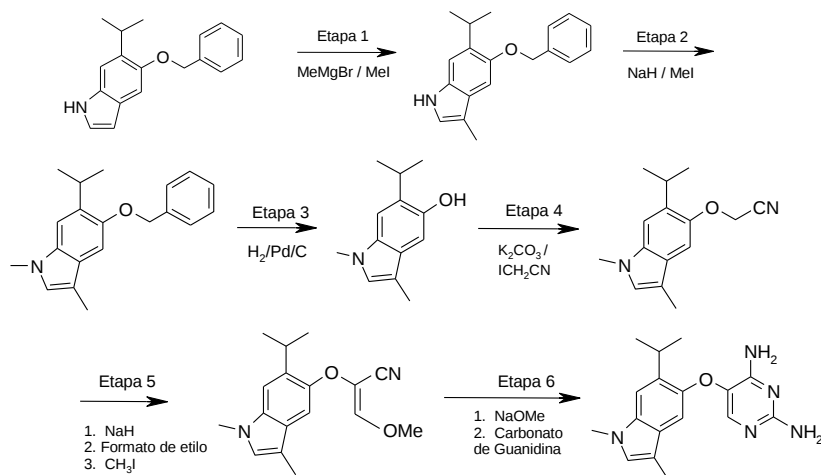
En la tabla 1 se recogen compuestos adicionales obtenidos por el procedimiento del ejemplo 8.

Ejemplo 9:

5-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema I.

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.



ESQUEMA I

El 5-benciloxi-6-isopropil-1H-indol utilizado en la etapa 1 de este ejemplo se obtiene a partir de la 1-{2-[(5-benciloxi)-4-(1-metiletil)-2-nitrofenil]etenil}-pirrolidina con arreglo al procedimiento descrito por Leonardi y col., Eur. J. Med. Chem. 29:551-559 (1994). La metilación de la siguiente etapa 3 se realiza también con arreglo al procedimiento descrito por Leonardi y col.

Etapa 1. 5-benciloxi-6-isopropil-3-metil-1H-indol

La metilación efectuada en esta etapa se realiza con arreglo al procedimiento de indol-alkilación descrito por Marino y col., J. Am. Chem. Soc. 114:5566-5572 (1992). Se disuelve el 5-benciloxi-6-isopropil-1H-indol (0,855 g, 3,22 mmoles) en 20 ml de THF seco y se enfría la solución resultante en un baño de hielo. Se añade por goteo el bromuro de etil-magnesio (4,9 ml, 4,9 mmolar en éter) a la solución y entonces se agita la solución durante 4 horas a T.A. A continuación se añade yoduro de metilo (1,42 g, 10 mmoles) y se prosigue la agitación durante 18 horas más a T.A. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de cloruro amónico, se secan (MgSO_4) y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía flash (acetato de etilo/hexanos = 1/9), obteniéndose 325 mg del 5-benciloxi-6-isopropil-3-metil-1H-indol, espectro de masas ($\text{M}+\text{H}$): 280,

Etapa 2. 5-benciloxi-6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol

Se añaden el 5-benciloxi-6-isopropil-3-metil-1H-indol (0,320 g, 1,15 mmoles), el KOH (0,264 g, 4,7 mmoles), el cloruro de bencil-tributilamonio (0,071g, 0,230 mmoles) y el yoduro de metilo (0,107 ml, 1,72 mmoles) a 3 ml de tolueno. Se agita la mezcla resultante durante 4 horas a 90°C, se enfría a T.A., se vierte sobre agua y se extrae con acetato de etilo 2 veces. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan (MgSO_4) y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite en bruto que se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo/hexanos = 1/9); rendimiento: 270 mg de 5-benciloxi-6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol.

Etapa 3. 6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ol

Se añaden el 5-benciloxi-6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol (0,270 g, 1,30 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (0,150 g) a 10 ml de metanol y se hidrogena la mezcla en un aparato de Parr durante 1,5 horas con una presión de hidrógeno de 55 psi, a T.A. Se separa el catalizador por filtración y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (acetato de etilo al 5 % en hexanos), obteniéndose 210 mg de 6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ol.

Etapa 4. (6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-acetonitrilo

Aplicando el procedimiento de la etapa 5 del anterior ejemplo 2 se obtiene el (6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-acetonitrilo partiendo del 6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ol por tratamiento con yodo-acetonitrilo.

Etapa 5. 2-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-4-metoxi-but-2-enonitrilo

Se obtiene el 2-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-4-metoxi-but-2-enonitrilo a partir del (6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-acetonitrilo por tratamiento con hidruro sódico e yoduro de metilo aplicando el procedimiento de la etapa 6 del anterior ejemplo 2.

Etapa 6. 5-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina

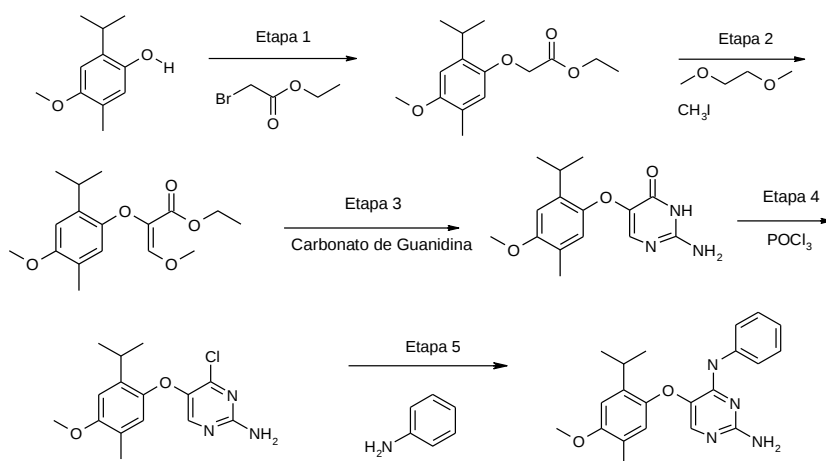
Se obtiene la 5-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina a partir del 2-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-iloxi)-4-metoxi-but-2-enonitrilo por tratamiento con carbonato de guanidina y metóxido sódico aplicando el procedimiento de la etapa 7 del anterior ejemplo 2. Se disuelve este material en 2,5 ml de etanol absoluto y se añaden con agitación 820 ml de HCl 1 N en éter de dietilo. El éter de dietilo se añade lentamente hasta que se forman cristales pequeños y entonces se coloca la solución en un congelador a -10°C durante 18 horas. El sólido que se ha formado se recoge por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca con vacío a 45°C, obteniéndose 171 mg de la sal clorhidrato, de p.f. 185,1°C.

Se obtiene también la 5-(6-isopropil-1-metil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina aplicando el procedimiento anterior, pero omitiendo la 3-metilación de la etapa 1. EM (M+H): 298.

Ejemplo 10:5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-N⁴*-fenil-pirimidina-2,4-diamina

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema J.

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.



Esquema J

Etapa 1. (2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-acetato de etilo

A una solución de 2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenol (3,933 g, 21,8 mmoles) en acetona (100 ml) se le añade carbonato potásico (20 g, 145 mmoles) y bromoacetato de etilo (5 ml, 45,1 mmoles). Se mantiene la mezcla en reflujo durante una noche y se filtra a través de Celite. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Después de retirar el agente deshidratante, se concentra la solución orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (cloruro de metileno del 10 % al 15 % en hexano), obteniéndose el (2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-acetato de etilo en forma de sólido blanco (4,78 g, 82%).

Etapa 2. 2-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3-metoxi-acrilato de etilo

A una solución de (2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-acetato de etilo (4,42 g, 16,6 mmoles) en 1,2-dimetoxi-etano anhidro (60 ml) se le añade a T.A. el hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 3,5 g, 87,5 mmoles). Después de 5 minutos de agitación se añade el formiato de etilo (40 ml, 495 mmoles). Se calienta la mezcla a 85°C durante 7 horas. Después de enfriar a T.A. se añade el yodometano y se prosigue la agitación durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Después de retirar el agente deshidratante, se concentra la solución orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo del 10% al 30% en hexano), obteniéndose el 2-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3-metoxi-acrilato de etilo en forma de aceite de color amarillo pálido (1,19 g, 23%).

Etapa 3. 2-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3H-pirimidin-4-ona

A una solución de NaOMe [obtenido a partir de sodio (0,05 g, 2,17 mmoles) en metanol anhidro (5 ml)] se le añade el carbonato de guanidina. Después de 5 minutos se añade una solución de 2-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3-metoxi-acrilato de etilo (0,22 g, 0,713 mmoles) en DMSO anhidro (10 ml). Se calienta la mezcla a 120°C durante 3 horas y se enfría y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Después de retirar el agente deshidratante se concentra la solución orgánica a presión

reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (metanol al 5% en cloruro de metileno/0,1% de NH_4OH concentrado), obteniéndose la 2-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido de color amarillo pálido (0,045 g, 22%). EM M+H = 290,

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

Se calienta a 110°C durante 40 minutos una mezcla de 2-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-3H-pirimidin-4-ona y oxicloruro de fósforo (5 ml) y se agita a T.A. durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida y se añade agua-hielo. Se basicifica la solución acuosa con carbonato potásico a pH 9 y se extrae con cloruro de metileno. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico anhidro. Después de retirar el agente deshidratante se concentra la solución orgánica a presión reducida, obteniéndose la 4-cloro-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamina en forma de sólido amarillo (0,043 g, 88%). EM M+H = 308.

Etapa 5. 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-N*4*-fenil-pirimidina-2,4-diamina

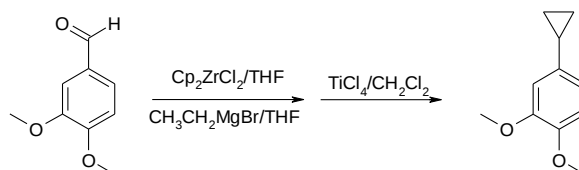
Se introduce en un tubo sellado una suspensión de 4-cloro-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2-ilamina (0,043 g, 0,14 mmoles) en anilina (4 ml) y se calienta a 100°C durante una noche. Se añade cloruro de metileno y se separa el sólido insoluble por filtración a través de Celite. Se reúnen los filtrados de cloruro de metileno, se lavan con agua y se secan con sulfato sódico anhidro. Después de retirar el agente secante se concentra la fase orgánica a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (metanol al 2% en cloruro de metileno), obteniéndose un residuo aceitoso de color amarillo, que se purifica seguidamente por CCF preparativa y HPLC (acetonitrilo del 5 al 100% en agua con un 0,1% de TFA), obteniéndose la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-N*4*-fenil-pirimidina-2,4-diamina, M+H: 365.

Ejemplo 11:

5-(2-ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

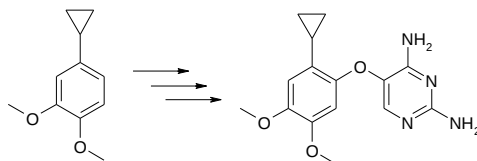
25 Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

Etapa 1. 4-ciclopropil-1,2-dimetoxi-benceno



A una solución de cloruro de circonoceno (1,76 g, 6,02 mmoles) en THF seco (25 ml) se le añade lentamente a -78°C bromuro de etil-magnesio (12 ml, 1 M en THF, 12 mmoles). Se agita la solución verde a -78°C durante 15 minutos y después se calienta a 2°C hasta que el color de la mezcla reaccionante vire al rojo (15 minutos). Se añade una solución de 3,4-dimetoxi-benzaldehído (1,00 g, 6,02 mmoles) en THF seco (20 ml) y se deja calentar la mezcla reaccionante a T.A. durante 1,5 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida y se añade diclorometano (20 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se añade cloruro de titanio (IV) (6 ml, 1M en diclorometano, 6 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a T.A. durante 30 minutos y se interrumpe la reacción con una solución saturada de cloruro amónico. Se filtra la mezcla a través de Celite y se reparte entre diclorometano y agua. Se reúnen las fases diclorometano, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 8% al 30% en hexano), obteniéndose el 4-ciclopropil-1,2-dimetoxi-benceno en forma de residuo aceitoso de color amarillo (0,2 g, 19%). Ref: Vincent Gandon y col., Eur. J. Org. Chem. 2000, 3713. RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 0,60-0,66 (m, 2H), 0,87-0,92 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,62-6,79(m, 3H).

Etapa 2. 5-(2-ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

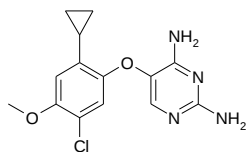


45 Se obtiene la 5-(2-ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina a partir del 4-ciclopropil-1,2-dimetoxi-benceno con arreglo al procedimiento de la etapa 1 y etapas 3-7 del anterior ejemplo 2.

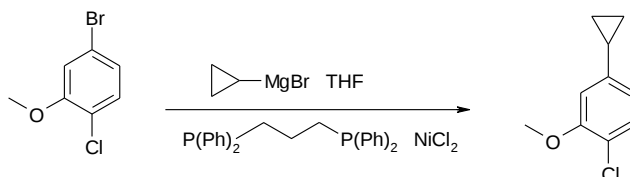
Ejemplo 12:

50 5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

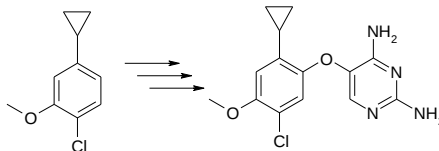


Etapla 1. 1-cloro-4-ciclopropil-2-metoxi-benceno



A una solución de 4-bromo-1-cloro-2-metoxi-benceno (1,45 g, 6,55 mmoles) en THF seco (10 ml) se le añade a T.A. el {1,3-bis(difenilfosfino)-propano}dicloroníquel (II) y bromuro de ciclopropil-magnesio (46 ml, 0,5 M en THF, 23 mmoles). Se agita la solución a T.A. durante 2 horas y después se calienta a 65°C durante 48 horas. Se añade una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 20 ml) y entonces se enfría la mezcla a T.A. y se agita durante 30 minutos. Se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (acetato de etilo al 2% en hexano), obteniéndose el 1-cloro-4-ciclopropil-2-metoxi-benceno en forma de residuo aceitoso de color amarillo (0,81 g, 67%). RMN- H^1 ($CDCl_3$) δ : 0,65-0,70 (m, 2H), 0,94-1,00 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,57(dd, 1H, J = 8,1 Hz, 2,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 8,1 Hz).

Etapla 2. 5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

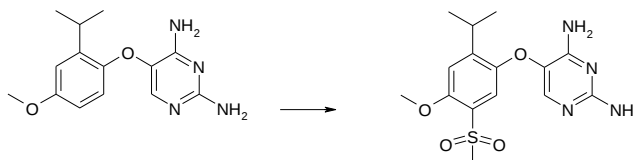


Se obtiene la 5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina a partir del 4-ciclopropil-1,2-dimetoxi-benceno con arreglo al procedimiento de la etapa 1 y etapas 3-7 del anterior ejemplo 2.

Ejemplo 13:

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

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.



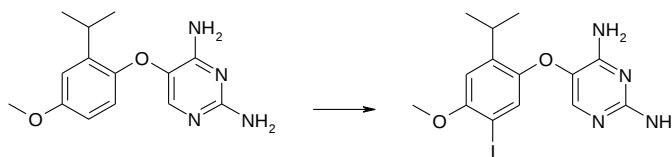
A una mezcla de 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,32 g, 1,17 mmoles), obtenida con arreglo al ejemplo 2 y anhídrido metanosulfónico (0,81 g, 4,67 mmoles) se le añade el ácido trifluormetanosulfónico (0,45 g, 3,00 mmoles) y se calienta la mezcla a 80°C durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se basifica con una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrae con diclorometano, que se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo mediante cromatografía flash a través de gel de sílice (CH_3OH al 3 % en CH_2Cl_2 con un 0,1% de NH_4OH), obteniéndose la 5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina en forma de sólido blanco (0,248 g, 90%; 0,107 g), EM (M+H): 353.

Ejemplo 14:

5-[5-(2,3-dihidro-1H-tetrazol-5-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina

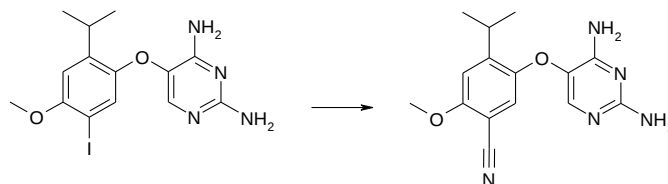
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Etapa 1: 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina



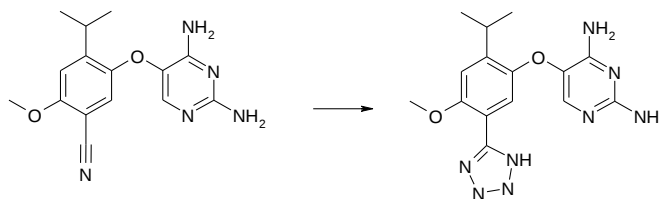
5 A una solución de 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,40 g, 1,44 mmoles) en ácido acético glacial (4 ml) se le añade a T.A. una solución de monocloruro de yodo (0,28 g, 1,76 mmoles) en ácido acético glacial (4 ml). Se añade agua (6 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 16 horas, después de lo cual se añade otra porción de monocloruro de yodo (0,4 g, 2,47 mmoles) en ácido acético glacial (4 ml). Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante una hora más. Se basifica la mezcla ácida con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (CH_3OH al 5 % en CH_2Cl_2 con un 0,1% de NH_4OH), obteniéndose la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina en forma de sólido de color beige (0,536 g, 92%). M+H 400.

Etapa 2: 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo



15 Se calienta a 120°C durante 3 horas una mezcla de 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,37 g, 0,925 mmoles) y CuCN (0,12 g, 1,39 mmoles) en DMF (5 ml). Se añade agua (100 ml) y se recoge el precipitado. Se tritura el residuo con diclorometano metanólico (CH_3OH al 10 % en CH_2Cl_2 con un 0,1% de NH_4OH) para soltar el producto de su complejo de cobre y se filtra. Se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía flash (CH_3OH al 3 % en CH_2Cl_2 con un 0,1% de NH_4OH), obteniéndose el 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo en forma de sólido blanco (0,12 g, 44%). M+H 300,

Etapa 3: 5-[5-(2,3-dihidro-1H-tetrazol-5-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina

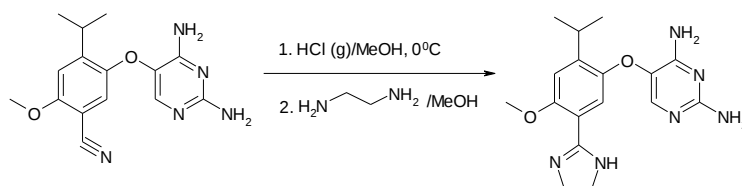


25 A una solución caliente de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (0,2 g, 0,67 mmoles) en xileno (15 ml) se le añade a 120°C el azidotributil-estaño (1,10 g, 0,67 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante durante dos horas. Se añade otra porción de azidotributil-estaño (1,10 g, 3,34 mmoles) y se calienta la mezcla durante 5 horas más. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se hace burbujear HCl gas a través de la misma durante cinco minutos. Se recoge el sólido formado por filtración y se lava con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). La purificación del sólido por HPLC preparativa (CH_3CN del 15 al 95% en agua, gradiente de 10 minutos) proporciona la 5-[5-(2,3-dihidro-1H-tetrazol-5-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina, sal HCl , en forma de sólido blanco (62 mg, 25%). M+H 343.

Ejemplo 15:

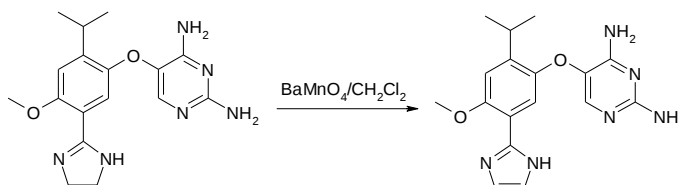
35 5-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Etapa 1: 5-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina



Se hace burbujear HCl gas a través de una suspensión enfriada (0°C) de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (0,138 g, 0,461 mmoles) en metanol seco (15 ml) durante 10 minutos y se mantiene enfriando durante una noche. Se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido amarillo que se disuelve de nuevo en metanol seco (10 ml). Se añade etilen-diamina (0,034 ml, 0,509 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 20 horas y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (gradiente: metanol del 7 al 50% en cloruro de metileno/0,1% de NH₄OH concentrado), obteniéndose la 5-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina que se cristaliza en metanol /acetato de etilo /éter, obteniéndose un sólido blanco, (0,053 g, 33%). RMN-H¹ (DMSO) delta: 1,26 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,33-3,48 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 5,83 (b, 2H), 6,30 (b, 2H), 6,56(b, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,33 (s, 1H). M+H: 343.

Etapla 2. 5-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina

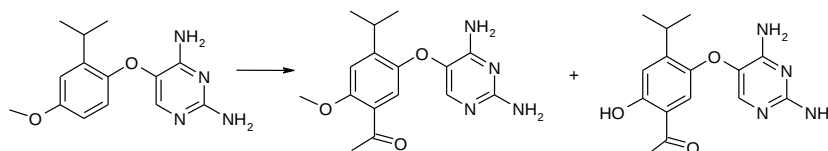


A una solución de 5-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina (0,033 g, 0,096 mmoles) en cloruro de metileno seco (25 ml) se le añade manganato de bario (0,4 g, 1,56 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante una noche, después de lo cual se añade más manganato de bario (0,1 g) y se mantiene la mezcla en reflujo durante 6 horas más. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por CCF preparativa (metanol al 8 % en cloruro de metileno /0,1% de hidróxido amónico concentrado), obteniéndose la 5-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina en forma de sólido de color amarillo pálido (0,026 g, 41%). RMN-H¹ (DMSO) delta: 1,29 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,33-3,39 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,53 (b, 2H), 6,00 (b, 2H), 7,01 (b, 3H), 7,36 (b, 1H), 7,45 (s, 1H). M+H: 341, M-H: 339.

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

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones



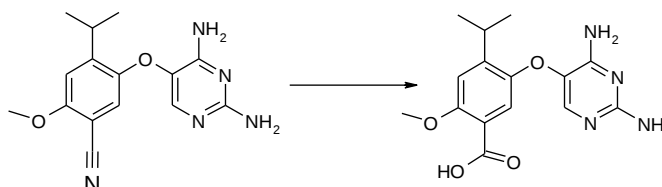
Se añade la 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina en dicloroetano anhidro (20 ml) a TFA (0,06 ml, 0,77 mmoles), cloruro de acetilo (0,31 ml, 4,37 mmoles) y tricloruro de aluminio (583 mg, 4,37 mmoles). Después de agitar durante 22 horas a T.A. se añade agua (1,2 ml) a la mezcla reaccionante a 0°C. Se seca la mezcla utilizando sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se añade hidróxido sódico acuoso (0,2M, 10 ml) al residuo y se calienta la mezcla a 100°C durante 1 hora. Después de enfriarse se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano. Se seca la fase diclorometano empleando sulfato magnésico anhidro, se concentra y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 96/4/0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido amónico, de este modo se obtiene la 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona (72 mg, 31%) en forma de sólido blanco mate. EM (M+H) = 317, RMN-H¹ (sal clorhidrato) - (DMSO-d₆) δ: 1,24 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,51 (s, 3H), 3,19 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 3,93 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 12,01 (s, 1H). Se obtiene también la 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-hidroxi-4-isopropil-fenil]-etanona (43 mg, 20%) en forma de sólido de color amarillo pálido, EM (M+H) =

303, RMN- H^1 (sal clorhidrato) – (DMSO- d_6) δ : 1,18 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,59 (s, 3H), 3,10 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 7,00 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 12,05 (s, 1H).

Ejemplo 17:

5 ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzoico

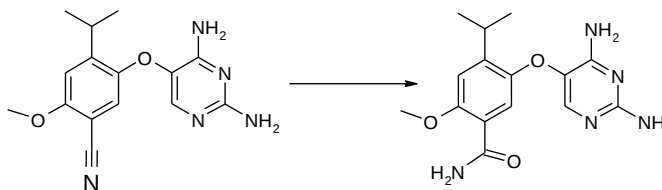
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.



10 A una suspensión de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (50 mg, 0,17 mmoles, del ejemplo 15) en etanol (1 ml) se le añade hidróxido sódico (174 mg, 4,34 mmoles, disueltos en 1 ml de agua). Después de mantener en reflujo durante una noche se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo. Se añade ácido clorhídrico acuoso (3M) hasta que el pH de la mezcla reaccionante sea 7. Se recoge el precipitado sólido blanco, se lava con pequeñas cantidades de agua y diclorometano y se seca, obteniéndose el ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzoico: (51 mg, 96%, EM (M+H) = 319), que se convierte en la sal clorhidrato: RMN- H^1 – (DMSO- d_6) δ : 1,23 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,17 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 3,85 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,53 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

Ejemplo 18:

5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida



20 Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

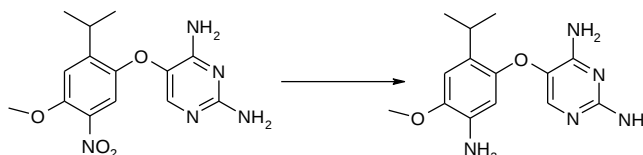
25 A una suspensión del 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (49 mg, 0,16 mmoles, del ejemplo 15) en etanol (1 ml) se le añade hidróxido sódico (64 mg, 1,60 mmoles, disueltos en 1 ml de agua). Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C durante 5 horas, se enfría y se lava con diclorometano (25 ml). Se concentra la fase diclorometano y se purifica con placas de CCF preparatoria (mezcla 92/8/0,5 de diclorometano/metanol/hidróxido amónico), obteniéndose la 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida en forma de sólido blanco (9 mg, 17%, EM (M+H) = 318), que se convierte en la sal clorhidrato: RMN- H^1 – (DMSO- d_6) δ : 1,05 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,00 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 3,75 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

Ejemplo 19:

[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-urea

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

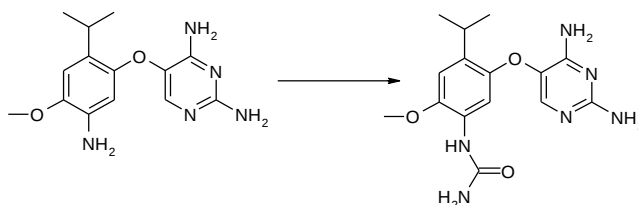
35 Etapa 1. 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina



40 A una suspensión de 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (2,1 g, 6,58 mmoles) en etanol (150 ml) en una bomba Parr se le añade paladio al 10 % sobre carbón (210 mg). Después de la hidrogenación en el hidrogenador Parr durante una noche con una presión de hidrógeno de 35 psi, se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite. Se lava el lecho de Celite con etanol y acetato de etilo y se concentra el líquido filtrado. La purificación por cromatografía de columna a través de gel de sílice (mezcla 92/8/0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido amónico) proporciona 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina en forma de sólido de color anaranjado pálido (468 mg, 25%, (M+H) $^+$ = 290), que se convierte en la sal

clorhidrato. RMN- H^1 – (DMSO- d_6) δ : 0,99 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,92 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 3,66 (s, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

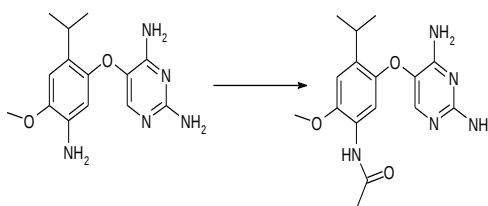
Etapas 2. [5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-urea



A una suspensión de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (314 mg, 1,09 mmoles) en agua (3 ml) se le añade ácido acético (0,25 ml, 4,34 mmoles). Una vez se han disueltos todos los sólidos se añade por goteo el cianato sódico (71 mg, 1,09 mmoles, disuelto en 1,5 ml de agua). Después de 30 minutos se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 92/8/0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido amónico, de este modo se obtiene la [5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-urea en forma de sólido de color blanco mate (244 mg, 68%, $M+H^+$ = 333), que se convierte en la sal clorhidrato: RMN- H^1 – (DMSO- d_6) δ : 1,18 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,02 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 3,89 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 11,61 (s, 1H)

Ejemplo 20:

N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-acetamida



Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

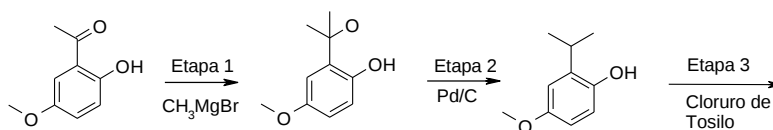
A una solución de la 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (100 mg, 0,35 mmoles, del ejemplo 17) en diclorometano anhidro (10 ml) se le añade piridina anhidra (0,03 ml, 0,38 mmoles). A esta mezcla reaccionante se le añade a 0°C el cloruro de acetilo (0,03 ml, 0,38 mmoles). Después de agitar a T.A. durante 1 hora se concentra la mezcla reaccionante y se purifica por CCF preparativa (mezcla 93/7/0,5 de diclorometano/metanol/hidróxido amónico), obteniéndose un sólido blanco mate (74 mg, mezcla de compuestos bis- y tris-acetilados). A este sólido se le añade hidróxido sódico acuoso (0,2 M, 2 ml) y se mantiene la mezcla en reflujo durante 1 hora, se enfría y se lava con diclorometano (10 ml). Se seca la fase diclorometano empleando sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose la N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-acetamida en forma de sólido blanco (53 mg, 46%, $M+H^+$ = 332), que se convierte en la sal clorhidrato: RMN- H^1 – (DMSO- d_6) δ : 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,08 (s, 3H), 3,09 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 3,88 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

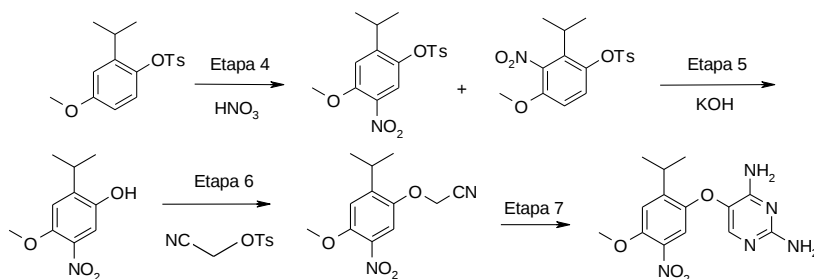
Ejemplo 21:

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

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema K.

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones





ESQUEMA K

5 Etapa 1. 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol

A una solución de bromuro de metil-magnesio (221 ml, 665 mmoles) en 800 ml de THF se le añade a 0°C la 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona (20,21 g, 302 mmoles) en porciones durante 30 min. Se deja calentar la mezcla a T.A. Después de 16 h se interrumpe la reacción por la adición lenta de NH_4Cl del 10%, se acidifica con cuidado a $\text{pH} = 1$ (adición lenta) con HCl concentrado y se extrae con Et_2O . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H_2O , se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (50,57 g, 100%) en forma de sólido de color marrón.

Etapa 2. 2-isopropil-4-metoxi-fenol

A una solución de 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (50,57 g, 278 mmoles) en 550 ml de AcOH se le añade Pd al 10 % sobre C (en forma de suspensión en 20 ml de H_2O). Se añade en porciones el formiato amónico (87,52 g, 1388 mmoles). Se calienta la mezcla a 100°C durante 1 hora, se enfría y se filtra a través de un lecho de Celite. Se lava el lecho de Celite con acetato de etilo. Se mezclan las aguas madres con H_2O y se extraen con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H_2O , se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 2-isopropil-4-metoxi-fenol (44,74, 97%) en forma de aceite amarillo pálido.

Etapa 3. tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-fenilo

Una solución de 2-isopropil-4-metoxi-fenol (56,91 g, 342 mmoles) y trietilamina (57,3,0 ml, 411 mmoles) en 750 ml de CH_2Cl_2 se enfría a 0°C. Se añade por goteo el cloruro de p-toluenosulfonilo (68,54 g, 360 mmoles) en 250 ml de CH_2Cl_2 a una velocidad que mantenga la temperatura interna < 10°C. Se deja calentar la mezcla a T.A. Después de 16 h se añade H_2O y se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido en bruto. La recrystalización en hexanos proporciona el tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-fenilo (81,67 g, 74%) en forma de agujas blancas.

Etapa 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 mmoles) en 118 ml de AcOH se le añaden 236 ml de HNO_3 fumante durante 20 min. Después de 16 h se vierte la solución sobre una suspensión agitada con rapidez de 2 l de hielo/ H_2O . Después de 15 min se filtra el precipitado, se lava con H_2O y se seca con vacío (50°C), obteniéndose el tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenilo (21,27 g, 98 %) y el tolueno-4-sulfonato de 2-isopropil-4-metoxi-3-nitro-fenilo en forma de sólido de color amarillo pálido (mezcla 7/1 inseparable).

Etapa 5. 2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenol

Se calienta a 100°C 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 mmoles) y 175 ml de KOH 2M en 350 ml de EtOH . Después de 45 minutos se enfría la mezcla, se concentra y se recoge en 1 l de agua. Se acidifica la solución a $\text{pH} = 1$ con HCl 12 M y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H_2O , con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el aceite en bruto por cromatografía flash (gradiente: de una mezcla 95/5 a 4/1 de hexano/acetato de etilo), obteniéndose el 3-amino-2-isopropil-5-nitro-fenol (10,03 g, 81%) en forma de sólido amarillo y el 3-amino-2-isopropil-3-nitro-fenol (1,32 g, 11%) en forma de aceite amarillo.

Etapa 6. (2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo

Se calienta a 50°C una mezcla de 3-amino-2-isopropil-5-nitrofenol (9,94 g, 47 mmoles), K_2CO_3 (13,00 g, 94 mmoles) y benenosulfonato de cianometilo (10,93 g, 52 mmoles) en 500 ml de DMF. Después de 16 h se enfría la mezcla, se vierte sobre 500 ml de H_2O y se extrae con tolueno/acetato de etilo (1/1). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H_2O , se lavan con salmuera, se filtran y se concentran con vacío. Se recrystaliza el sólido en bruto en EtOH , obteniéndose (2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo (8,95 g, 76%) en forma de sólido cristalino de color amarillo.

Etapa 7. 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Se calienta a 100°C una mezcla de (2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo (8,785 g, 35,5 mmoles) y el reactivo de Brederick (14,6 ml, 70,9 mmoles). Después de 45 min se concentra la mezcla por evaporación a presión reducida (50°C, 50 mtorr), obteniéndose un sólido anaranjado. Se añade el sólido a una solución de clorhidrato de

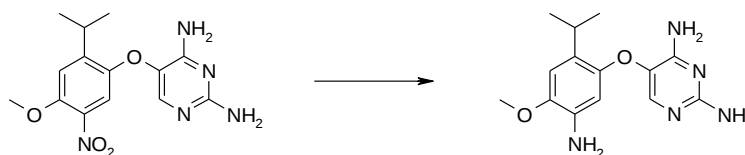
anilina (9,19 g, 70,9 mmoles) en 150 ml de EtOH. Se calienta la mezcla a reflujo. Después de 16 h se añade más clorhidrato de anilina (4,596 g, 35,5 mmoles) y se continúa el reflujo de la mezcla durante 4 h. Se concentra la solución con vacío y se vierte sobre H₂O. Se extrae la mezcla con acetato de etilo, se lava con H₂O, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose un sólido de color amarillo verdoso. Se añade este producto en bruto a una mezcla de 200 ml de NMP y carbonato de guanidina (17,70 g, 98 mmoles) y se calienta a 130°C. Después de 5 horas se enfría la mezcla, después se vierte sobre 2 l de una mezcla de hielo/H₂O. Se filtra el precipitado resultante, se lava con H₂O y se seca con vacío (50°C). Se recrystaliza el sólido en bruto en EtOH, obteniéndose la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (8,14 g, 63%, 3 etapas) en forma de sólido cristalino de color 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

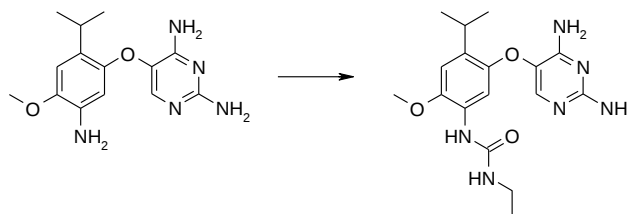
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

Etapas 1. 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina



A una solución de 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (2,953 g, 9,2 mmoles) en 250 ml de EtOH y 25 AcOH se le añade Pd al 10 % sobre C. Se introduce la mezcla en un hidrogenador Parr con una presión de 50 psi de H₂. Después de 2,5 h se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite. Se lava el lecho con acetato de etilo y se concentra parcialmente la solución con vacío. Se recoge el residuo en 500 ml de H₂O y se enfría a 0°C. Se acidifica lentamente la solución a pH = 12 con NaOH del 50 % y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (2,156 g, 82%) en forma de sólido de color anaranjado oscuro.

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

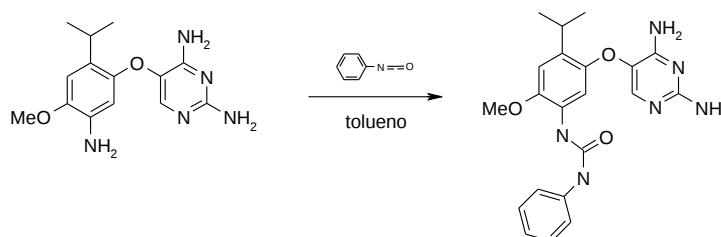


En un tubo sellado se calienta a 100°C una solución de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,117 g, 0,4 mmoles) e isocianato de etilo (0,034 g, 0,5 mmoles) en 4 ml de tolueno. Después de 5 h se enfría la solución y se concentra con vacío, obteniéndose un sólido marrón. La purificación mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH = 97/3) proporciona la 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-etil-urea (0,120 g, 83%) en forma de sólido blanco; $(M+H^+) = 361$.

Ejemplo 23:

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

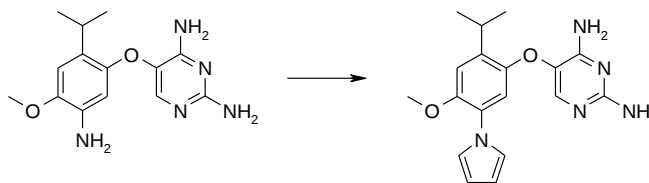
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones



Del modo descrito en el procedimiento anterior se convierte la 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,309 g, 1,1 mmoles) en la 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-fenil-urea (0,122 g, 28%) en forma de sólido blanco; $[MH]^+ = 408$.

Ejemplo 24:

5-(2-isopropil-4-metoxi-5-pirrol-1-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina



5 Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

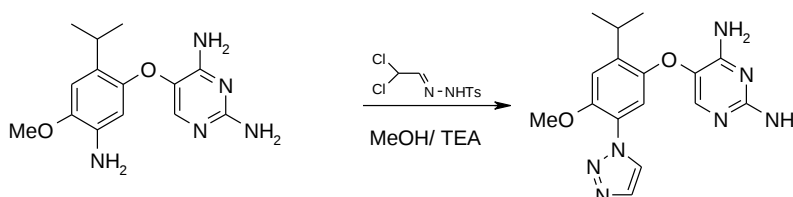
A una solución de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,303 g, 1,0 mmoles) en 15 ml de AcOH se le añade el 2,5-dimetoxipirano (0,152 g, 1,2 mmoles). Se calienta la solución a reflujo. Después de 2 h se enfría la solución y se vierte sobre hielo/H₂O. Se convierte la solución a pH = 8 con NaOH del 50 % y se extrae con acetato de etilo (3x75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido marrón. La purificación mediante cromatografía flash (CH₂Cl₂/MeOH = 97/3) proporciona la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-pirrol-1-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,244 g, 72%) en forma de sólido de color amarillo pálido. (M+H) = 340.

De modo similar, a partir de la 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,313 g, 1,1 mmoles) y de la 2,5-hexanodiona (0,14 ml, 1,2 mmoles) se obtiene la 5-[5-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-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)-pirimidina-2,4-diamina

20 Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones



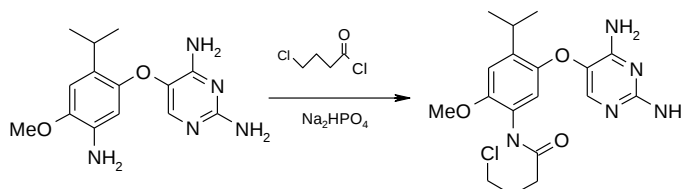
Con arreglo al procedimiento descrito por Harada y col., Heterocycles 48:695-702 (1998), a una solución de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,400 g, 1,8 mmoles) en 5 ml de metanol se le añade a 0°C la trimetilamina (0,308 g, 3,0 mmoles) y la hidrazina X¹ (0,388 g, 1,4 mmoles). Se calienta la solución a 50°C. Después de 4 h se concentra la mezcla con vacío y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 94/6 de CH₂Cl₂/MeOH) proporciona la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,145 g, 31%) en forma de sólido blanco; [MH]⁺ = 342.

Ejemplo 26:

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

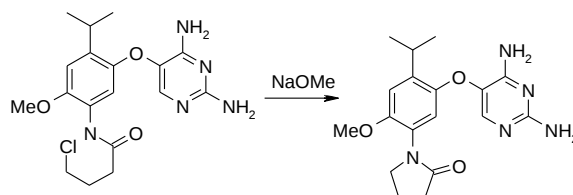
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

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



A una solución de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,400 g, 1,4 mmoles) en 15 ml de CHCl₃ y Na₂HPO₄ (0,392 g, 2,8 mmoles) se le añade por goteo el cloruro de 4-clorobutirilo (0,194 g, 1,4 mmoles). Después de 4,5 h se añaden H₂O y CH₂Cl₂ y se mantiene la mezcla en agitación durante 15 min. Se neutraliza la mezcla con Na₂CO₃ 2N y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la 4-cloro-N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-butiramida (0,495 g, 91%) en forma de espuma marrón; [MH]⁺ = 394.

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

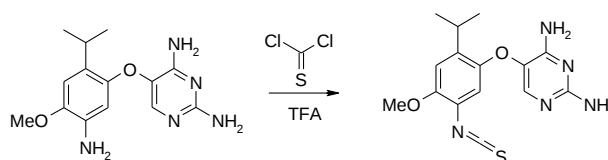


A una solución de 5 ml de NaOMe 1,9 M en MeOH se le añade la 4-cloroamida X (0,495 g, 1,3 mmoles). Después de 6 h se concentra la solución con vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con H₂O, se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose la 1-[5-(4-amino-2-metil-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pirrolidin-2-ona (0,230 g, 47%) en forma de sólido blanco; [MH]⁺ = 358; p.f. (sal HCl) > 300°C.

Ejemplo 27:

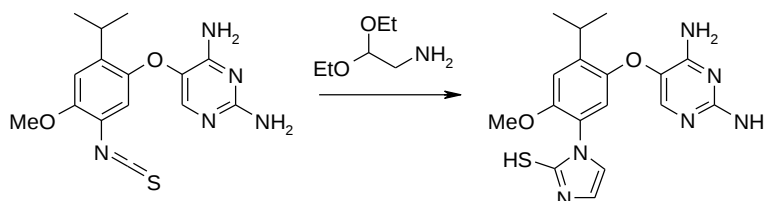
1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-1H-imidazol-2-tiol
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

Etapa 1. 5-(2-isopropil-5-isotiocianato-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina



A una solución de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,100 g, 0,4 mmoles) en 1 ml de H₂O y TFA (0,040 g, 0,4 mmoles) se le añade el tiofosgeno (0,040 g, 0,4 mmoles). Después de 1 h se neutraliza la mezcla con NaOH 2M y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la 5-(2-isopropil-5-isotiocianato-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,042 g, 36%) en forma de espuma marrón; [MH]⁺ = 334.

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

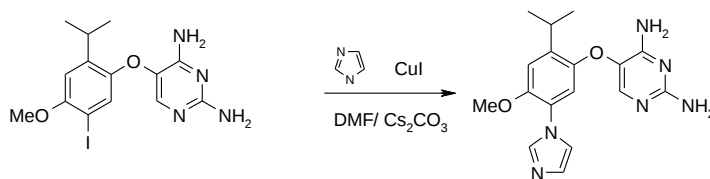


A una solución de amino-acetal (0,173 g, 1,3 mmoles) en 10 ml de EtOH se le añade una solución de tio-isocianato (0,430 g, 1,3 mmoles) en 2 ml de EtOH. Se calienta la mezcla a reflujo. Después de 30 min se enfría la mezcla, se concentra con vacío y se suspende en HCl 1M y se mantiene de nuevo en reflujo durante 30 min más, se neutraliza la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-1H-imidazol-2-tiol (0,298 g, 50%) en forma de sólido blanco; [MH]⁺ = 373.

Ejemplo 28:

5-(5-imidazol-1-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

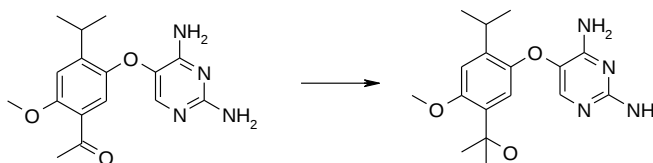


Se calienta a 100°C una suspensión de 5-yodo-diaminopirimidina (0,294 g, 0,74 mmoles), imidazol (0,120 g, 1,8 mmoles), CuI (0,070 g, 0,4 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,616 g, 1,9 mmoles) en 4 ml de DMF. Después de 72 h. se enfría la mezcla, se diluye con H₂O y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. La purificación por CCF preparativa (mezcla 94/6 de CH₂Cl₂/MeOH) proporciona la 5-(5-imidazol-1-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,020 g, 8%) en forma de sólido blanco; [MH]⁺ = 341.

Ejemplo 29:

2-[5-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-propan-2-ol

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

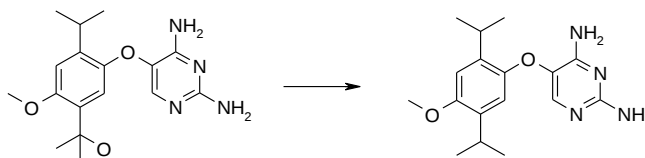


A una solución de bromuro de metil-magnesio (83,4 mmoles, 27,8 ml, 3,0 M en Et₂O) en 83 ml de THF se le añade en porciones a 0°C la 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanon (2,523 g, 8,3 mmoles, del ejemplo 16). Después de 16 h se enfría la mezcla a 0°C y se interrumpe la reacción por adición de NH₄Cl del 10%. Se añade H₂O y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O, se lavan con salmuera, se secan con NaHCO₃, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el sólido en bruto por cromatografía flash (mezcla 94/6 de CH₂Cl₂/MeOH), obteniéndose acetofenona X (1,00 g, recuperada en un 40 %) en forma de sólido blanco y el alcohol X (1,00 g, en forma de mezcla 1/1 de metilado/desmetilado). Se recoge la mezcla de alcoholes en 31 ml de DMF. Se añaden el K₂CO₃ (0,65 g, 4,7 mmoles) y el yodometano (0,098 ml, 1,6 mmoles) y se calienta la mezcla a 50°C. Se añaden porciones adicionales de yodometano (0,019 ml, 0,6 mmoles) al cabo de 1, 2 y 3 h. Después de 16 h se enfría la mezcla y se le añade NH₄Cl del 10 % y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 2-[5-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-propan-2-ol (rendimiento: 0,711 g) en forma de sólido blanco. [MH]⁺ = 333.

Ejemplo 30:

5-(2,5-diisopropil-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

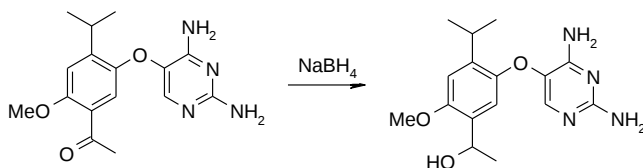


A una solución de 2-[5-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-propan-2-ol (0,350 g, 1,1 mmoles) en 10 ml de CH₂Cl₂ se le añade TFA (4,0 ml, 52,6 mmoles) y trietilsilano (1,7 ml, 10,5 mmoles). Después de 30 min se le añade una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite en bruto. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 96/4 de CH₂Cl₂/MeOH) proporciona la 5-(2,5-diisopropil-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,225 g, 68%) en forma de sólido blanco. [MH]⁺ = 317.

Ejemplo 31:

1-[5-(2,4-diamino-pirimidina-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanol

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

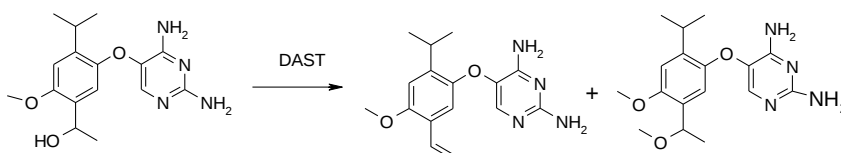


A una solución de 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona (2,500 g, 8,3 mmoles) en 100 ml de MeOH se le añade lentamente a 0°C NaBH₄ (1,566 g, 41,4 mmoles). Se deja calentar la solución a T.A. Después de 20 h se añade una solución saturada de NH₄Cl, se concentra la mezcla con vacío y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. La purificación por cromatografía de columna a través de gel de sílice (mezcla 9/1 de CH₂Cl₂/MeOH) proporciona el 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanol (1,613 g, 60%) en forma de espuma blanca; [MH]⁺ = 301.

Ejemplo 32:

5-(2-isopropil-4-metoxi-5-vinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina y 5-[2-isopropil-4-metoxi-5-(1-metoxi-etil)-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

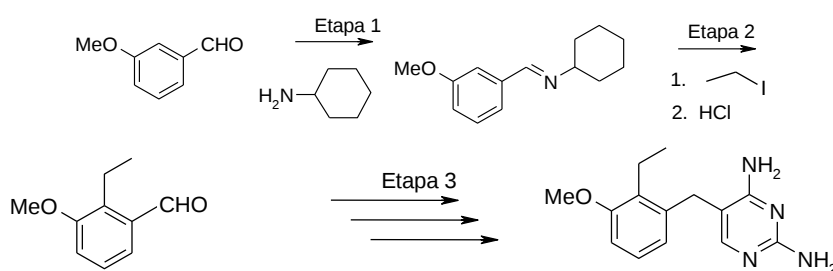


A una solución de 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanol (1,613 g, 5,3 mmoles) en 30 ml de CH₂Cl₂ se le añade a -78°C el trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (0,935 g, 5,8 mmoles). Después de agitar durante 1,5 h se añade una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae la mezcla con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice (mezcla 95/5 de CH₂Cl₂/MeOH) proporciona la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-vinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,044 g, 3%) en forma de espuma ([MH]⁺ = 301) y la 5-[2-isopropil-4-metoxi-5-(1-metoxi-etil)-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina (0,075 g, 4%) en forma de espuma; [MH]⁺ = 303.

Ejemplo 33:

5-(2-etil-3-metoxi-bencil)-pirimidina-2,4-diamina

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema M.



ESQUEMA M

Etapa 1. ciclohexil-(3-metoxi-bencilideno)-amina

Por el método descrito en la etapa 1 del ejemplo 3 se convierte el 3-metoxi-benzaldehído (10,105 g, 74,2 mmoles) en la ciclohexil-(3-metoxi-bencilideno)-amina (15,08 g, 94%) en forma de aceite transparente.

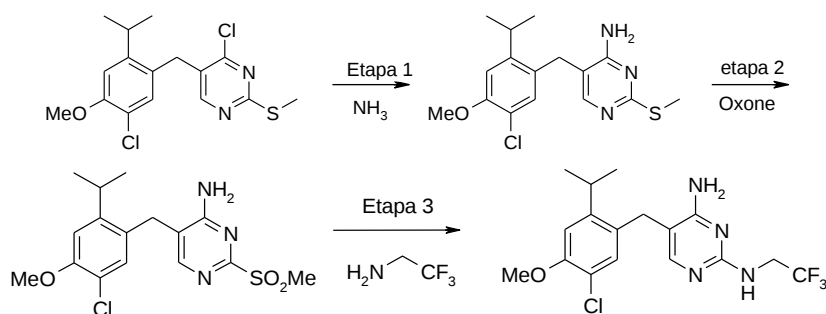
Etapa 2. 2-etil-3-metoxi-benzaldehído

A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,67 g, 33 mmoles) en 75 ml de THF se le añade por goteo a -15°C el n-butil-litio (12,6 ml, 32 mmoles, 2,5 en hexanos), manteniendo la temperatura interna por debajo de -10°C. Después de 15 min se añade una solución de ciclohexil-(3-metoxi-bencilideno)-amina (3,259 g, 15,0 mmoles) en 5,0 ml de THF y se mantiene la solución en agitación a -15°C. Después de 1 h se enfría la solución a -78°C. Se añade yodoetano (11,9 ml, 150 mmoles) en una porción y se deja calentar la solución a T.A. durante 45 min, se vierte sobre NH₄Cl del 10% y se extrae con Et₂O. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose una imina en bruto en forma de aceite. Se recoge el aceite en 90 ml de THF y HCl (22 ml, 89 mmoles, 4,0 M) y se calienta a reflujo. Después de 2 se enfría la solución. Se añade H₂O y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan

con H₂O, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite en bruto. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 98/2 de hexano/acetato de etilo) proporciona el 2-etil-3-metoxi benzaldehído (1,543 g, 63%, 2 etapas) en forma de aceite transparente.

- 5 Etapa 3. 5-(2-etil-3-metoxi-bencil)-pirimidina-2,4-diamina
Con arreglo al procedimiento de las etapas 4-8 del ejemplo 3, el 2-etil-3-metoxi benzaldehído (1,025 g, 6,24 mmoles) proporciona la 5-(2-etil-3-metoxi-bencil)-pirimidina-2,4-diamina (0,154 g, 10 %, 2 etapas) en forma de sólido de color amarillo pálido; [MH]⁺ = 259.

- 10 Ejemplo 34:
5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-(2,2,2-trifluor-etil)-pirimidina-2,4-diamina
El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema M.



- 15 ESQUEMA M

Etapa 1. 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidina-4-ilamina

- 20 A 25 ml de una solución saturada de NH₃ en EtOH se les añade la 4-cloro-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfanil-pirimidina (0,580 g, 1,6 mmoles). Se calienta la solución a 85°C en un matraz reactor sellado. Después de 3 días se enfría la solución, se concentra con vacío y se suspende en CH₂Cl₂. Se filtra el precipitado y se concentran las aguas madres con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 7/3 de hexano/acetato de etilo) proporciona la 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfonil-pirimidina-4-ilamina (0,504 g, 92%) en forma de sólido blanco. Etapa 2. 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfonil-pirimidina-4-ilamina

- 25 A una solución de 4-cloro-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfonil-pirimidina (0,320 g, 0,9 mmoles) en 15 ml de THF y 15 ml de H₂O se le añade en porciones el Oxone (1,227 g, 2 mmoles). Después de 16 h se concentra la solución con vacío y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash proporciona la 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfonil-pirimidina-4-ilamina (0,333, 96%) en forma de sólido blanco.

Etapa 3. 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-(2,2,2-trifluor-etil)-pirimidina-2,4-diamina

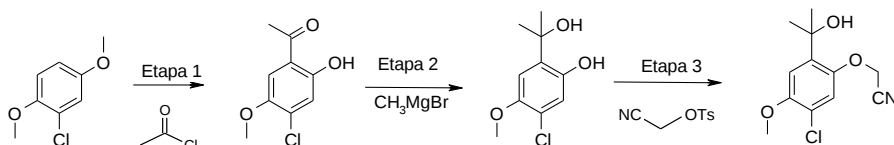
- 35 A una solución de 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfonil-pirimidina-4-ilamina (0,050 g, 0,1 mmoles) en 3 ml de éter de dimetilo del etilenglicol (DME) se le añaden 0,5 ml de 2,2,2-trifluoroetil-amina. Se calienta la mezcla en el microondas (130°C, 10 barr). Después de 22 h se concentra la mezcla con vacío. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa proporciona la sal TFA de la 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-(2,2,2-trifluor-etil)-pirimidina-2,4-diamina (0,010 g, 19%) en forma de sólido blanco; [MH]⁺ = 389.

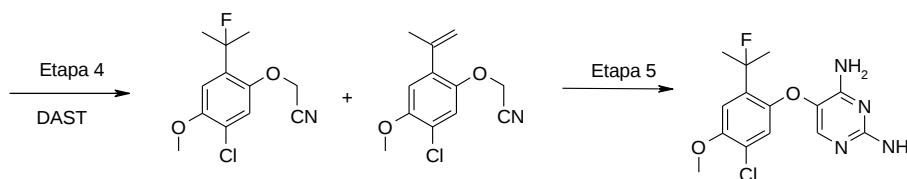
- 40 De modo similar, a partir de la 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-2-metilsulfonil-pirimidina-4-ilamina (0,100 g, 0,3 mmoles) pero empleando la 2-metoxietilamina se obtiene la 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-(2-metoxi-etil)-pirimidina-2,4-diamina (0,068 g, 63%) en forma de sólido blanco; [MH]⁺ = 365.

Ejemplo 35:

- 45 5-[5-cloro-2-(1-fluor-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema N.





ESQUEMA N

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

A una mezcla de AlCl_3 (8,89 g, 59 mmoles) en CH_2Cl_2 se le añade por goteo a -10°C el cloruro de acetilo (4,1 ml, 58 mmoles), manteniendo la temperatura interna por debajo de 0°C . Después de 20 min se disuelve el 2-cloro-1,4-dimetoxibenceno (10,0 g, 8,3 mmoles) en 8 ml de CH_2Cl_2 y se añade por goteo a la solución anterior, manteniendo la temperatura interna por debajo de 0°C . Después de 20 min se calienta la mezcla a T.A. durante 1 h y a continuación se calienta a reflujo. Después de 21 h se enfría la solución, se vierte sobre una mezcla de hielo y HCl concentrado y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se recrystalizan en $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$, obteniéndose la 1-(4-cloro-2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona (8,78 g, 85%) en forma de sólido.

Etapa 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 mmoles) en 90 ml de THF se le añade a 0°C el bromuro de metil-magnesio (37 ml, 112 mmoles, 3,0 M en Et_2O). Después de 2 h se interrumpe la reacción por adición de NH_4Cl del 10%. Se ajusta el pH de la mezcla a 1 con HCl 2M y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H_2O , se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido en bruto. La purificación mediante cromatografía flash proporciona el alcohol 5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (11,85 g, más del 100%), en forma de sólido amarillo.

Etapa 3. [5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina

A una mezcla de 5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (2,00 g, 9 mmoles) y K_2CO_3 (2,55 g, 19 mmoles) en 50 ml de DMF se le añade un reactivo tosilo (2,34 g, 11 mmoles). Se mantiene la mezcla en agitación a T.A. Después de 16 h se vierte la mezcla sobre 200 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido en bruto. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 7/3 de hexano/acetato de etilo) proporciona la [5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina (1,62 g, 69%) en forma de sólido blanco.

Etapa 4. 5-[5-cloro-2-(1-fluor-1-metil-etil)-metoxi-fenoxi]-acetonitrilo

A una solución de [5-cloro-2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina (1,432 g, 5,6 mmoles) en 50 ml de CH_2Cl_2 se le añade por goteo a -78°C el DAST (0,77 ml, 5,9 mmoles). Después de 1,5 se calienta la solución a T.A. y se interrumpe la reacción por adición de una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose una mezcla (9/1) inseparable de 5-[5-cloro-2-(1-fluor-1-metil-etil)-metoxi-fenoxi]-acetonitrilo (1,543 g) y (5-cloro-2-isopropenil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo en forma de aceite de color marrón pálido.

Etapa 5. 5-[5-cloro-2-(1-fluor-1-metil-etil)-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina

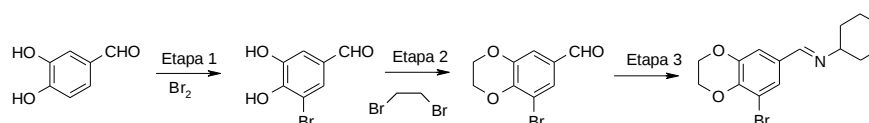
Del modo descrito en las etapas 6 y 7 del ejemplo 2 se convierte el 5-[5-cloro-2-(1-fluor-1-metil-etil)-metoxi-fenoxi]-acetonitrilo (1,447 g, 4,2 mmoles) en la 5-[5-cloro-2-(1-fluor-1-metil-etil)-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina (0,263 g, 10 % de tres etapas) en forma de sólido amarillo; p.f. = $220,1-220,6^\circ\text{C}$ (sal HCl); $[\text{MH}]^+ = 328$.

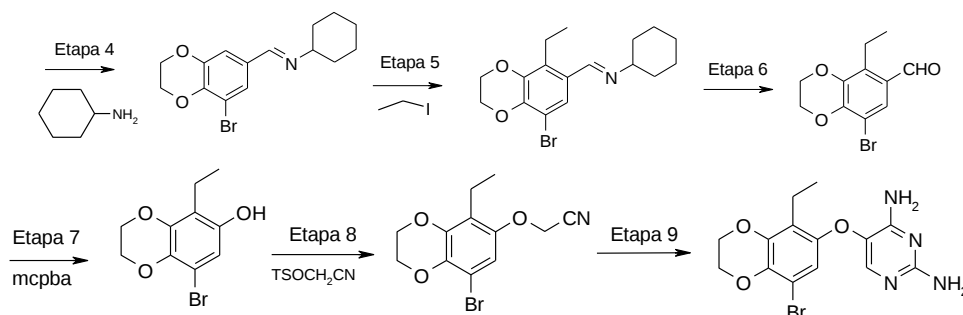
Con un método similar, pero partiendo del 3-fluor-1,4-dimetoxibenceno y realizando una hidrogenación con Pd/C en la etapa 4 en lugar de DAST, se obtiene la 5-(5-fluor-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,778 g, 42%); p.f. (sal HCl) = $239-241^\circ\text{C}$; $[\text{MH}]^+ = 293$.

Ejemplo 36:

5-(8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo)-pirimidina-2,4-diamina

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema O.





ESQUEMA O

5 Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

Etapa 1. 3-bromo-4,5-dihidroxi-benzaldehído

A una solución de 3,4-dihydroxi-benzaldehído (15,48 g, 112 mmoles) en 500 ml de AcOH se le añade por goteo bromo (6,1 ml, 118 mmoles) en 50 ml de AcOH durante 10 min. Después de 4 h se vierte la mezcla sobre H₂O fría. Se filtra el precipitado, se lava con H₂O fría y se seca con vacío, obteniéndose 3-bromo-4,5-dihidroxi-benzaldehído (11,64 g, 48%) en forma de un sólido gris.

Etapa 2. 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxaldehído

A una solución de 3-bromo-4,5-dihidroxi-benzaldehído (20,78 g, 95 mmoles) en 480 ml de DMF se le añade el K₂CO₃ (52,95 g, 383 mmoles) y después el 1,2-dibromoetano (8,7 ml, 101 mmoles). Se calienta la mezcla a 100°C. Después de 18 h se añade más 1,2-dibromoetano (1,0 ml). Después de 2 h se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el sólido en bruto por cromatografía flash (mezcla 9/1 de hexano/acetato de etilo), obteniéndose el 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxaldehído (15,82 g, 99 %) en forma de sólido blanco.

Etapa 3. (8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-ilmetileno)-ciclohexil-amina

Con arreglo al procedimiento del ejemplo 3 (etapa 1), a partir del 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxaldehído (15,63 g, 64 mmoles) y la ciclohexilamina (7,02 g, 71 mmoles) se obtiene la 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-ilmetileno)-ciclohexil-amina (24,2 g) en forma de aceite viscoso que se utiliza en la etapa siguiente sin purificación.

Etapa 4. 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxaldehído

Con arreglo al procedimiento de la etapa 2 del ejemplo 33, a partir de la 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-ilmetileno)-ciclohexil-amina (23,09 g, 71 mmoles) se obtiene el 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxaldehído (3,67 g, 24 %).

Etapa 5. 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol

Aplicando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (etapa 4) se convierte el 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carboxaldehído (3,674 g, 13,5 mmoles) en el 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol (3,182 g, 91%) en forma de sólido blanco.

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

Del modo descrito en la etapa 6 del ejemplo 21 se convierte el 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol (3,182 g, 12,3 mmoles) en el éter de cianometilo 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-acetonitrilo (2,30 g, 63%).

Etapa 7. 5-(8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina

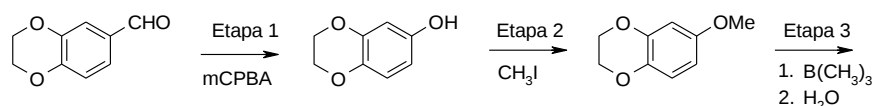
Aplicando el procedimiento de las etapas 6 y 7 del ejemplo 2 se convierte el 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-acetonitrilo (2,30 g, 8,7 mmoles) en la 5-(8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,951 g, 32%) en forma de sólido amarillo; p.f. = 291-293°C; [MH]⁺ = 368.

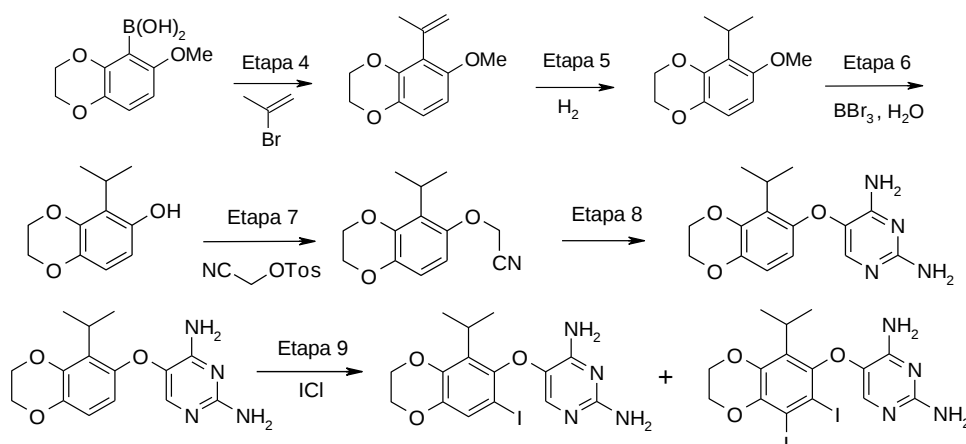
Ejemplo 37:

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

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

50 El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema P.





5 ESQUEMA P

Etapa 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 mmoles) en 500 ml de CH_2Cl_2 se le añade el ácido mCPBA (37,85 g, 219 mmoles). Se calienta la suspensión a 50°C . Después de 16 h se añade una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío y se recogen en MeOH y se les añaden 200 ml de NaOH 4 M. Después de 2 h se acidifica la mezcla con HCl 4M y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaHCO_3 , se lavan con salmuera, se concentran con vacío y se recogen en CH_2Cl_2 . Se filtra la solución para separar el precipitado. Se agita la solución resultante con una solución saturada NaHCO_3 durante 1 h, se separa, se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol (26,92 g, 94%).

Etapa 2. 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina

A una mezcla de K_2CO_3 (47,54 g, 344 mmoles) y Bu_4NI (1,256 g, 3,4 mmoles) en DMF se le añade el 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ol (26,2 g, 172 mmoles) y después el yodometano (16,1 ml, 258 mmoles). Después de 16 horas se filtra la mezcla. Se mezcla la solución con H_2O y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (95:5 hexano/acetato de etilo) proporciona el compuesto metilo, la 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (24,23 g, 85%) en forma de aceite transparente.

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

A una solución del éter de metilo X (10,0 g, 60 mmoles) en 50 ml de THF se le añade por goteo a -78°C el n-butil-litio (36 ml, 90 mmoles, 2,5 M en hexanos). Después de 1 h se calienta la solución a T.A. Después de 1 h se enfría la solución a -78°C y se le añade el borato de trimetilo (13,6 ml, 120 mmoles). Se calienta la solución a T.A. Después de 16 h se interrumpe la reacción por adición de agua y se acidifica la mezcla resultante con AcOH y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaHCO_3 , se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se somete el aceite resultante a una destilación azeotrópica con tolueno, obteniéndose el ácido 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il-borónico (13,72 g, 98%) en forma de aceite.

Etapa 4. 5-isopropenil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina

A una solución de 2-bromopropeno (5,4 ml, 59 mmoles) en 200 ml de DME se le añade el $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (3,116, 2,8 mmoles). Después de 30 min se añaden el ácido 6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il-borónico (13,320 g, 58,6 mmoles) y el K_2CO_3 (8,099 g, 58,6 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo. Después de 16 horas se enfría la mezcla, se filtra a través de un lecho de Celite y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en H_2O y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaHCO_3 , se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash proporciona el isopreno 5-isopropenil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (5,542 g, como mezcla inseparable 1/1 de producto/sm, en forma de aceite).

Etapa 5. 5-isopropil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina

A una solución de 5-isopropenil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (5,00 g, x mmoles) en 80 ml de MeOH se le añade Pd al 10 % sobre C (0,18 g). Se somete la mezcla a una presión de 50 psi de H_2 . Después de 16 horas se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite. Se concentra la solución con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 97/3 de hexano/acetato de etilo) proporciona el isopropilo 5-isopropil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (2,458 g, 21% del ácido borónico) en forma de aceite transparente.

Etapa 6. 5-isopropil-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina

A una solución de la 5-isopropil-6-metoxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (1,011 g, 4,9 mmoles) en 15 ml de CH_2Cl_2 se le añade a -78°C el BBr_3 (7,3 ml, 7,3 mmoles). Se deja calentar la solución a T.A. Después de 16 horas se enfría la solución a -78°C , se interrumpe la reacción con H_2O , se calienta a T.A. y se extrae con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 7/3 de hexano/acetato de etilo) proporciona la 5-isopropil-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (0,622 g, 63%) en forma de aceite amarillo pálido.

Etapas 7. 5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)acetonitrilo

Del modo descrito en el ejemplo 2 (etapa 5) se convierte la 5-isopropil-6-hidroxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina (0,622 g, 3,2 mmoles) en el 5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)acetonitrilo (0,544 g, 72%) en forma de aceite transparente.

Etapas 8. 5-(5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina

Del modo descrito en la etapa 6 del ejemplo 21 se convierte el 5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)acetonitrilo (0,544 g, 2,3 mmoles) en la 5-(5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,560 g, 86%) en forma de espuma amarilla.

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

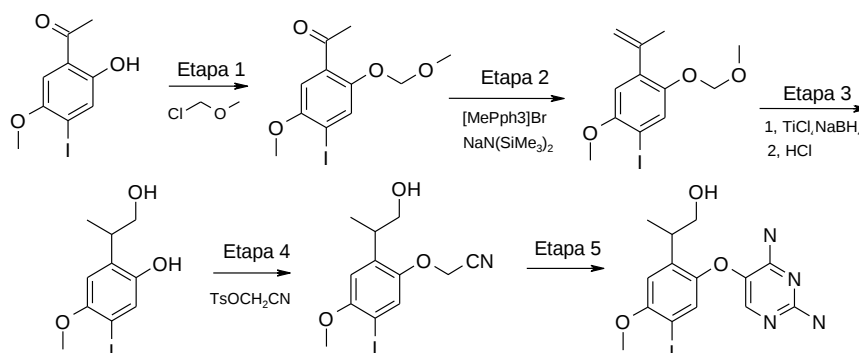
A una solución de 5-(5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina (250 mg, 0,83 mmoles) en ácido acético (2 ml) se le añade el ICl (0,670 g, 4,13 mmoles) en 3 ml de AcOH y 2 ml de H_2O . Después de 20 h se neutraliza la mezcla reaccionante con Na_2CO_3 y se extrae con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con NaHSO_3 del 10 %, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 97/3 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) proporciona la 5-(7,8-diyodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,049 g, 10%) en forma de sólido amarillo ($[\text{MH}]^+ = 555$) y la 5-(7-yodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,050 g, 14%) en forma de espuma; $[\text{MH}]^+ = 429$.

Ejemplo 38:

2-[2-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-yodo-5-metoxi-fenil]-propan-1-ol

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema Q.



ESQUEMA Q

Etapas 1. 1-(2-hidroxi-4-yodo-5-metoxi-fenil)-etanona

A una suspensión de hidruro sódico (0,044 g, 1,1 mmoles, al 60% en aceite mineral) en 0,5 ml de DMF se le añade 5-yodo-2-acetilo-4-metoxifenol sódico (0,292 g, 1 mmol, obtenido del modo descrito en el ejemplo 35) en forma de solución en 1,5 ml de DMF. Después de 10 minutos se añade el clorometoxi-metano (0,079 g, 1,0 mmoles). Después de 30 minutos se extrae la mezcla con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 88/12 de hexano/acetato de etilo) proporciona la 1-(2-hidroxi-4-yodo-5-metoxi-fenil)-etanona (0,314 g, 85%) en forma de sólido amarillo; $[\text{MH}]^+ = 337$.

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

A una suspensión de bromuro de metil-trifenilfosfonio (0,457 g, 1,3 mmoles) en 8 ml de THF se le añade la hexametilidisilazida sódica (1,3 ml, 1,29 mmoles, 1,0 M en THF). Después de 1,5 h se añade por goteo la 1-(2-hidroxi-4-yodo-5-metoxi-fenil)-etanona (0,288 g, 0,9 mmoles) en forma de solución en 8 ml de THF. Después de 20 h se filtra la mezcla a través de un lecho de Celite y se extrae con CH_2Cl_2 . Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. La purificación mediante cromatografía flash (mezcla 95/5 de hexano/acetato de etilo) proporciona el 1-yodo-4-isoprenil-2-metoxi-5-metoximetoxi-benceno (0,224 g, 78%) en forma de líquido incoloro; $[\text{MH}]^+ = 335$.

Etapa 3. 2-(2-hidroxi-1-metil-etil)-5-yodo-4-metoxi-fenol

A una mezcla de NaBH₄ (0,051 g, 1,3 mmoles) en 4 ml de DME se le añade el TiCl₄ (0,67 ml, 0,67 mmoles, 1,0 M en CH₂Cl₂). Después de 1 h se añade el 2-metil-1-yodo-4-isoprenil-2-metoxi-5-metoximetoxi-benceno (0,224 g, 0,7 mmoles) en 4 ml de DME. Después de 20 h se interrumpe la reacción con H₂O y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite. A una solución de este aceite en 3 ml de isopropanol se le añaden 3 ml de HCl 6M. Después de 3 h se neutraliza la mezcla con una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite. La purificación por CCF preparativa (mezcla 70/30 de hexano/acetato de etilo) proporciona el 2-(2-hidroxi-1-metil-etil)-5-yodo-4-metoxi-fenol (0,080 g, 30%) en forma de aceite transparente; [MH]⁺ = 309.

Etapa 4. [2-(2-hidroxi-metil-etil)-5-yodo-4-metoxi-fenoxi]-acetonitrilo

Del modo descrito en la etapa 6 del ejemplo 21 se convierte el 2-(2-hidroxi-1-metil-etil)-5-yodo-4-metoxi-fenol (0,080 g, 0,3 mmoles) en el [2-(2-hidroxi-metil-etil)-5-yodo-4-metoxi-fenoxi]-acetonitrilo (0,076 g, 84%) en forma de sólido blanco; [MH]⁺ = 348.

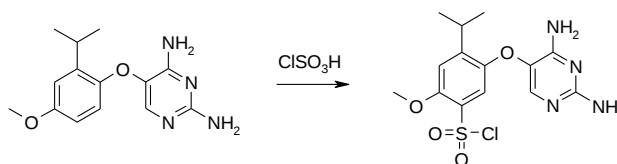
Etapa 5. 2-[2-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-yodo-5-metoxi-fenil]-propan-1-ol

Aplicando el procedimiento de la etapa 7 del ejemplo 21 se convierte el [2-(2-hidroxi-metil-etil)-5-yodo-4-metoxi-fenoxi]-acetonitrilo (0,488 g, 1,4 mmoles) en el 2-[2-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-yodo-5-metoxi-fenil]-propan-1-ol (0,459 g, 79%) en forma de sólido blanco; p.f. (sal HCl) = 290,1-292,2°C; [MH]⁺ = 417.

Ejemplo 39:

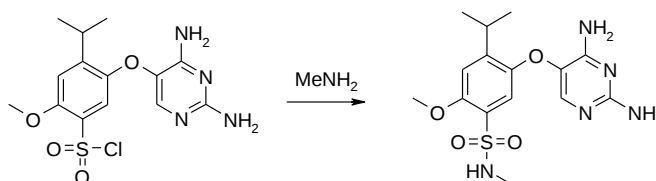
5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-benzenometilsulfonamida
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Etapa 1. cloruro de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonilo



Se mantiene en agitación durante 20 min una mezcla de pirimidina (0,400 g, 1,5 mmoles) en 2 ml de ácido cloro-sulfónico. Se vierte la mezcla sobre hielo. Se filtra el precipitado, se lava con H₂O fría y se seca con vacío, obteniéndose el cloruro de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonilo (0,515 g, 95%) en forma de sólido blanco; [MH]⁺ = 373.

Etapa 2. 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-benzenometilsulfonamida



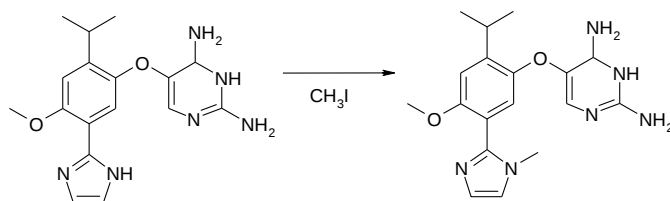
En un tubo cerrado con tapón de rosca se introducen 10 ml de metil-amina y se le añade a -78°C el cloruro de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonilo (0,300 g, 0,8 mmoles). Se deja calentar la mezcla a T.A. Después de 20 horas se concentra la mezcla por evaporación, se lava con H₂O y se seca con vacío, obteniéndose la 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-benzenometilsulfonamida (0,170 g, 57%) en forma de sólido blanco; p.f. (sal HCl) = 252,3—252,9°C; [MH]⁺ = 367.

De modo similar, sustituyendo la metilamina por etilamina, se obtiene la 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-etil-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonamida (0,186 g, 61%) en forma de sólido blanco; p.f. (sal HCl) = 260-265°C; [MH]⁺ = 382.

Ejemplo 40:

5-[2-isopropil-4-metoxi-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-3,4-dihidro-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

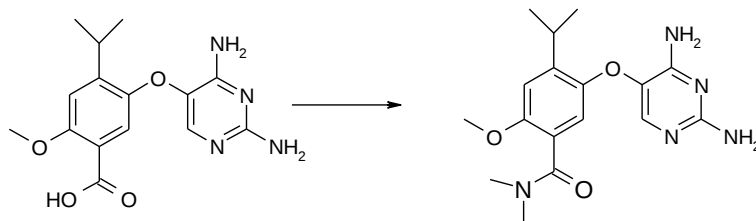


A una solución de 5-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-3,4-dihidro-pirimidina-2,4-diamina (0,044 g, 0,129 mmoles) y yodometano (9 μ l, 0,145 mmoles) en acetona (5 ml) se le añade KOH (0,055 g, 0,98 mmoles), se calienta la mezcla a 30°C durante 20 min, se filtra la mezcla a través de Celite, se lava con CH_2Cl_2 , se reúnen las soluciones orgánicas y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en dos placas de gel de sílice de CCF preparativa, eluyendo cuatro veces con MeOH al 5 % en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{OH}$, de este modo se obtiene la 5-[2-isopropil-4-metoxi-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenoxi]-3,4-dihidro-pirimidina-2,4-diamina (0,024 g, 52%). Espectro de masas: M+H: 355.

Ejemplo 41:

5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones



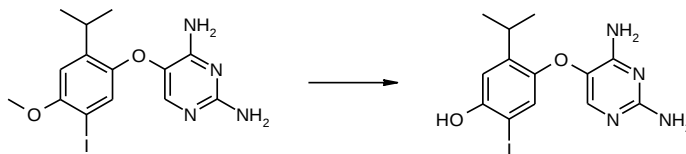
A una suspensión de ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzoico (180 mg, 0,57 mmoles, del ejemplo 17) en diclorometano anhidro (5,6 ml) se le añade TFA (0,08 ml, 1,14 mmoles) y después cloruro de tionilo (0,36 ml, 5,65 mmoles). Después de 1 hora se concentra la mezcla reaccionante. Al residuo se le añade diclorometano anhidro (4,5 ml) y dimetilamina (2,84 ml de a solución 2M en THF, 5,65 mmoles). Después de 2 horas de agitación a T.A. se filtra la mezcla reaccionante y se concentra. La purificación por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla de 95/5/0,1 a 93/7/0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido amónico proporciona 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida (40 mg, 20%) en forma de sólido de color amarillo pálido, EM (M+H) = 346.

De modo similar, utilizando la metilamina en lugar de la dimetilamina, se obtiene la 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-benzamida (23 mg, 15%) en forma de sólido de color amarillo pálido, EM (M+H) = 332.

Ejemplo 42:

4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

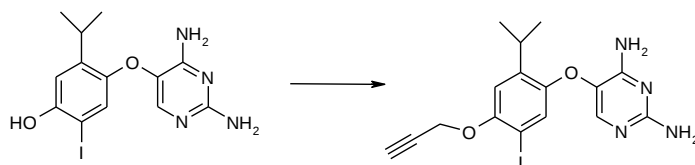


A una suspensión fría de 1 (0,21 g, 0,52 mmoles) en diclorometano (15 ml) se le añade a 0°C el BBr_3 (0,26 g, 1,05 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 16 h, se interrumpe la reacción con agua y se basicifica la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO_3 . Se recoge el sólido insoluble por filtración. Se lava el líquido filtrado con agua, se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se concentra con vacío. Se reúnen los residuos y se somete el sólido a cromatografía flash a través de gel de sílice (metanol del 3 al 5% en diclorometano con un 0,1% de NH_4OH), obteniéndose el producto deseado (0,174 g, 86%); M+1 387.

Ejemplo 43:

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

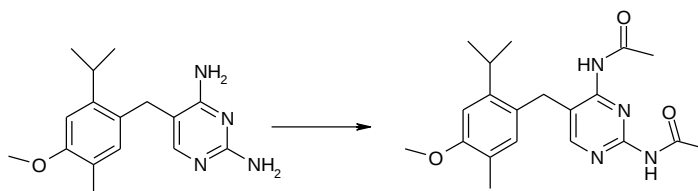
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.



Se disuelve el 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol (200 mg, 0,43 mmoles) en N,N-dimetil-formamida anhidra (2 ml), se le añade carbonato potásico anhidro (414 mg, 3,00 mmoles) y cloruro de propargilo (0,03 ml, 0,43 mmoles). Después de agitar a T.A. durante una noche se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano, agua y salmuera. Se seca la fase diclorometano empleando sulfato magnésico anhidro, se concentra y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5/0,1 de diclorometano/ metanol/hidróxido amónico, de este modo se obtiene la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-prop-2-iniloxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina en forma de sólido blanco (131 mg, 71%), EM (M+H) = 425.

Ejemplo 44:

N-[2-acetilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidin-4-il]-acetamida

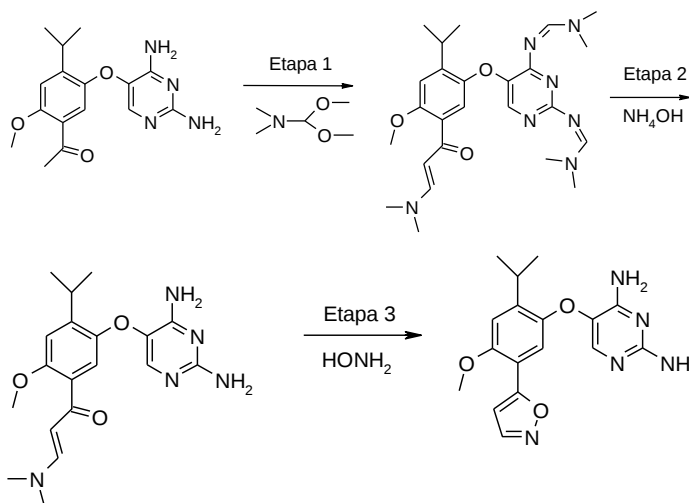


Se disuelve la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidina-2,4-diamina (30 mg, 0,10 mmoles) en piridina anhidra (1 ml) y se le añade cloruro de acetilo (0,04 ml, 0,44 mmoles). Después de agitar 30 minutos a T.A. se concentra la mezcla reaccionante. Se disuelve el residuo en diclorometano y se lava con agua. La purificación de la fase diclorometano concentrada empleando placas de CCF preparativa (mezcla 95/5 de diclorometano/metanol) proporciona la N-[2-acetilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidin-4-il]-acetamida (7 mg, 18%), EM (M+H) = 371.

Ejemplo 45:

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

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema Q.



ESQUEMA Q

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

Etapa 1. N'-[5-[5-(3-dimetilamino-acrilil)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-4-(dimetilamino-metilenoamino)-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-formamida

Se disuelve la 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona (100 mg, 0,32 mmoles, del ejemplo 16) en N,N-dimetilformamida anhidra (0,6 ml), se le añade el dimetil-acetal de la N,N-dimetilformamida (0,17 ml, 1,26 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 114°C durante una noche. La concentración de la mezcla

reaccionante proporciona la N'-[5-[5-(3-dimetilamino-acrilóil)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-4-(dimetilamino-metilenoamino)-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-formamidina.

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

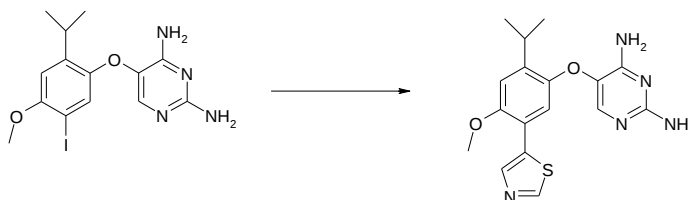
Se disuelve la N'-[5-[5-(3-dimetilamino-acrilóil)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-4-(dimetilamino-metilenoamino)-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-formamidina de la etapa 1 en metanol (1 ml) e hidróxido amónico (1 ml). Después de agitar 5 días a T.A. se concentra la mezcla reaccionante y se purifica con placas de CCF preparatoria (mezcla 92/8/0,5 de diclorometano/metanol/hidróxido amónico), obteniéndose la 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-dimetilamino-propenona (34 mg, 29%) en forma de sólido blanco.

Etapa 3. 5-(2-isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Se disuelve la 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-dimetilamino-propenona (30 mg, 0,08 mmoles) en una mezcla de metanol (1,5 ml) y agua (0,4 ml) y se le añade el clorhidrato de hidroxilamina (14 mg, 0,20 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante 1 hora. La purificación con placas de CCF preparativa (mezcla 92/8/0,5 de diclorometano/metanol/hidróxido amónico) proporciona la 5-(2-isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (8 mg, 29%) en forma de sólido blanco, EM (M+H) = 342.

Ejemplo 46:

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



Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

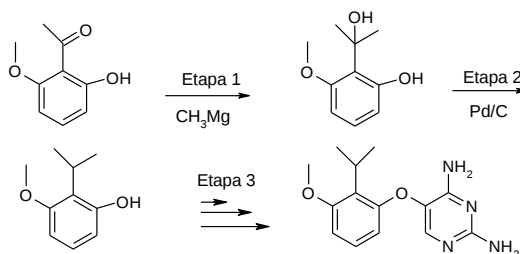
Se disuelve la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (600 mg, 1,5 mmoles, del ejemplo 14, etapa 1) en N,N-dimetilacetamida (4,8 ml) y se le añade acetato potásico (221 mg, 2,24 mmoles), tiazol (0,53 ml, 7,5 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (70 mg, 0,06 mmoles). Después se calienta a 115°C durante una noche. Se extrae la mezcla reaccionante enfriada con diclorometano (100 ml) y agua (2 x 100 ml). Se seca la fase diclorometano con sulfato sódico anhidro, se concentra y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5/0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido amónico, de este modo se obtiene la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-5-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (49 mg, 9%) en forma de sólido de color amarillo pálido, EM (M+H) = 358.

Ejemplo 47:

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

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema R.



ESQUEMA R

Etapa 1. 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metoxi-fenol

A una solución de bromuro de metil-magnesio (24 ml de una solución 3M en éter de dietilo, 72,2 mmoles) en THF anhidro (20 ml) se le añade a 0°C una solución de 2'-hidroxi-6'-metoxiacetofenona (4 g, 24,1 mmoles) en THF anhidro (40 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 11°C durante la adición. Después de agitar durante 1,5 horas a T.A. se añade lentamente una solución de cloruro amónico del 10 % (30 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 22°C mediante el uso de un baño de hielo. Se añade agua (300 ml) lentamente y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases de acetato de etilo, se lavan con agua, salmuera,

se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran, obteniéndose el 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metoxi-fenol (4,52 g) en forma de sólido de color amarillo pálido.

Etapa 2. 2-isopropil-3-metoxi-fenol

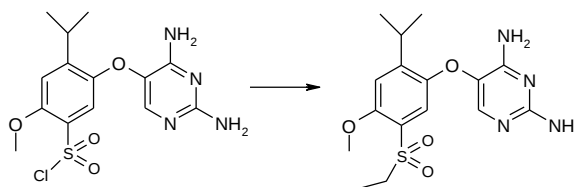
- 5 A una solución de 1 (material de la anterior etapa 1) en ácido acético (50 ml) se le añade paladio al 10 % sobre carbón (500 mg), agua (6 ml) y formiato amónico (7,82 g, 124 mmoles). Después de mantener la mezcla reaccionante en reflujo durante 1 hora, se enfría y se filtra a través de Celite. Se lava el lecho de Celite con acetato de etilo (500 ml). Se añade agua (300 ml) al líquido filtrado y se basifica la mezcla (pH = 8) con bicarbonato sódico sólido. Se recoge la fase acetato de etilo y se lava con agua, salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el 2-isopropil-3-metoxi-fenol (3,68 g, 92%) en forma de sólido de color amarillo pálido.

Etapa 3.

- Empleando el 2-isopropil-3-metoxi-fenol de la anterior etapa 3 y con arreglo al procedimiento de las etapas 5-7 del ejemplo 2 se obtiene la 5-(2-isopropil-3-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina; EM (M+H) = 275.
- 15 De modo similar se obtiene la 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina; EM (M+H) = 275.

Ejemplo 48:

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



- 20 Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

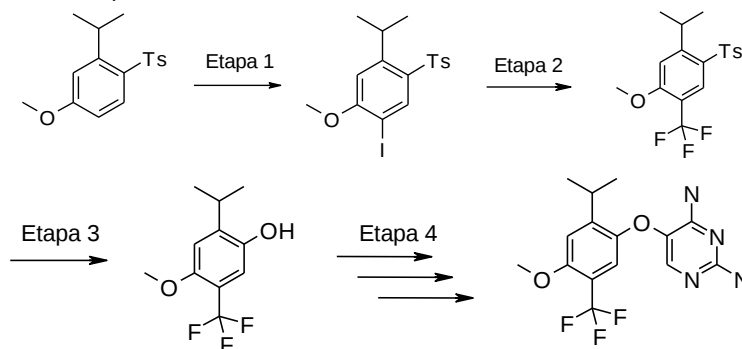
- A una solución de sulfito sódico (541 mg, 4,29 mmoles) en agua (20 ml) se le añade el cloruro de 5-(2,4-diaminopirimidin-5-ilo)-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulfonilo (400 mg, 1,07 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 1 hora. Se añaden el bicarbonato sódico (361 mg, 4,29 mmoles, disuelto en 5 ml de agua), el dioxano (20 ml) y el yoduro de etilo (0,10 ml, 1,29 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 horas. Se concentra la mezcla reaccionante, se extrae con diclorometano (150 ml) y agua (20 ml). Se seca la fase diclorometano con sulfato sódico anhidro, se concentra y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 95/5/0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido amónico, de este modo se obtiene la 5-(5-etanosulfonil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (77 mg, 20%) en forma de sólido blanco, EM (M+H) = 367.

Ejemplo 49:

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

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema S.

- 35 Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones



ESQUEMA S

- 40 Etapa 1. 1-yodo-4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-benceno
- A una solución de 2-isopropil-4-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-benceno (10 g, 31,25 mmoles) en HOAc (10 ml) se le añade una solución de ICl (9,6 g, 59,26 mmoles) en HOAc (10 ml) y H₂O (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 16 h y se basifica con una solución saturada de NaHCO₃. Se extrae la solución acuosa con EtOAc, después se lava con agua, salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 1-yodo-4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-benceno (12,35 g, 89%).

Etapa 2. 1-isopropil-5-metoxi-2-(tolueno-4-sulfonyl)-4-trifluormetil-benceno

A una mezcla caliente (temperatura del baño de aceite = 120°C) de 1-yodo-4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-benceno (0,5 g, 1,12 mmoles), CuI, KF en DMF anhidra (10 ml) se le añade yoduro de trifluorometilo (0,64 g, 4,48 mmoles) en porciones durante 30 min. Se calienta la mezcla reaccionante durante 4 h y se vierte sobre H₂O (100 ml). Se recoge el sólido insoluble por filtración, se tritura con cloruro de metileno, se filtra y se concentra, obteniéndose el 1-isopropil-5-metoxi-2-(tolueno-4-sulfonyl)-4-trifluormetil-benceno (0,45 g, 100%) en forma de sólido.

Etapa 3. 2-isopropil-4-metoxi-5-trifluormetil-fenol

Se calienta a 90°C durante 2 h una solución de 1-isopropil-5-metoxi-2-(tolueno-4-sulfonyl)-4-trifluormetil-benceno (0,40 g, 1,03 mmoles) y NaOH (0,5 g, 12,5 mmoles) en MeOH (5 ml) y H₂O (5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se acidifica con HCl 3N y se extrae con cloruro de metileno. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el 2-isopropil-4-metoxi-5-trifluormetil-fenol deseado (0,194 g, 81%) en forma de aceite.

Etapa 4. 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trifluormetil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

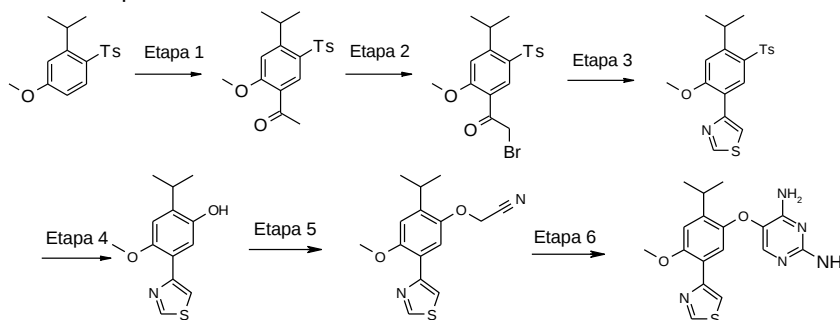
Con arreglo al procedimiento del ejemplo 2, etapas 5-7 se convierte el 2-isopropil-4-metoxi-5-trifluormetil-fenol en la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trifluormetil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina; M+H = 343.

Ejemplo 50:

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

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema T.

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones



ESQUEMA T

Etapa 1. 1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona

A una solución transparente de 2-isopropil-4-metoxi-1-(tolueno-4-sulfonyl)-benceno (5,3 g, 16,56 mmoles) en DCE (50 ml) se le añade a T.A. cloruro de acetilo (2,0 g, 24,84 mmoles) y AlCl₃ (3,3 g, 24,84 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 16 h y se interrumpe la reacción con H₂O (10 ml). Diez minutos después de tal interrupción se extrae la solución acuosa con CH₂Cl₂. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con H₂O, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La cromatografía flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0 al 30% en hex) proporciona la 1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona (4,7 g, 79%) en forma de sólido blanco.

Etapa 2. 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona

A una mezcla caliente de CuBr₂ (0,25 g, 1,10 mmoles) en EtOAc (1 ml) se le añade una solución de 1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona (0,2 g, 0,55 mmoles) en CH₃Cl (1 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante 16 h, se filtra y se concentra, obteniéndose la 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona (0,23 g, 95%) en forma de aceite.

Etapa 3. 4-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-tiazol

A una solución de 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona (0,23 g, 0,51 mmoles) en dioxano anhidro (5 ml) se le añade el Na₂CO₃ (1,1 g, 10,12 mmoles) y la tioamida (5 ml, 0,31 g, 5,06 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante 3 h y se reparte entre H₂O y cloruro de metileno. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La cromatografía flash a través de gel de sílice (EtOAc al 30% en hex) proporciona el 4-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-tiazol (0,19 g, 95%) en forma de aceite.

Etapa 4. 2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenol

Se mantiene en reflujo una mezcla de 4-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-tiazol (1,0 g, 2,27 mmoles) y K₂CO₃ (1,6 g, 11,34 mmoles) en MeOH anhidro (10 ml) durante 8 h. Se elimina el disolvente con vacío y se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el 2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenol.

Etapa 5. (2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-acetonitrilo

Se calientan a 60°C durante 3 h el 2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenol de la etapa 4 en bruto y el bromoacetonitrilo (0,33 g, 2,72 mmoles) junto con el K₂CO₃ (0,94 g, 6,81 mmoles) en acetonitrilo anhidro (30 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y agua. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La cromatografía flash a través de gel de sílice (EtOAc del 10 al 20% en hexanos) proporciona el (2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-acetonitrilo (0,47 g, 72%) en forma de aceite.

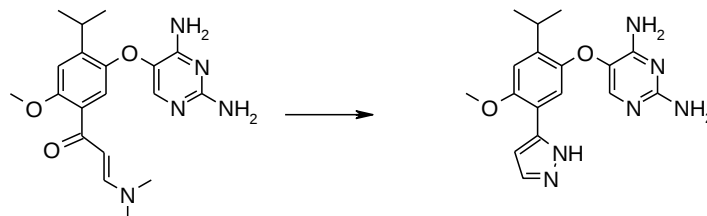
Etapa 6. 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Se calienta a 100°C durante 2 h una mezcla de (2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-acetonitrilo (0,27 g, 0,94 mmoles) y el reactivo de Brederick (0,35 g, 2,01 mmoles). Se elimina el exceso del reactivo de Brederick a presión reducida. Se disuelve el residuo en EtOH anhidro (10 ml) y se añade anilina HCl (0,38 g, 2,93 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 18 h y se reparte entre EtOAc y agua. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. Se añaden el carbonato de guanidina (0,27 g, 1,49 mmoles) y la NMP (10 ml) y se calienta a 120°C durante 10 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La cromatografía flash a través de gel de sílice (MeOH al 3% en cloruro de metileno con un 0,1% de NH₄OH) proporciona la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,15 g, 68%) en forma de sólido. M+H 358.

Ejemplo 51:

5-[5-(N'-alilideno-hidrazinometil)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones



A una solución de 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-dimetilamino-propenona (0,25 g, 0,67 mmoles) en EtOH (6 ml) se le añade hidrazina hidratada (0,076 g, 1,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 16 h y se concentra. La recristalización del residuo en bruto en EtOH/EtOAc proporciona la 5-[5-(N'-alilideno-hidrazinometil)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina (0,228 g, 100%); M+H 341.

Ejemplo 52:

2-[4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]-etanol

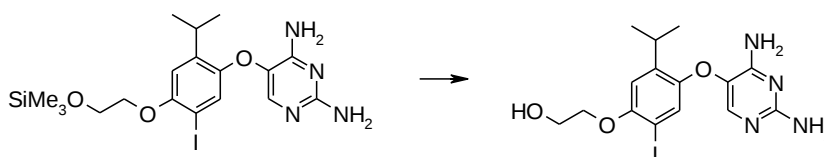
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Etapa 1. 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2-trimetilsilanilo-etoxi)-fenoxy]-pirimidina-2,4-diamina



Se calienta a 50°C durante 16 h una mezcla de 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol (0,3 g, 0,78 mmoles), (2-bromoetoxi)-tert-butil-dimetil-silano (0,28 g, 1,17 mmoles) y K₂CO₃ (0,22 g, 1,56 mmoles) en DMF anhidra (5 ml). Se elimina el disolvente con vacío. Se reparte el residuo entre cloruro de metileno y agua. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La cromatografía flash a través de gel de sílice (MeOH al 3% en cloruro de metileno con un 0,1% de NH₄OH) proporciona la 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2-trimetilsilanilo-etoxi)-fenoxy]-pirimidina-2,4-diamina (0,38 g, 90%) en forma de sólido.

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



Se calienta a 65°C durante 16 h la 5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2-trimetilsilanilo-etoxi)-fenoxy]-pirimidina-2,4-diamina (0,38 g, 0,69 mmoles) disuelta en una mezcla de HOAc/THF/H₂O en proporción 3/1/1,95 ml). Se ajusta el pH de la

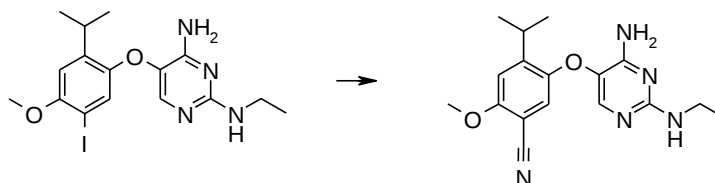
mezcla reaccionante a 9 y se extrae con cloruro de metileno. Se reúnen los extractos, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. La cromatografía flash a través de gel de sílice (MeOH al 5% en cloruro de metileno con un 0,1% de NH_4OH) proporciona el 2-[4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenoxi]-etanol (0,25 g, 86%) en forma de sólido blanco; $\text{M}+\text{H}$ 431.

Ejemplo 53:

5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida

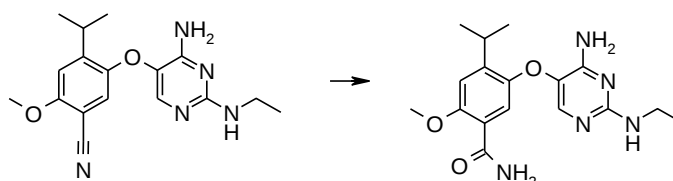
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

Etapla 1. 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo



A una solución de N^2 -etil-5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (1,65 g, 4,12 mmoles) en DMF anhidra (10 ml) se le añade el CuCN y se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (200 ml) y se recoge la porción insoluble por filtración. Se tritura el sólido con una solución de MeOH al 10% en cloruro de metileno y un 0,1% de NH_4OH (100 ml) y se filtra de nuevo. Se concentra el líquido filtrado y se somete a cromatografía flash a través de gel de sílice (MeOH al 3% en cloruro de metileno con un 0,1% de NH_4OH), obteniéndose el 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (0,87 g, 71%) en forma de sólido blanco.

Etapla 2. 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida

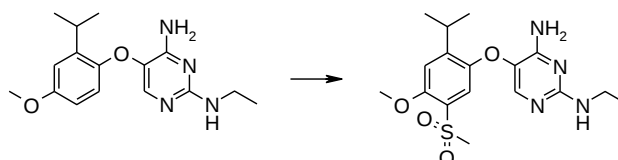


A una solución de 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (0,3 g, 0,92 mmoles) en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (mezcla 1/1, 10 ml) se le añade una solución de NaOH (0,37 g, 9,17 mmoles) en H_2O (1 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 24 h y se neutraliza con HCl 3N. Se elimina el etanol con vacío y se extrae la solución acuosa restante con cloruro de metileno. Se reúnen los extractos, se lavan con agua, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. La cromatografía flash a través de gel de sílice gel (EtOAc del 3 al 8% en hexanos) proporciona la 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida (0,086 g, 27%) en forma de sólido blanco; $\text{M}+\text{H} = 346$.

Ejemplo 54:

N^2 -etil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

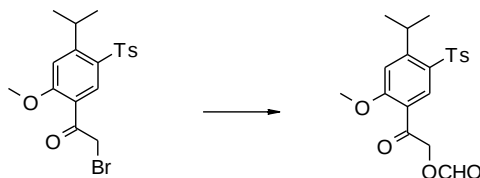


Se calienta a 70°C durante dos horas una mezcla de N^2 -etil-5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,30 g, 0,99 mmoles), anhídrido metanosulfónico (1,0 g, 5,96 mmoles) y ácido trifluorometanosulfónico (0,37 g, 2,48 mmoles). Se vierte la mezcla reaccionante caliente sobre agua-hielo y se basifica con una solución saturada de NaHCO_3 . A continuación se extrae la solución acuosa con cloruro de metileno. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con H_2O , se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. La cromatografía flash a través de gel de sílice (MeOH al 1% en cloruro de metileno con un 1% de NH_4OH) proporciona la N^2 -etil-5-(2-isopropil-5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (87 mg, 23%) en forma de sólido; $\text{M}+\text{H} = 381$.

Ejemplo 55:

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

Etapa 1. 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona

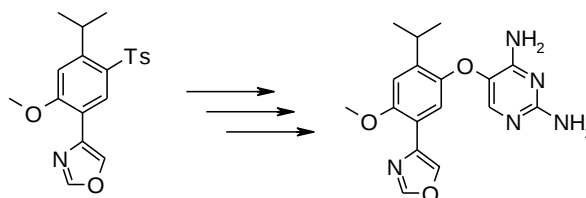


Se agita a T.A. durante 16 horas una mezcla de 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona (0,2 g, 0,45 mmoles) y formiato sódico (0,040 g, 0,60 mmoles) en DMF anhidra (3 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre H₂O y se extrae con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose la 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona.

Etapa 2. 4-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-oxazol

Se calienta a 100°C durante 2 h una solución de la 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona en bruto del apartado anterior y acetato amónico (0,17 g, 2,25 mmoles) en HOAc (5 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre cloruro de metileno y una solución saturada de NaHCO₃. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La cromatografía flash a través de gel de sílice (EtOAc del 30 al 50% en hex) proporciona el 4-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-oxazol (25 mg, 14%) en forma de sólido blanco.

Etapa 3. 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-oxazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina



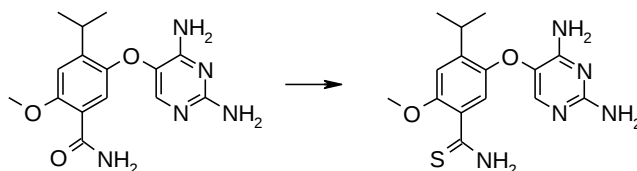
Aplicando el procedimiento de las etapas 4-6 del ejemplo 49 se convierte el 4-[4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-oxazol en la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-oxazol-4-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina; M+H = 342.

Ejemplo 56:

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

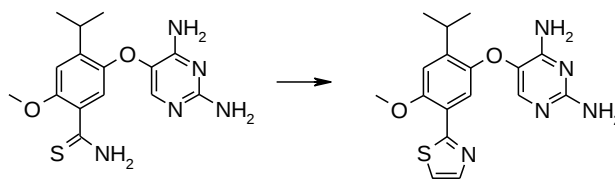
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

Etapa 1. 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-tiobenzamida



Se agita a T.A. durante 16 h una mezcla de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida (0,25 g, 0,79 mmoles), obtenida con arreglo al procedimiento del ejemplo 52) y el reactivo de Lawesson (0,96 g, 2,37 mmoles) en THF anhidro (20 ml) y se concentra con vacío. La cromatografía flash a través de gel de sílice (CH₃OH al 5 % en cloruro de metileno con un 1% de NH₄OH) proporciona la 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-tiobenzamida (0,201 g, 76%) en forma de sólido amarillo.

Etapa 2. 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-2-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

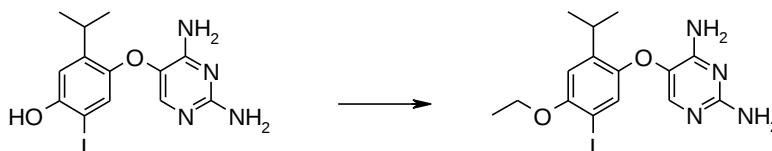


A una solución de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-tiobenzamida (0,23 g, 0,69 mmoles) en HOAc (5 ml) se le añade el dietilacetal del bromoacetaldehído (0,18 g, 0,9 mmoles) y el TsOH (5 mg) como catalizador. Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C durante 16 h y se basicifica con una solución saturada de NaHCO₃. Se extrae la solución acuosa con cloruro de metileno. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran. La cromatografía flash a través de gel de sílice (MeOH al 5 % en cloruro de metileno con un 1% de NH₄OH) proporciona la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-tiazol-2-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,070 g, 28%) en forma de sólido amarillo; M+H = 358

Ejemplo 57:

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

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.



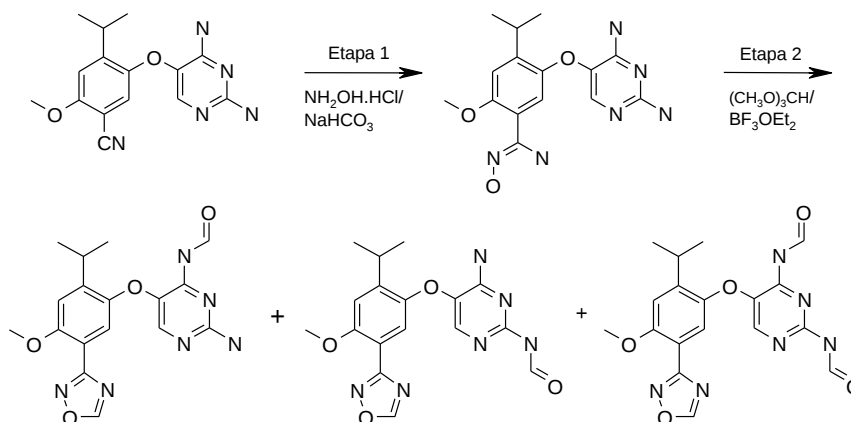
A una solución de 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol (0,2 g, 0,52 mmoles) en DMF anhidra (2 ml) se le añade en porciones el EtBr (57 mg, 0,52 mmoles). Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y H₂O. Se seca el extracto orgánico con Na₂SO₄, se filtra y se concentra. La cromatografía flash a través de gel de sílice (MeOH al 3 % en cloruro de metileno con un 1% de NH₄OH) proporciona la 5-(4-etoxi-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,17 g, 28%) en forma de sólido amarillo. M+H = 415.

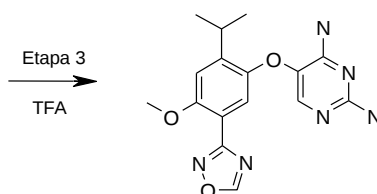
Ejemplo 58:

5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema U.





ESQUEMA U

El 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo utilizado en la etapa 1 de este ejemplo se obtiene por el método descrito en el esquema 1.

Etapa 1: 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-hidroxi-4-isopropil-2-metoxi-benzamidina

La benzamidación llevada a cabo en esta etapa se realiza con arreglo al procedimiento descrito por Meyer y col., Synthesis 6:899-905 (2003). A una mezcla agitada del clorhidrato de hidroxilamina (0,099 g, 1,43 mmoles) e hidrogenocarbonato sódico (0,119 g, 1,42 mmoles) en etanol (1,4 ml) y agua (0,3 ml) se le añade el 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (0,385 g, 1,29 mmoles) y se mantiene la mezcla en reflujo durante 5 horas. Se añade una segunda porción de clorhidrato de hidroxilamina (0,049 g, 0,71 mmoles) e hidrogenocarbonato sódico (0,060 g, 0,71 mmoles). Después de otras 2 horas se enfría la mezcla, se concentra con vacío, a continuación se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera y después se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose la 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-hidroxi-4-isopropil-2-metoxi-benzamidina (355 mg) en forma de espuma amarilla. Este material se utiliza directamente sin más purificación.

Etapa 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

La formilación efectuada en esta etapa se ajusta al procedimiento descrito por Kitamura y col., Chem. Pharm. Bull. 49:268-277 (2001). A saber, a una suspensión de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-hidroxi-4-isopropil-2-metoxi-benzamidina (0,350 g, 1,05 mmoles) en ortoformiato de trimetilo (1,12 g, 10,5 mmoles) a T.A. y en atmósfera de nitrógeno se le añade el dietileterato de trifluoruro de boro (1 gota) y después se mantiene la mezcla en reflujo durante 1,5 horas. Se enfría la mezcla resultante, se diluye con diclorometano (60 ml), después se lava con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y a continuación se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 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]-forma-mida en forma de sólido amarillo (260 mg). Este material se utiliza directamente sin más purificación.

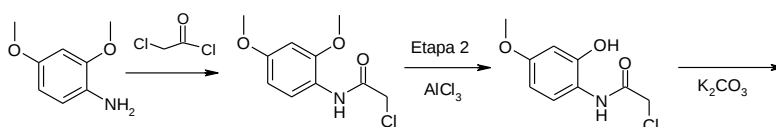
Etapa 3: 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

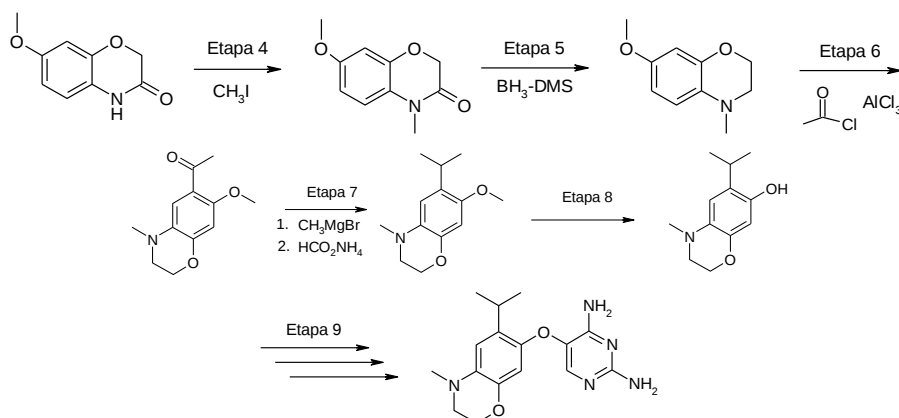
Se mantiene en ebullición a reflujo durante 24 h una mezcla de N-[2-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-4-il]formamida, N-[4-amino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2-il]formamida y N-[4-formilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidin-2-il]-formamida (0,164 g) en TFA (10 ml). Después se enfría la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (metanol del 0 al 5% en diclorometano), obteniéndose 76 mg de la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina en forma de su sal del ácido trifluoracético. $\text{M}+\text{H}^+ = 343$; p.f. 135 – 138,5°C; $\text{RMN-H}^1 - (\text{CDCl}_3)$ δ : 1,27 (app d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 3,11 (quinteto, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,04 (s, 3H), 6,02 – 6,24 (br. D, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

Ejemplo 59:

5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema V.





ESQUEMA V

- 5 Etapa 1. 2-cloro-N-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetamida
Se agita a 0°C en atmósfera de nitrógeno una mezcla de 2,4-dimetoxi anilina (30,6 g, 0,2 moles) y trietilamina (27,9 ml, 0,2 moles) en 600 ml de cloruro de metileno. Se añade por goteo el cloruro de cloroacetilo (16 ml, 0,2 moles) y se agita la mezcla reaccionante durante 15 minutos a 0°C y después se agita durante dos horas más, durante este período se deja calentar la mezcla reaccionante a T.A. Se interrumpe la reacción por adición de HCl 1N y después de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se reparte la mezcla acuosa con EtOAc, se separa la fase orgánica, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 45,58 g de la 2-cloro-N-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetamida en bruto; EM (M+H) = 230.
- 10 Etapa 2. 2-cloro-N-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acetamida
Se disuelve la 2-cloro-N-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetamida (45,8 g, 0,2 moles) en 1000 ml de cloruro de metileno y se agita la mezcla reaccionante a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añade en porciones el tricloruro de aluminio (78,9 g, 0,6 moles) durante 30 minutos y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a T.A. durante 17 horas. Se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida hasta un volumen de 200 ml y después se vierte sobre hielo. Se separan los sólidos por filtración y se recoge el líquido en EtOAc, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 39,67 g de la 2-cloro-N-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acetamida; EM (M+H) = 216.
- 15 Etapa 3. 7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
Se añaden la 2-cloro-N-(2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-acetamida (390,0 g, 0,18 moles) y carbonato potásico en polvo (27,6 g, 0,2 moles) a 1000 ml de acetona y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante ocho horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido a presión reducida, obteniéndose 32,56 g de la 7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona en bruto; (M+H) = 180.
- 20 Etapa 4. 7-metoxi-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona
Se agita a 0°C en atmósfera de nitrógeno la 7-metoxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (11,61 g, 0,065 moles) en 100 ml de DMF seca. Se añade en porciones el hidruro sódico (60%, 2,85 g, 0,0713 moles) durante 30 minutos, a continuación se añade por goteo el yoduro de metilo (4,44 ml, 0,071 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2,5 horas, después se vierte sobre 1400 ml de agua. Se extrae la mezcla acuosa resultante cuatro veces con 400 ml de EtOAc y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, después con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 13,07 g de la 7-metoxi-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. (M+H) = 194.
- 30 Etapa 5. 7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina
Se añade la 7-metoxi-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (13,07 g, 0,68 moles) a 100 ml de THF seco y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Se añade por goteo durante una hora el sulfuro de borano-dimetilo (13,6 ml, 0,136 moles) y se mantiene la mezcla reaccionante en reflujo durante dos horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se interrumpe la reacción por adición de 50 ml de HCl al 10% en agua. Se separa el precipitado por filtración y se concentra el líquido a presión reducida, obteniéndose 11,17 g de la 7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina; (M+H) = 180.
- 40 Etapa 6. 1-(7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona
Se agita a 0°C en atmósfera de nitrógeno la 7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (11,17 g, 0,625 moles) en 400 ml de 1,2-dicloroetano. Se añade en porciones el tricloruro de aluminio (8,3 g, 0,625 moles) y después se añade por goteo el cloruro de acetilo (4,9 ml, 0,678 moles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2,5 horas. Se añade el tricloruro de aluminio (3 g) y se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 24 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se le añaden 550 ml de HCl 3N. Se extrae la mezcla acuosa con
- 50

cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 10,48 g de la 1-(7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona; ($M+H$) = 222.

Etapas 7. 6-isopropil-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

- 5 Se disuelve la 1-(7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona (10,48 g, 0,473 moles) en 25 ml de THF seco y se agita la mezcla reaccionante a 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añade por goteo el bromuro de metil-magnesio (22 ml de una solución 3M en Et_2O , 0,15 moles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante dos horas. Se interrumpe la reacción por la adición de goteo de 50 ml de cloruro amónico al 10% en agua y después
- 10 agua. Se extrae la mezcla acuosa con EtOAc y se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran a presión reducida. Se recoge el residuo en 95 ml de ácido acético y se agita la mezcla reaccionante a T.A. en atmósfera de nitrógeno. Se añaden el formiato amónico (14,92 g) y paladio al 10% sobre carbón activado (1,0 g) y se calienta la mezcla reaccionante a 120°C durante tres horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se separan los sólidos por filtración y se diluye con agua el líquido filtrado y se neutraliza por adición de bicarbonato sódico sólido. Se extrae la solución acuosa resultante con EtOAc y se reúnen las fases orgánicas, se secan
- 15 (MgSO_4), se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 9,97 g de la 6-isopropil-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina.

Etapas 8. 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina

- 20 Se disuelve la 6-isopropil-7-metoxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (2,21 g, 0,01 moles) en 20 ml de cloruro de metileno y se enfría la mezcla reaccionante a -65°C . Se añade por goteo el tribromuro de boro (12 ml de una solución 1M en cloruro de metileno, 0,012 moles) durante 15 minutos y se agita la mezcla reaccionante durante 5,5 horas, en este período se deja calentar la mezcla reaccionante a 0°C . A continuación se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a T.A. durante 24 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade lentamente metanol hasta que cesa la reacción exotérmica. Se reparte la mezcla reaccionante entre agua y cloruro de metileno
- 25 y se seca la fase orgánica (MgSO_4), se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 1,38 g de la 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina. ($M+H$) = 208.

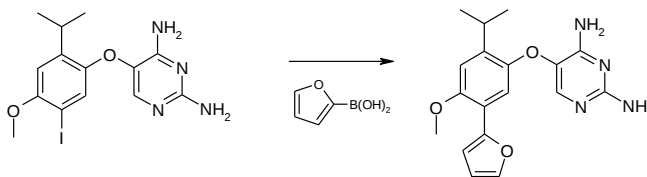
Etapas 9. 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina

- 30 Aplicando el procedimiento de las etapas 4-6 del ejemplo 49 se convierte la 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina en la 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina. ($M+H$) = 316; p.f. = $167,3-170,1^\circ\text{C}$.

Ejemplo 60:

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

- 35 Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

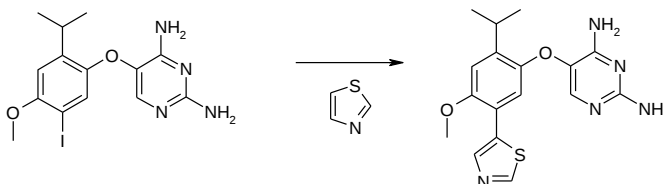


- 40 En un matraz de presión cerrado con tapón de rosca se recoge la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (400 mg, 1 mmoles), el ácido furano-2-borónico (285 mg, 1,5 mmoles) y $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ (50 mg) en 13 ml de dioxano desgasificado. Se añade bicarbonato sódico (2 ml de una solución acuosa 2M) y se calienta la mezcla reaccionante a 105°C durante 40 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca (MgSO_4), se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (MeOH del 3% al 5% en cloruro de metileno con un 1% de hidróxido amónico), obteniéndose 53
- 45 mg de la 5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina. ($M+H$) = 339; p.f. = $253,7 - 254,6^\circ\text{C}$.

Ejemplo 61:

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

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones

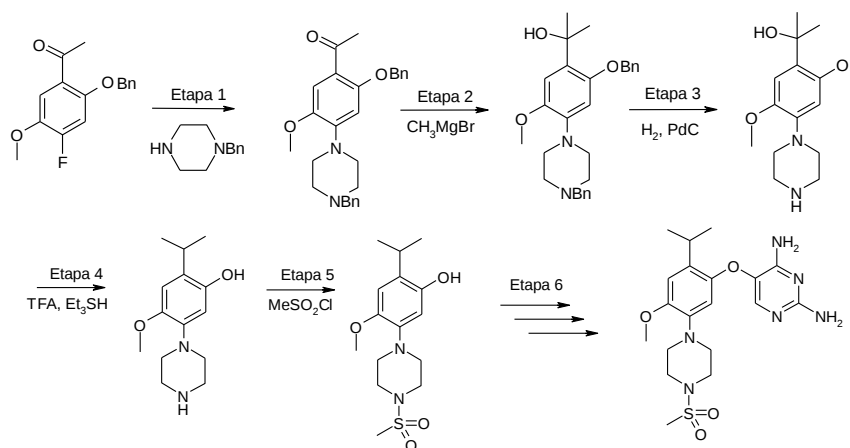


En un vial de presión cerrado con tapón de rosca se introducen la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (400 mg, 1,0 mmoles), acetato potásico (147 mg), Pd(Ph₃)₂Cl₂ (40 mg en 2 ml de dimetil-acetamida) y tiazol y se calientan a 155°C durante 40 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre agua y acetato de etilo. Se separa la fase orgánica, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (MeOH del 3% al 5% en cloruro de metileno con un 1% de hidróxido amónico), obteniéndose 61 mg de la 5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina. (M+H) = 356; p.f. = 199,1-203,3°C.

Ejemplo 62:

5-[2-isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones



ESQUEMA W

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

A una solución de 1-(2-benciloxi-4-fluor-5-metoxi-fenil)-etanona (4,25 g, 15,5 mmoles) en 3 ml de DMF se le añade la 1-bencil-piperazina (5,4 ml, 30,9 mmoles) y carbonato potásico (4,28 g, 30,9 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno a 130-140°C durante 18 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a T.A., se vierte sobre hielo-agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo = 8,5/1,5), obteniéndose 4,5 g (73%) de la 1-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-5-metoxi-fenil]-etanona en forma de sólido; p.f. = 90-92°C.

Etapa 2. 2-[2-benciloxi-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-5-metoxi-fenil]-propan-2-ol

Se disuelve la 1-[4-(4-bencil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-5-metoxi-fenil]-etanona (4,25 g, 11,3 mmoles) en 100 ml de THF seco, se enfría la solución resultante a 0°C y se agita en atmósfera de nitrógeno. Se añade por goteo el bromuro de metil-magnesio (5,6 ml, 16,9 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos a 0°C. Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 12 horas más, después se vierte sobre agua-hielo y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo resultante por cromatografía flash a través de gel de sílice (hexanos/acetato de etilo = 8/2), obteniéndose 4,73 g (94%) del 2-[2-benciloxi-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-5-metoxi-fenil]-propan-2-ol en forma de sólido; p.f. = 94-96°C.

Etapa 3. 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol

Se hidrogena a T.A. durante 12 horas una mezcla de 2-[2-benciloxi-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-5-metoxi-fenil]-propan-2-ol (2,01 g, 4,5 mmoles) y Pd al 10 % sobre C (0,28 g) en EtOH (60 ml) con una presión de hidrógeno de 50 psi. Se filtra la mezcla reaccionante para separar el catalizador y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose 1,1 g (92%) del 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol.

Etapa 4. 2-isopropil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol

A una suspensión agitada en atmósfera de nitrógeno a T.A. de 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol (0,5 g, 1,9 mmoles) en diclorometano se le añade el ácido TFA (7,2 ml, 93,86 mmoles) y después trietil-silano (3,0 ml, 18,8 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a T.A. durante 18 horas y después se concentra a presión reducida. Se reparte el residuo entre diclorometano y una solución acuosa saturada de carbonato potásico. Se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 0,47 g (99%) de 2-isopropil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol en forma de aceite.

Etapa 5. 2-isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenol

A una solución agitada a 0°C en atmósfera de nitrógeno de 2-isopropil-4-metoxi-5-piperazin-1-il-fenol (0,47 g, 1,88 mmoles) en diclorometano se le añade trietilamina (0,26 ml, 1,89 mmoles) y después cloruro de metanosulfonilo (0,15 ml, 1,89 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante cinco minutos y después se deja calentar a T.A. Se reparte la mezcla reaccionante entre diclorometano y agua y se separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía flash (hexanos/EtOAc = 3/2), obteniéndose 0,1 g (16%) del 2-isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenol en forma de aceite.

Etapa 6. 5-[2-isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina

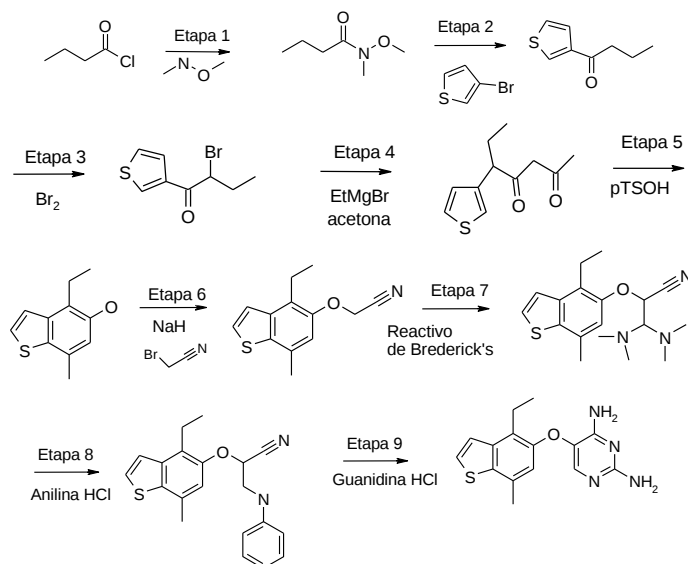
Aplicando el procedimiento de las etapas 4-6 del ejemplo 49 se convierte el 2-isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenol en la 5-[2-isopropil-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-4-metoxi-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina. (M+H) = 437; p.f. = 115-117°C.

Ejemplo 63:

5-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema X.



ESQUEMA X

Etapa 1: N-metoxi-N-metil-butiramida

Se enfría la piridina (100 ml) a 0°C y se le añade con agitación el clorhidrato de la N,O-dimetilhidroxilamina (20,14 g, 206 mmoles). Se agita esta solución durante 10 minutos y a continuación se le añade a través de un embudo de carga durante 30 minutos una solución de cloruro de butirilo (19,5 ml, 20 g, 188 mmoles) en 50 ml de cloruro de metileno. Al cabo de 5 minutos se forma un precipitado. Se agita esta suspensión y se deja calentar a T.A. Se prosigue la agitación durante 2,0 horas, se diluye la mezcla reaccionante con agua y se extrae dos veces con cloruro de metileno. Se reúnen las fases de cloruro de metileno y se lavan dos veces con HCl 1 N y una vez con salmuera. Se añade éter de dietilo (100 ml) para facilitar la separación de la emulsión, se separa la fase orgánica y se lava con una solución saturada de bicarbonato 2/3 de la adición. Una vez añadida la totalidad del THF se agita la mezcla reaccionante a -20°C durante 20 min, se añaden 20 ml de hexanos y se deja calentar la mezcla reaccionante a 0°C. En 5 minutos se añade mediante una cánula la N-metoxi-N-metil-butiramida (9,29 g, 71 mmoles) disuelta en 20 ml de hexanos y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1,5 horas. Se interrumpe la reacción con agua, después con HCl 1 N (75 ml), se extrae la mezcla reaccionante dos veces con éter, se lava con HCl 1 N y con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía flash (EtOAc al 5% en hexanos), obteniéndose 6,7 g (64%) de 1-tiofen-3-il-butan-1-ona en forma de aceite.

Etapa 2. 1-tiofen-3-il-butan-1-ona

Se disuelve el 3-bromotiofeno (11 g, 67 mmoles) en hexanos (110 ml), se enfría a -20°C en un baño de acetona/agua y se le añade lentamente, en 10 min, el n-BuLi (28 ml, 71 mmoles, solución 2,5 n en hexanos), después se agita a -20°C durante 10 min. En 5 min se añade el THF (10 ml) con agitación rápida. Se forma un precipitado después de completados 2/3 de la adición. Una vez añadida la totalidad del THF se agita la mezcla reaccionante a -20°C durante 20 min, se añaden 20 ml de hexanos y se deja calentar la mezcla reaccionante a 0°C. En 5 minutos se añade mediante una cánula la N-metoxi-N-metil-butiramida (9,29 g, 71 mmoles) disuelta en 20 ml de hexanos y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 1,5 horas. Se interrumpe la reacción con agua, después con HCl 1 N (75 ml), se extrae la mezcla reaccionante dos veces con éter, se lava con HCl 1 N y con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía flash (EtOAc al 5% en hexanos), obteniéndose 6,7 g (64%) de 1-tiofen-3-il-butan-1-ona en forma de aceite.

Etapa 3. 2-bromo-1-tiofen-3-il-butan-1-ona

Se enfría a 0°C la 1-tiofen-3-il-butan-1-ona (6,7 g, 43 mmoles) en 210 ml de éter de dietilo y se le añaden por goteo 0,6 ml de ácido acético glacial, a continuación bromo (2,26 ml, 46 mmoles) por goteo. Se deja calentar la mezcla reaccionante a T.A. durante horas. Se lava la mezcla reaccionante con agua, una solución 1 N de tiosulfato sódico, salmuera y después se seca con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un aceite que se cromatografía (EtOAc al 5% en hexanos), obteniéndose 6,1 g de la 2-bromo-1-tiofen-3-il-butan-1-ona (79%), en forma de aceite.

Etapa 4. 5-tiofen-3-il-heptano-2,4-diona

Se enfría a 0°C el EtMgBr (6,69 ml, 13 mmoles, 2 M en éter de etilo) en benceno (10 ml) y se le añade lentamente el tBuOH (1,28 ml, 13 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 5 minutos, después se le añade acetona (530 µl, 7 mmoles), a continuación una solución de 2-bromo-1-tiofen-3-il-butan-1-ona (1,3 g, 6 mmoles) en 3 ml de benceno mediante una cánula. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1 hora y se le añade acetona (250 µl). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 horas más. Se enfría la mezcla reaccionante, se interrumpe la reacción con HCl 1 N (10 ml), se extrae la mezcla reaccionante tres veces con éter de dietilo, se lava con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío y se cromatografía el residuo (acetato de etilo al 5 % en hexanos), obteniéndose 247 mg del material de partida 2-bromo-1-tiofen-3-il-butan-1-ona y 520 mg de la 5-tiofen-3-il-heptano-2,4-diona (44%).

Etapa 5. 4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ol

Se disuelve la 5-tiofen-3-il-heptano-2,4-diona (410 mg, 2 mmoles) en 15 ml de benceno y se le añade ácido p-tolueno-sulfónico monohidratado (408 mg, 2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 min, se enfría, se diluye con éter de dietilo, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua, salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se concentra en el evaporador rotatorio, obteniéndose 370 mg de 4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ol, 98 %, en forma de sólido blanco.

Etapa 6. (4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-acetonitrilo

Se disuelve el 4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ol (438 mg, 2 mmoles) en 10 ml de DMF y se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se añade el hidruro sódico (66 mg, 3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos. Se añade el bromoacetonitrilo (170 µl, 3 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 minutos, después se deja calentar a T.A. Después de 1 hora a T.A. se interrumpe la reacción con agua, se diluye con acetato de etilo, se lava con agua, salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío y se cromatografía el residuo (acetato de etilo al 10% en hexanos), obteniéndose 422 mg del (4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-acetonitrilo en forma de aceite, 80%.

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

Se disuelve el 3,3-bis-dimetilamino-2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-propionitrilo (422 mg, 2 mmoles) en 2,5 ml de tert-butoxi-bis(dimetilamino)metano y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla reaccionante a T.A. y se reduce su volumen con un vacío de 1 mm al tiempo que se calienta a 60°C. Se conecta el matraz que contiene el residuo a una bomba de alto vacío durante 1 hora, obteniéndose el 3,3-bis-dimetilamino-2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-propionitrilo, 595 mg, 98 %, en forma de aceite.

Etapa 8. 2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo

Se mantienen en ebullición a reflujo durante 2,0 horas el 3,3-bis-dimetilamino-2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-propionitrilo (590 mg, 2 mmoles) y la anilina HCl (1,1 g, 9 mmoles) en 5 ml de etanol absoluto. En un matraz aparte se mezclan la guanidina HCl (0,850 mg, 9 mmoles) y una solución de metóxido sódico (1,83 ml, 9 mmoles, solución 4,9 molar en metanol) con 1 ml de etanol. Con una pipeta se añade la solución de guanidina a la mezcla reaccionante y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 5 horas, después se enfría. Se elimina el disolvente con vacío y se cromatografía el residuo (MeOH al 5% en cloruro de metileno y un 1% de NH₄OH), obteniéndose 368 mg del 2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo, 61%. Están igualmente presentes 50 mg de la 5-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina, 9%.

Etapa 9

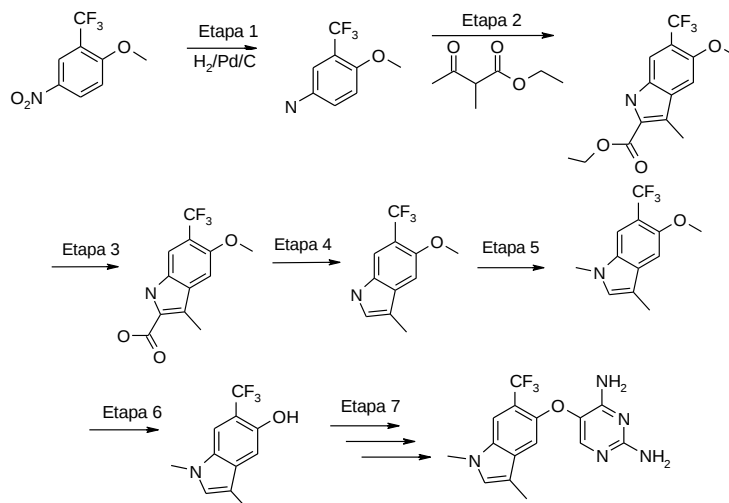
Se mantienen en ebullición a reflujo durante 2 horas el 2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo (360 mg, 1 mmoles), la guanidina HCl (411 mg, 4 mmoles) y metóxido sódico (880 µl, 4 mmoles, solución 4,9 M en metanol) en 5 ml de etanol absoluto. Se mezclan previamente la guanidina HCl (411 mg, 4 mmoles) y metóxido sódico (880 µl, 4 mmoles, solución 4,9 M en metanol) en 1 ml de EtOH y se añaden mediante pipeta y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con agua, se extrae dos veces con EtOAc, se lava con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 241 mg de 5-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina en forma de sólido blanco (74%); espectro de masas M+H = 301, p.f. = 181°C. La recrystalización de 175 mg de este producto en MeOH y HCl/éter de dietilo proporciona 98 mg de la correspondiente sal HCl (49%), espectro de masas M+H = 301, p.f. > 300°C.

Ejemplo 64:

5-(1,3-dimetil-6-trifluormetil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema Y.



ESQUEMA Y

Etapa 1. 4-metoxi-3-trifluormetil-fenilamina

- 10 En un aparato Parr se hidrogena el 1-metoxi-4-nitro-2-trifluormetil-benceno (10 g, 45 mmoles) con una presión de hidrógeno de 50 psi y con agitación durante 4 horas, empleando 1 g de Pd al 10 % en peso sobre C. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 8,6 g de la 4-metoxi-3-trifluormetil-fenilamina, 99%, en forma de sólido.

Etapa 2. 5-metoxi-3-metil-6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

- 15 Se enfría a -5°C la 4-metoxi-3-trifluormetil-fenilamina (5 g, 26 mmoles) en 12 ml de agua (baño de hielo/metanol). Se añade por goteo el HCl conc. (7 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante cinco minutos. Se añade por goteo en 10 minutos una solución de NaNO_2 (2,0 g, 29 mmoles) en 3 ml de agua y se agita la mezcla reaccionante durante 30 min. A continuación se añade acetato sódico (1,8 g, 22 mmoles) y se prosigue la agitación a -5°C. En un matraz aparte se agita el alfa-acetoacetato de etilo (4,55 g, 29 mmoles) en 20 ml de etanol absoluto y se le añade KOH (1,6 g, 29 mmoles) disuelto en 3 ml de agua, a continuación hielo (30 g). Se añade rápidamente la sal de diazonio resultante a la mezcla reaccionante, enjuagando con 5 ml de EtOH y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 3,5 horas, después se guarda a -10°C durante 16 horas. Se calienta la mezcla reaccionante a T.A. y se extrae con acetato de etilo, se lava con salmuera y se seca con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose un residuo líquido. En un matraz aparte se mezclan 100 ml de EtOH y 21 ml de cloruro de acetilo, enfriando con un baño de hielo, después se calientan a 70°C. Con una pipeta se añade el residuo líquido en 15 minutos a la solución de cloruro de acetilo. Se calienta esta mezcla reaccionante a reflujo durante 2,5 horas, se enfría, se concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo al 10 % en hexano), obteniéndose 3,0 g del 5-metoxi-3-metil-6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo, 38%, en forma de sólido blanco y se tritura con éter de dietilo, obteniéndose el 5-metoxi-3-metil-6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,0 g) en forma de sólido blanco y el 5-metoxi-3-metil-4-trifluormetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (13,9%) en forma de sólido blanco.

Etapa 3. ácido 5-metoxi-3-metil-6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxílico

- 35 Se disuelve el 5-metoxi-3-metil-6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (3,0 g, 10 mmoles) en 10 ml de etanol absoluto y se le añade una solución de KOH (1,7 g, 30 mmoles) en 7 ml de agua. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2,5 horas, después se enfría, se acidifica lentamente con HCl 6 N a pH = 2 y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose 2,0 g (73 %) del ácido 5-metoxi-3-metil-6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxílico.

Etapa 4. 5-metoxi-3-metil-6-trifluormetil-1H-indol

- 45 A una solución del ácido 5-metoxi-3-metil-6-trifluormetil-1H-indol-2-carboxílico (2,0 g, 7 mmoles) en 5 ml de quinolina se le añade cobre en polvo (50 mg) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 1,5 horas. Se añade cobre en polvo (50 mg) y se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante 1 hora. Se enfría la mezcla reaccionante, se diluye con EtOAc, se vierte sobre 50 ml de HCl 6 N y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran a presión reducida. Se

cromatografía el residuo (EtOAc al 10% en hexanos), obteniéndose 5-metoxi-3-metil-6-trifluormetil-1H-indol (850 mg, 51%) en forma de sólido.

Etapa 5. 5-metoxi-1,3-dimetil-6-trifluormetil-1H-indol

Se enfría a 0°C una solución de 5-metoxi-3-metil-6-trifluormetil-1H-indol (900 mg, 4 mmoles) en 7 ml de DMF y se le añade hidruro sódico (104 mg, 4 mmoles, polvo del 95%). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 minutos y se le añade yodometano (270 µl, 4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora y se deja calentar a T.A. A continuación se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, se interrumpe la reacción por adición de NH₄Cl 1 N, se diluye con agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran a presión reducida, obteniéndose el 5-metoxi-1,3-dimetil-6-trifluormetil-1H-indol (725 mg, 75%) en forma de sólido.

Etapa 6

Se enfría a 0°C el 5-metoxi-1,3-dimetil-6-trifluormetil-1H-indol (725 mg, 3 mmoles) en cloruro de metileno (15 ml) y se le añade lentamente con jeringuilla el BBr₃ (14,9 ml de una solución 1 N en cloruro de metileno). Se agita la mezcla reaccionante a cero grados durante 15 minutos, después se deja calentar a T.A. durante una hora con agitación. Se interrumpe la reacción añadiendo lentamente 75 ml de NaOH 1 N. Se acidifica la mezcla hasta pH aprox. 5 con HCl 1 N, se extrae con cloruro de metileno y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, salmuera y se secan con sulfato magnésico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se cromatografía el residuo (EtOAc al 20% en hexanos), obteniéndose 235 mg (75%) del 1,3-dimetil-6-trifluormetil-1H-indol-5-ol.

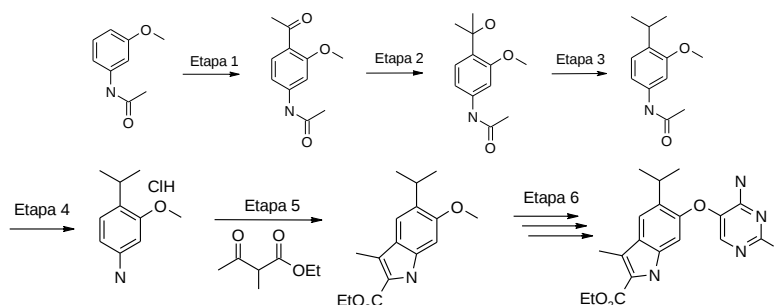
Etapa 7

Aplicando el procedimiento de las etapas 6-9 del ejemplo 62 se convierte el 1,3-dimetil-6-trifluormetil-1H-indol-5-ol en la 5-(1,3-dimetil-6-trifluormetil-1H-indol-5-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina (70 mg). Se recristaliza la correspondiente sal clorhidrato en MeOH/éter de dietilo; espectro de masas M+H = 338, p.f. = 256°C.

Ejemplo 65:

ácido 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxílico
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se describe en el esquema Z.



ESQUEMA Z

Etapa 1. N-(4-acetil-3-metoxi-fenil)-acetamida

Se enfría a 0°C la N-(3-metoxi-fenil)-acetamida (17,7 g, 107 mmoles) en cloruro de metileno y se le añade lentamente el cloruro de acetilo (19,0 ml, 268 mmoles) y después el cloruro de aluminio (35,7 g, 268 mmoles) en pequeñas porciones durante 15 min. Se agita la mezcla reaccionante a cero grados durante 15 minutos, después se deja calentar a T.A. con agitación. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se agita durante 35 minutos y se filtra. Se lava el sólido con agua. Se extrae el líquido filtrado con EtOAc y se elimina el disolvente a presión reducida. Se reúnen los sólidos, obteniéndose la N-(4-acetil-3-metoxi-fenil)-acetamida (16,5 g, 74%) en forma de sólido.

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

Se enfría a 0°C el cloruro de metil-magnesio (49,9 ml, 150 mmoles, solución 3 M en THF) en 100 ml de THF y con una cánula se le añade en 25 minutos la N-(4-acetil-3-metoxi-fenil)-acetamida (14,1 g, 68 mmoles) en 200 ml de THF. Se agita la mezcla reaccionante y se deja calentar a T.A. durante 2,5 horas. Se interrumpe la reacción por adición de NH₄Cl 1 N y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con cloruro amónico 1 N, salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran a presión reducida, obteniéndose la N-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metoxi-fenil]-acetamida (16,4 g, 100%).

Etapa 3. N-(4-isopropil-3-metoxi-fenil)-acetamida

Se agita a temp. ambiente en atmósfera de N₂ la N-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-metoxi-fenil]-acetamida (16,4 g) en 100 ml de ácido acético glacial, se le añade paladio al 10 % en p. sobre carbón activo (3 g) y después 5 g de

formiato amónico. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo. Después de 30 minutos se añaden 5 g de formiato amónico y después de 45 minutos se añaden otros 8,5 g de formiato amónico. Se mantiene el reflujo durante una hora más, a continuación se enfría la mezcla reaccionante y se filtra a través de Celite. Se diluye el líquido filtrado con agua, se extrae con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato magnésico. La concentración a presión reducida proporciona la N-(4-isopropil-3-metoxi-fenil)-acetamida (15,1 g, 99%).

Etapa 4. 4-isopropil-3-metoxi-fenilamina

Se calienta a 95°C durante 3,0 horas la N-(4-isopropil-3-metoxi-fenil)-acetamida (14,5 g, 69,9 mmoles) en 200 ml de HCl 6 N. Se enfría la mezcla reaccionante a T.A. y mantiene en reposo a T.A. durante 72 horas, durante este tiempo se forman cristales. Se filtra la mezcla reaccionante y se lavan los cristales con HCl 1 N y se secan con vacío, obteniéndose la 4-isopropil-3-metoxi-fenilamina en forma de sal HCl (7,6 g, 60%).

Etapa 5. 5-isopropil-6-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo

Se enfría a -5°C (baño de hielo/metanol) la sal HCl de la 4-isopropil-3-metoxi-fenilamina (3,1 g, 19 mmoles) y se añade por goteo una mezcla de 8 ml de agua y 5 ml de HCl concentrado. Se agita la mezcla reaccionante durante cinco minutos y se le añade por goteo en 10 minutos el nitrito sódico (1,42 g, 21 mmoles) disuelto en 3 ml de agua. Se agita la mezcla reaccionante durante 45 min, a continuación se le añade acetato sódico (1,3 g, 16 mmoles). En un matraz aparte, a una mezcla agitada de alfa-acetoacetato de etilo (3,26 g, 21 mmoles) en 15 ml de etanol absoluto se le añade KOH (1,2 g, 21 mmoles) disuelto en 3 ml de agua y después se añade hielo (10 g). Esta mezcla se añade a la sal de diazonio y se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 3,5 horas. Se guarda la mezcla reaccionante a -10°C durante 16 horas, después se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran a presión reducida, obteniéndose un residuo líquido. En un matraz aparte se mezclan lentamente 100 ml de EtOH con 22 ml de cloruro de acetilo, enfriando con un baño de hielo. Se calienta la solución de EtOH/cloruro de acetilo a 70°C y se añade el residuo con pipeta durante 10 min. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2,5 horas, se enfría, se concentra a presión reducida, obteniéndose una suspensión; se diluye con agua (100 ml) y se filtra. Se lava el sólido con agua. Se tritura el sólido con hexanos, obteniéndose el 5-isopropil-6-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (1,7 g, 34%) en forma de sólido.

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

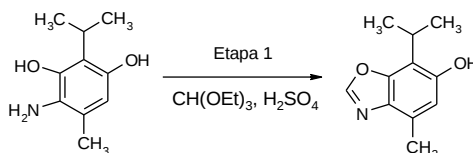
Aplicando el procedimiento de las etapas 5-9 del ejemplo 62 se convierte el 5-isopropil-6-metoxi-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en el 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo; espectro de masas M+H = 370, p.f. = 188,2°C.

Se convierte el 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxilato de etilo en el ácido 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxílico por tratamiento con hidróxido potásico etanólico; (91 mg, 76%); espectro de masas M+H = 342; p.f. >300°C.

Ejemplo 66:

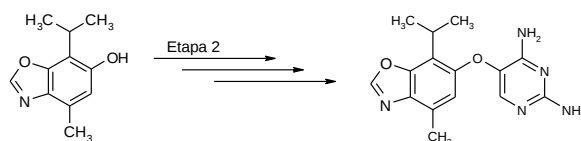
5-(7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Etapa 1. 7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-ol



Se carga en un matraz el 4-amino-2-isopropil-5-metil-benceno-1,3-diol (450 mg, 2,5 mmoles) (Treibs y Albrecht, Journal fuer praktische Chemie (1961), 13, 291-305), se purga con argón, se enfría a 0°C y se le añaden sucesivamente el ortoformiato de trietilo (0,7 ml, 4,2 mmoles), EtOH (4 ml) y una solución de H₂SO₄ al 10 % v/v en EtOH (40 µl). Se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a T.A., se agita durante una noche, se interrumpe la reacción con una solución saturada de NaHCO₃ y se concentra la mezcla reaccionante. Se reparte el residuo entre agua y cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose 510 mg del 7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-ol.

Etapa 2. 5-(7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina



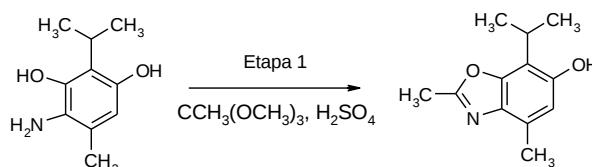
Aplicando el procedimiento de las etapas 5-7 del ejemplo 2 se convierte el 7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-ol en la 5-(7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina. Se recrystaliza la sal clorhidrato en EtOH/éter de dietilo. EM (M+H): 300.

Ejemplo 67:

5-(7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina

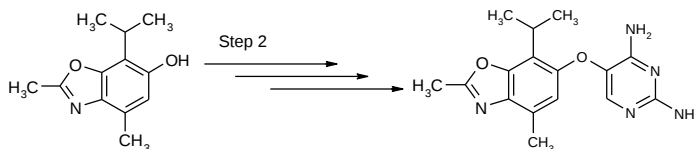
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Etapa 1. 7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-ol



Se carga en un matraz el 4-amino-2-isopropil-5-metil-benceno-1,3-diol (250 mg, 1,4 mmoles) [Treibs y Albrecht, Journal fuer praktische Chemie 13:291-305 (1961)], se purga con argón, se enfría a 0°C y se le añaden sucesivamente el ortoformiato de trietilo (0,53 ml, 4,2 mmoles), MeOH (2,5 ml) y una solución de H_2SO_4 al 10 % v/v en MeOH (25 µl). Se deja calentar lentamente la mezcla reaccionante a T.A., se agita durante una noche, se interrumpe la reacción con una solución saturada de NaHCO_3 y se concentra. Se reparte el residuo entre agua y cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran. La purificación mediante cromatografía flash proporciona 175 mg del 7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-ol.

Etapa 2. 5-(7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina

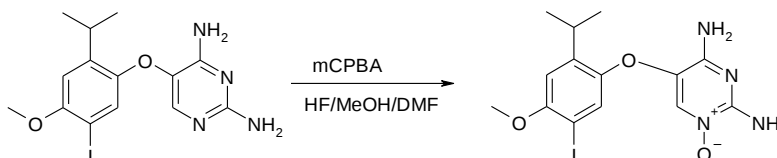


Aplicando el procedimiento de las etapas 5-7 del ejemplo 2 se convierte el 7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-ol en la 5-(7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-iloxi)-pirimidina-2,4-diamina. Se recrystaliza la sal clorhidrato en EtOH/éter de dietilo. EM (M+H): 314, p.f. >300°C.

Ejemplo 68:

5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-1-oxi-pirimidina-2,4-diamina

Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones



A una solución del compuesto 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (1,6 g, 4,0 mmoles) en DMF/MeOH (30 ml/10 ml) se le añade HF (solución al 48% en agua, 0,3 ml, 8,3 mmoles). Después de 3 minutos se añade el ácido m-cloroperoxibenzoico (del 80%, 2,16 g, 10,0 mmoles), se agita la mezcla a T.A. durante una hora. Se añade una solución acuosa fría 1N de NaOH y se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (MeOH al 2%, 5%, 6%, 8% en CH_2Cl_2 con un 0,1 % de NH_4OH), obteniéndose la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-1-oxi-pirimidina-2,4-diamina (0,2 g, 12%) en forma de sólido amarillo; M+H: 417.

Ejemplo 69: Formulaciones

- 5 Los preparados farmacéuticos para la administración por diversas vías se formulan del modo indicado en las tablas. El término "ingrediente activo" o "principio activo" utilizado en las tablas significa uno o varios de los compuestos de la fórmula I.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

- 10 Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen 100 mg cada una; el contenido de una cápsula equivale aproximadamente a la dosis diaria total.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

- 15 Se combinan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. Después se seca la formulación y se prensa en forma de tabletas (cada una contiene aprox. 20 mg del principio activo) con una máquina apropiada para la fabricación de tabletas.

Composición para la administración oral

Ingrediente	cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, cantidad sufic.	hasta 100 ml

- 20 Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	% p./p.
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad sufic.	para isotónico
agua para inyectables	100 ml

- 25 Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyectables. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica. Se completa la solución hasta el peso deseado con el resto de agua para inyectables, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorio

Ingrediente	% p./p.
-------------	---------

principio activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Se funden los ingredientes a la vez, se mezclan sobre un baño de vapor y se vierten en moldes, cuya capacidad total es de 2,5 g.

5 Formulación tópica

Ingredientes	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente	hasta 100

Se combinan todos los ingredientes, excepto el agua, y se calientan con agitación a 60°C. Se añade a 60°C una cantidad suficiente de agua con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y después se añade una cantidad suficiente de agua para completar los 100 g.

10 Formulaciones de nebulizador nasal

Se preparan como formulaciones de nebulización nasal diversas suspensiones acuosas que contienen del 0,025 al 0,5 por ciento de principio activo. Las formulaciones contienen opcionalmente ingredientes inactivos, p.ej. celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, etcétera. Se añade ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulización nasal pueden administrarse mediante una bomba calibrada que entrega de 50 a 100 microlitros de formulación en cada actuación. Un programa típico de dosificación sería de 2 a 4 nebulizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 70:

Ensayo FLIPR (Fluometric Imaging Plate Reader) de los P2X₃/P2X_{2/3}

20 Se transfectan células CHO-K1 con subunidades de receptor P2X₃ de rata o receptor P2X_{2/3} humano clonados y se guardan en frascos. 18-24 horas antes del ensayo FLIPR se sacan las células de sus frascos, se centrifugan y se suspenden de nuevo en un medio nutriente a razón de $2,5 \times 10^5$ células/ml. Se dividen las células en porciones alícuotas en placas de 96 hoyos de fondo negro en una densidad de 50.000 células/hoyo y se incuban a 37°C durante una noche en un 5% CO₂. El mismo día del ensayo se lavan las células con tampón FLIPR (solución de sal equilibrada de Hank, exenta de calcio y de magnesio, 10 mM HEPES, 2 mM CaCl₂, 2,5 mM probenecid; FB). En

25 cada hoyo se introducen 100 µl de FB y 100 µl del colorante fluorescente Fluo-3 AM [concentración final: 2 µM]. Después de 1 hora incubación a 37°C con el colorante cargado se lavan las células 4 veces con FB y se deja en cada hoyo una concentración de 75 µl/hoyo de FB.

30 Se añaden a cada hoyo los compuestos a ensayar (disueltos en DMSO en una concentración de 10 mM y se diluyen en series con FB) o el vehículo (25 µl de una solución 4X) y se deja equilibrar durante 20 minutos a T.A. A continuación se colocan las placas en el FLIPR y se realiza una medición de la fluorescencia de base (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de la adición de 100 µl/hoyo de agonista o vehículo. El agonista es una solución 2X de α,β -meATP que da lugar a una concentración final de 1 µM (de P2X₃) o 5 µM (de P2X_{2/3}). Se

35 mide la fluorescencia durante 2 minutos más a intervalos de 1 segundo después de la adición del agonista. Se efectúa una adición final de ionomicina (concentración final: 5 µM) a cada hoyo de la placa de ensayo FLIPR para comprobar la viabilidad celular y la fluorescencia máxima del calcio citosólico fijado sobre el colorante. Se mide el pico de fluorescencia de la respuesta a la adición del α,β -meATP (en ausencia y presencia de los compuestos de ensayo) y se generan curvas de inhibición empleando una regresión no lineal. Como control positivo se emplea el

40 PPADS, un antagonista estándar del P2X.

Cuando se aplica el procedimiento anterior, los compuestos de la invención presentan actividad con respecto al receptor P2X₃. Aplicando el ensayo anterior, el compuesto N²*-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina-2,4-diamina posee p.ej. una pIC₅₀ de aproximadamente 7,54.

45 De modo sorprendente e inesperado, los compuestos de las fórmulas (I - IV), en las que R¹ es isopropilo, presentan una mayor afinidad con respecto al P2X₃ que los compuestos en los que R¹ es cualquier otro alquilo o bien otro sustituyente. En la siguiente tabla 3 se aporta un cotejo de los datos pIC₅₀ de varios compuestos con diferentes sustituyentes R¹.

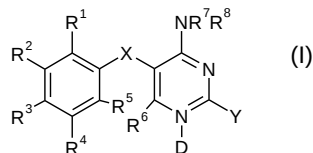
TABLA 3

Compuesto	R ¹	pIC ₅₀
5-(2-tert-butil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina-2,4-diamina	-tert-butilo	< 5,00
5-(4,5-dimetoxi-2-propil-bencil)-pirimidina-2,4-diamina	-n-propilo	< 5,00
5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina-2,4-diamina	-isopropilo	6,94
5-(2-etil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidina-2,4-diamina	-etilo	5,85
5-(4,5-dimetoxi-2-metil-bencil)-pirimidina-2,4-diamina	-metilo	< 5,00

De los datos de la tabla 3 se deduce que los compuestos de la invención, en los que R¹ es isopropilo, poseen mejor afinidad con el receptor P2X₃ que los compuestos similares que tienen otros sustituyentes alquilo en el lugar de R¹.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es $-\text{CH}_2-$; o $-\text{CHOH}-$;

Y es hidrógeno; o $-\text{NR}^d\text{R}^e$ en el que 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; hidroxycarbonilalquilo; hidroxial-quiloxicarbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo;

D es un oxígeno opcional;

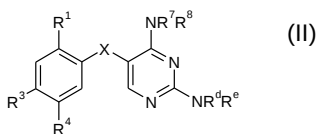
R^1 es isopropilo;

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 con independencia entre sí son hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxi; haloalcoxi; nitró; amino; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterocicilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(\text{CH}_2)_m(\text{Z})_n(\text{CO})-\text{R}^f$ o $-(\text{CH}_2)_m(\text{Z})_n\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ en los que m y n con independencia entre sí son 0 ó 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo y cada R^g con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 pueden formar juntos un alquilendioxi; o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo pentagonal o hexagonal que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N; o R^2 y R^3 pueden formar juntos un alquilendioxi; o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo pentagonal o hexagonal que opcionalmente incluye uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N;

R^6 es hidrógeno; alquilo; halógeno; haloalquilo; amino; o alcoxi; y

uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarboxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; arilalquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es (a) de la fórmula (II)



en la que:

X es $-\text{CH}_2-$;

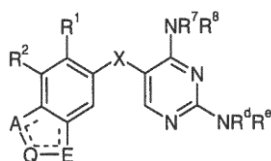
R^1 isopropilo;

R^3 y R^4 cada uno independientemente es hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halógeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxi; haloalcoxi; nitró; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterocicilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-(\text{CH}_2)_m(\text{Z})_n(\text{CO})-\text{R}^f$ o $-(\text{CH}_2)_m(\text{Z})_n\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ en los que m y n con independencia entre sí son 0 ó 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo y cada R^g con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo; o R^3 y R^4 pueden formar juntos un alquilendioxi; o R^3 y R^4 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo pentagonal o hexagonal que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos elegidos entre O, S y N;

uno de R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; acetilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarboxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; arilalquilo; 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; aminocarboniloxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; arilalquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo; o

(b) un compuesto de la fórmula (VII)



(VII)

en donde:

X es $-\text{CH}_2^-$;

R^1 es isopropilo;

R^2 es hidrógeno; alquilo; alquenilo; amino; halogeno; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxi; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo;

alcoxialquilo; hidroxyalcoxi; alquiniloalcoxi; alquilosulfonilo; arilosulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterocicliloalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; o

$-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ or $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ en donde m y n es cada uno, independientemente, 0 o 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrogeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, amino, hidroxialquilo or alcoxialquilo, y cada R^g es independientemente hidrogeno o alquilo;

R^7 , R^8 , R^d y R^e son como se ha definido en (a);

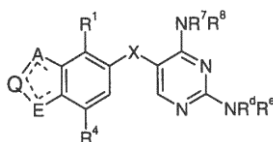
Q es CR^9 , uno de A y E es O, S o NR^{10} y el otro es CR^9 o N; o

Q es N, uno de A y E es NR^{10} y el otro es CR^9 ;

cada R^9 es independientemente hidrogen, alquilo, halo or alcoxi; y

R^{10} es hidrogeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$, o $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$; o

(c) a compound of the formula (VIII)



(VIII)

en donde:

X es: $-\text{CH}_2^-$;

R^1 es: esopropilo;

R^4 es: hidrógeno; alquilo; alquenilo; amino; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxi; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquiniloalcoxi; alquilosulfonilo; arilosulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterocicliloalcoxi, ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; o

$-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ or $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ where m y n cada uno independently es 0 o 1, Z es O o NR^g , R^f es hidrógeno, alquilo, hidroxi, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada uno R^g es independientemente hidrógeno o alquilo;

R^7 , R^8 , R^d y R^e son como se ha definido en (a);

Q es CR^9 , uno de A y E es O, S o NR^{10} y el otro es CR^9 o N; o

Q es N, uno de A y E es NR^{10} y el otro es CR^9 ;

cada R^9 es independientemente hidrógeno, alquilo, halo o alcoxi; y

R^{10} es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$, o $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$.

3. Una composición farmacéutica que contiene un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1.

4. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad mediada por el antagonista de receptor P2X_3 o $\text{P2X}_{2/3}$.

5. El uso según la reivindicación 4, en donde la enfermedad es una enfermedad genitourinaria o una enfermedad que está asociada con dolor.

6. El uso según la reivindicación 5, en donde dicha enfermedad genitourinaria es una capacidad reducida de la vejiga; la micción frecuente; incontinencia urgente; incontinencia de estrés; hiperreactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; frecuencia urinaria; nocturia; urgencia urinaria; vejiga hiperactiva; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; síndrome del dolor pélvico; prostatodinia; cistitis; o hipersensibilidad de vejiga idiopática; y la enfermedad asociada con el dolor puede ser: dolor inflamatorio; dolor quirúrgico; dolor visceral; dolor dental; dolor premenstrual; dolor central; dolor debido a quemaduras; migraña o neuralgia migrañosa periódica; lesiones nerviosas; neuritis; neuralgias; intoxicaciones; lesiones esquémicas; cistitis intersticial; dolor canceroso; infección vírica, parasitaria o bacteriana; lesión postraumática; o dolor asociado con el síndrome del intestino irritable.

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que se elige del grupo constituido por

- N²-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-isoxazol-5-ilmetil-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-(2-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-(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,
 N-[4-amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2-il]-acetamida,
 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-(4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-fenil-pirimidin-2,4-diamina,
 10 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-fenetil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-isobutil-N²-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-fenil-pirimidin-2,4-diamina,
 N²,N⁴-diisopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 15 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-isopropil-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[2-amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilamino]-etanol,
 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-bencil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 20 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-(4-metansulfonil-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,
 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,
 25 2-[4-amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2-ilamino]-etanol,
 N²-terc-butil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 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,
 30 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,
 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,
 35 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,
 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,
 40 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,
 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,
 45 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-(tetraidro-piran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina,
 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,
 50 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,
 5-(4-cloro-2-isopropil-5-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-(3-metoxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²,N⁴-difenil-pirimidin-2,4-diamina,
 55 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-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 2-[2-isopropilamino-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilamino]-etanol,
 60 N²-(4-cloro-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N⁴-(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-terc-butil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N²-bencil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 65 5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-pirimidin-4-ilamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-ciclohexil-pirimidin-2,4-diamina,

- (2,4-diamino-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-metanol,
 (5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenil)-(2,4-diamino-pirimidin-5-il)-metanol,
 (5-(5-fluoro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 N⁴-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-bencil)-N²-metil-pirimidin-2,4-diamina,
 5
 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-(2,2,2-trifluoro-etil)-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-tiofen-3-il-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-N²-(2-metoxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina,
 10
 N-[2-acetilamino-5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-bencil)-pirimidin-4-il]-acetamida,
 5-[5-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-2-isopropil-4-metoxi-bencil]-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2-isopropil-5-metansulfonil-4-metoxi-bencil)-pirimidin-2,4-diamina,
 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilmetil)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo.