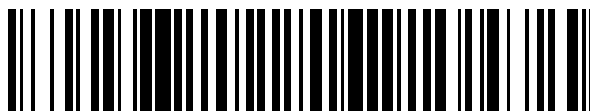


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 601 178**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.08.2006 PCT/EP2006/065525**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2007 WO07025900**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2006 E 06778313 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 1924565**

54 Título: **Diaminopirimidinas como moduladores de P2X₃ y P3X_{2/3}**

30 Prioridad:

01.09.2005 US 713243 P

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

14.02.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DILLON, MICHAEL PATRICK;
JAHANGIR, ALAM;
LUI, ALFRED SUI-TING y
WILHELM, ROBERT STEPHEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 601 178 T3

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

DESCRIPCIÓN

Diaminopirimidinas como moduladores de P2X₃ y P3X_{2/3}

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a receptores purinérgicos de P2X, y más particularmente a antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} utilizables para el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, del dolor, gastrointestinales y respiratorios.

10 La vejiga urinaria es responsable de dos funciones fisiológicas importantes: almacenamiento de la orina y vaciado de la orina. Este procedimiento implica dos etapas principales: (1) la vejiga se llena progresivamente hasta que la tensión de sus paredes se eleva por encima de un nivel umbral, y (2) se produce un reflejo nervioso, denominado reflejo de micción, que vacía la vejiga o, si ello fracasa, por lo menos provoca un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo de micción es un reflejo autonómico de la médula espinal, también puede estar inhibido o mediado por centros situados en el córtex cerebral o en el cerebro.

15 Se ha relacionado a las purinas, a través de la acción de purinorreceptores extracelulares, con una diversidad de funciones fisiológicas y patológicas (ver Burnstock, Drug Dev. Res. 28:195-206, 1993). El ATP, y en menor grado la adenosina, pueden estimular las terminaciones nerviosas sensoriales, resultando en dolor intenso y en un incremento marcado de la descarga sensorial nerviosa. Los receptores del ATP han sido clasificados en dos familias principales, los purinorreceptores P2Y y los purinorreceptores P2X, basándose en su estructura molecular, mecanismos de transducción y caracterización farmacológica.

20 Los purinorreceptores P2Y son receptores acoplados a proteína G, mientras que los purinorreceptores P2X son una familia de canales iónicos activados por ATP. Los receptores purinérgicos, en particular los receptores P2X, es conocido que forman homomultímeros o heteromultímeros. Hasta hoy se han clonado los ADNc de varios subtipos de receptores P2X, entre ellos: seis receptores homoméricos, P2X₁, P2X₂, P2X₃, P2X₄, P2X₅ y P2X₇, y tres receptores heteroméricos: P2X_{2/3}, P2X_{4/6} y P2X_{1/5} (ver, por ejemplo, Chen et al., Nature 377:428-431, 1995; Lewis et al., Nature 377:432-435, 1995, y Burnstock, Neuropharmacol. 36:1127-1139). La estructura y mapeado cromosómico de la subunidad de ratón del receptor P2X₃ genómico también ha sido descrita (Souslova et al., Gene 195:101-111, 1997). In vitro, la coexpresión de las subunidades de receptor P2X₂ y P2X₃ resulta necesaria para producir corrientes activadas por ATP con las propiedades observadas en algunas neuronas sensoriales (Lewis et al., Nature 377:432-435, 1995).

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

35 Algunas pruebas recientes sugieren además un papel de los receptores de ATP y purinérgicos endógenos en las respuestas nociceptivas en el ratón (Tsuda et al., Br. J. Pharmacol. 128:1497-1504, 1999). La activación inducida por ATP de los receptores P2X en las terminaciones nerviosas del ganglio de la raíz dorsal en la médula espinal se ha demostrado que estimula la liberación de glutamato, un neurotransmisor clave que participa en la señalización nociceptiva (Gu y MacDermott, Nature 389:749-753, 1997). Se han identificado receptores de P2X₃ en neuronas nociceptivas en la pulpa dentaria (Cook et al., Nature 387:505-508, 1997). El ATP liberado de las células dañadas puede conducir de esta manera a dolor mediante la activación de receptores que contienen P2X₃ y/o P2X_{2/3} sobre terminaciones de nervios sensoriales nociceptivos. Lo anterior es consistente con la inducción de dolor con ATP aplicado intradérmicamente en el modelo de base blíster humano (Bleehen, Br. J. Pharmacol. 62:573-577, 1978). Se ha demostrado que los antagonistas de P2X son analgésicos en modelos animales (Driessen y Starke, Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 350:618-625, 1994). Esta evidencia sugiere que P2X₂ y P2X₃ participan en la nocicepción y que los moduladores de los receptores P2X resultan potencialmente útiles como analgésicos.

45 Otros investigadores han demostrado que los receptores P2X₃ se expresan en el colon humano y que se expresan a niveles más altos en el colon inflamado que en el colon normal (Yiangou et al., Neurogastroenterol. Mot. 13:365-69, 2001). Otros investigadores han implicado el receptor P2X₃ en la detección de distensión o presión intraluminal del intestino y en el inicio de las contracciones reflejas (Bian et al., J. Physiol. 551.1:309-22, 2003) y lo han relacionado con la colitis (Wynn et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 287:G647-57, 2004).

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

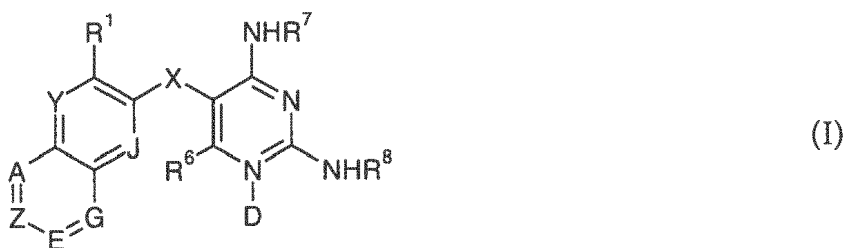
El documento nº WO 02/094767 proporciona compuestos que son antagonistas de P2X₃ y P2X₂/P2X₃ que resultan útiles en el tratamiento del dolor y la sobreactividad de la vejiga de la incontinencia urinaria.

El documento nº WO 01/44213 proporciona compuestos de piperidina, la utilización de los mismos como medicamentos, composiciones que los contienen y procedimientos para la preparación de los mismos.

La patente EP nº 11310493 proporciona derivados N-adamantil-alkil-bencilamina, un procedimiento para la preparación de los mismos, intermediarios útiles en la preparación de los mismos, composiciones farmacéuticas que los contienen, y la utilización de los mismos en el tratamiento de la inflamación, la osteoartritis, la artritis reumatoide, el cáncer, la reperfusión o la isquemia en el ictus o el ataque cardíaco, las enfermedades autoinmunitológicas y otros trastornos.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, existe una necesidad de métodos para el tratamiento de enfermedades, condiciones y trastornos mediados por receptores de P2X₃ y P2X_{2/3}, así como una necesidad de compuestos que actúen como moduladores de los receptores de P2X, incluyendo los antagonistas de los receptores de P2X₃ y P2X_{2/3}. La presente invención satisface dichas necesidades, así como otras.

La invención proporciona compuestos de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que:

X es -CH₂-; -O-; -S(O)_n-; o -NR^c-; en el que n es 0 a 2 y R^c es hidrógeno o alquilo,

D es un oxígeno opcional,

uno o dos de entre A, E, G, J, Y y Z son N, mientras que los otros son CR^a, o A, E, G, J, Y y Z son CR^a,

R¹ es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halo, haloalquilo o hidroxialquilo,

cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, amino, aminosulfonilo, halo, amido, haloalquilo,

alcoxi, hidroxí, haloalcoxi, nitro, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquini-alcoxi, alquilsulfonilo,

arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclil-alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo,

heteroaralquilo, fenoxi sustituido opcionalmente, -C≡C-R^b-; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^c; -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^d)_n-R^c,

en los que m y n son, cada uno independientemente, 0 o 1, Z es O o NR^d, R^b es hidrógeno, alquilo, arilo,

aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, cianoalquilo,

alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo y heterociclil-alquilo; R^c es hidrógeno, alquilo, hidroxí, alcoxi,

amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^d es, independientemente, hidrógeno o alquilo,

R⁶ es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, amino o alcoxi,

R⁷ y R⁸, cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo,

haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarboniloxialquilo,

hidroxicarbonilalquilo, hidroxialquilo, hidroxicarbonilalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,

heteroarilsulfonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o -(C=O)-R^e,

en el que R^e es alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo,

heteroariloxi, aralquilo, aralcoxi, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, -(CH₂)_p-C(=O)-R^f, -(CH=CH)-C(=O)-R^f, o -

CH(NH₂)-R^g, en el que R^f es hidrógeno, hidroxí, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalquilo,

cicloalquilalcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, aralquilo, aralcoxi, heteroaralquilo, heteroaralcoxi o amino;

p es 2 o 3; R^g es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, fenilo sustituido opcionalmente, bencilo,

guanidinilalquilo, carboxialquilo, amidoalquilo, tioalquilo o imidazolalquilo.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

X es $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})_n-$ o $-\text{NR}^c-$, en el que n es 0 a 2 y R^c es hidrógeno o alquilo,

D es un oxígeno opcional,

R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halo, haloalquilo o hidroxialquilo,

uno o dos de entre A, E, G, J, Y y Z son N, mientras que los demás son CR^a , o A, E, G, J, Y y Z son CR^a , en el que

cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, amino, halo, amido, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, nitro, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquinilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicliclcoxilo, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, fenoxi sustituido opcionalmente, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^b-$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^c$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^d)_n-\text{R}^c$, en el que m y n, cada uno independientemente, es 0 o 1, Z es O o NR^d , R^b es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, cianoalquilo, alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo y heterocicliclcoxilo; R^c es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^d es, independientemente, hidrógeno o alquilo,

R^e es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, amino o alcoxi,

R^7 y R^8 , cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarbonilalquilo, hidroxycarbonilalquilo, hidroxialquilo, carbonilalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilsulfonilo, heterociclilo, heterocicliclcoxilo, o $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^e$, en el que

R^e es alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, aralquilo, aralcoxi, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{O})-\text{R}^f$, $-(\text{CH}=\text{CH})-\text{C}(\text{O})-\text{R}^f$ o $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}^g$, en los que

R^f es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, aralquilo, aralcoxi, heteroaralquilo, heteroaralcoxi o amino; p es 2 o 3; R^g es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, fenilo sustituido opcionalmente, bencilo, guanidinilalquilo, carboxialquilo, amidoalquilo, tioalquilo o imidazolalquilo.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, métodos de utilización de los compuestos y métodos de preparación de los compuestos.

A menos que se indique lo contrario, las expresiones siguientes utilizadas en la presente solicitud, incluyendo la memoria y reivindicaciones, presentan las definiciones proporcionadas posteriormente. Debe indicarse que, tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" o "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "agonista" se refiere a un compuesto que incrementa la actividad de otro compuesto o sitio de receptor.

El término "alquilo" se refiere a la fracción hidrocarburo saturada lineal o ramificada monovalente que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que presenta entre uno a doce átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir alquilo C_1-C_6 . Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo y dodecilo.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un doble enlace, por ejemplo etenilo y propenilo.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene por lo menos un triple enlace, por ejemplo etinilo y propinilo.

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

El término "alcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-\text{OR}$, en la que R es una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones alcoxi se incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi.

El término "alcoxialquilo" se refiere a una fracción de fórmula $\text{R}^a-\text{O}-\text{R}^b$, en la que R^a es alquilo y R^b es alquilenilo tal como se define en la presente memoria. Entre los grupos alcoxialquilo ejemplares se incluyen, a título de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a una fracción de fórmula $-\text{R}'-\text{R}''$, en la que R' es oxo y R'' es alquilo tal como se define en la presente memoria.

- El término "alquilsulfonilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es $-SO_2-$ y R'' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 5 El término "alquilsulfonilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''-R'''$, en la que R' es alquileno, R'' es $-SO_2-$ y R''' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "alquilamino" se refiere a una fracción de fórmula $-NR-R'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 10 El término "alcoxi-amino" se refiere a una fracción de fórmula $-NR-OR'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "alquilsulfanilo" se refiere a una fracción de fórmula $-SR$, en la que R es alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 15 El término "aminoalquilo" se refiere a un grupo $-R-R'$, en el que R' es amino y R es alquileno tal como se define en la presente memoria. El término "aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo y 2-aminopropilo. La fracción amino de "aminoalquilo" puede sustituirse una o dos veces con alquilo, proporcionando "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo", respectivamente. El término "alquilaminoalquilo" incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo y etilaminoetilo. El término "dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo y N-metil-N-etilaminoetilo.
- 20 El término "aminoalcoxi" se refiere a un grupo $-OR-R'$, en el que R' es amino y R es alquileno tal como se define en la presente memoria.
- 25 El término "aminosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-SO_2-NR'R''$, en la que R' y R'' , cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo.
- El término "alquilsulfonilamido" se refiere a una fracción de fórmula $-NR'SO_2-R$, en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.
- 30 El término "aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-O-C(O)-NR'R''$, en la que R es alquileno y R' , R'' son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo tal como se define en la presente memoria.
- 35 El término "alquilalcoxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileno y R' es alquileno tal como se define en la presente memoria.
- El término "antagonista" se refiere a un compuesto que reduce o impide la acción de otro compuesto o sitio de receptor.
- 40 El término "arilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste de un anillo aromático mono-, bi- o tri-cíclico. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxodifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo y etilendioxifenilo sustituidos opcionalmente, que incluye derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.
- 45 Los términos "arilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse intercambiamente, se refieren a un radical $-R^aR^b$, en el que R^a es un grupo alquileno y R^b es un grupo arilo tal como se define en la presente memoria, por ejemplo fenilalquilos tales como bencilo, feniletilo y 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo son ejemplos de arilalquilo.
- El término "arilsulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $-SO_2-R$, en la que R es arilo tal como se define en la presente memoria.
- 55 El término "ariloxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R$, en la que R es arilo tal como se define en la presente memoria.
- 60 El término "aralquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-O-R-R''$, en la que R es alquileno y R' es arilo tal como se define en la presente memoria.

El término “cianoalquilo” se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo tal como se define en la presente memoria y R'' es ciano o nitrilo.

El término “cicloalquilo” se refiere a una fracción carbocíclica saturada monovalente que consiste de anillos mono- o bi-cíclicos. El término cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Entre los ejemplos de fracciones cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, incluyendo derivados parcialmente insaturados de los mismos.

El término “cicloalquilalquilo” se refiere a una fracción de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria.

El término “heteroalquilo” se refiere a un radical alquilo tal como se define en la presente memoria, en la que uno, dos o tres átomos de hidrógeno han sido sustituidos por un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste de $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero entre 0 y 2), bajo la condición de que el punto de unión del radical heteroalquilo es mediante un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son, independientemente uno de otro, hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y en el caso de que n sea 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y en el caso de que n sea 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Entre los ejemplos representativos se incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiltilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiltilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropilo, metilamino-sulfonilmetilo, metilamino-sulfonietilo y metilaminosulfonilpropilo.

El término “heteroarilo” se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos anulares que presentan por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O o S, siendo C los átomos anulares restantes, bajo la condición de que el punto de unión del radical heteroarilo se encuentre en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, benzotienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, bencimidazolilo, benzooxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo y acridinilo sustituidos opcionalmente, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

El término “heteroarilalquilo” o “heteroalquilo” se refiere a un grupo de fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

El término “heteroarilsulfonilo” se refiere a un grupo de fórmula $-SO_2-R$, en la que R es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

El término “heteroariloxi” se refiere a un grupo de fórmula $-O-R$, en la que R es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

El término “heteroalquiloxi” se refiere a un grupo de fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

Los términos “halo”, “halógeno” y “haluro”, que pueden utilizarse intercambiabilmente, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo” se refiere a alquilo tal como se define en la presente memoria en el que uno o más hidrógenos han sido sustituidos por un halógeno igual o diferente. Entre los haloalquilos ejemplares se incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ y perfluoroalquilo (por ejemplo $-CF_3$).

El término “haloalcoxi” se refiere a una fracción de fórmula $-OR$, en la que R es una fracción haloalquilo tal como se define en la presente memoria. Un haloalcoxi ejemplar es difluorometoxi.

El término “heterocicloamino” se refiere a un anillo saturado en el que por lo menos un átomo anular es N, NH o N-alquilo y los átomos anulares restantes forman un grupo alquileo.

El término “heterociclilo” se refiere a una fracción saturada monovalente que consiste de uno a tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo

- heterociclilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heterociclilo se incluyen piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazoliloidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazoliloidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilosulfóxido, tiamorfolinilosulfona, dihidroquinolinilo, dihidrisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y tetrahidroisoquinolinilo sustituidos opcionalmente.
- El término "heterociclilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "heterocicliloxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR$, en la que R es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "heterociclilalcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR-R'$, en la que R es alquileo y R' es heterociclilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialcoxi" se refiere a una fracción de fórmula $-OR$, en la que R es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialquilamino" se refiere a una fracción de fórmula $-NR-R'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialquilaminoalquilo" se refiere a una fracción de fórmula $-R-NR'-R''$, en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo y R'' es hidroxialquilo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-(CO)-OH$, en la que R es alquileo tal como se define en la presente memoria.
- El término "hidroxialquiloalquilo" o "hidroxialcoxicarbonilalquilo" se refiere a un grupo de fórmula $-R-C(O)-O-R-OH$, en la que cada R es alquileo y puede ser igual o diferente.
- El término "hidroxialquilo" se refiere a una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria, sustituida con uno o dos, preferentemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que el mismo átomo de carbono no porta más de un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos representativos se 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.
- El término "hidroxicicloalquilo" se refiere a una fracción cicloalquilo tal como se define en la presente memoria en la que uno, dos o tres átomos de hidrógeno en el radical cicloalquilo han sido sustituidos con un sustituyente hidroxilo. Entre los ejemplos representativos se incluyen 2-, 3- ó 4-hidroxiciclohexilo.
- El término "urea" o "ureido" se refiere a un grupo de fórmula $-NR'-C(O)-NR''R'''$, en la que R', R'' y R''', cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo.
- El término "carbamato" se refiere a un grupo de fórmula $-O-C(O)-NR'R''$, en la que R' y R'', cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo.
- El término "carboxi" se refiere a un grupo de fórmula $-O-C(O)-OH$.
- El término "sulfonamido" se refiere a un grupo de fórmula $-SO_2-NR'R''$, en la que R', R'' y R''', cada uno independientemente, es hidrógeno o alquilo.
- La expresión "sustituido opcionalmente", utilizada en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo", se refiere a un arilo, fenilo, heteroarilo, ciclohexilo o heterociclilo que se sustituye opcionalmente independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, $-COR$ (en la que R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), $-(CR'R'')_n-COOR$ (en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo) o $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (en la que n es un número entero entre 0 y 5, R' y R'' son independientemente hidrógeno o alquilo, y R^a y R^b son, independientemente uno de otro, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, fenilo o fenilalquilo).

- 5 La expresión “grupo saliente” se refiere al grupo con el significado asociado convencionalmente al mismo en química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen halógeno, alcano- o arilén-sulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosililo y tienilo, dihalofosfinoilo; bencililo, isopropilo y acilo sustituidos opcionalmente.
- 10 El término “modulador” se refiere a una molécula que interactúa con una diana. Entre las interacciones se incluyen agonista y antagonista, tal como se define en la presente memoria.
- 15 El término “opcional” u “opcionalmente” se refiere a que el suceso o circunstancia seguidamente indicado puede no producirse y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia se produce y casos en los que no se produce.
- “Enfermedad” o “estado de enfermedad” se refiere a cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.
- 20 La expresión “solvente orgánico inerte” o “solvente inerte” se refiere a que el solvente es inerte bajo las condiciones de reacción descritas conjuntamente con la misma, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano y piridina. A menos que se indique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.
- 25 La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no deseable biológicamente o de otro modo y que incluye aceptable para el uso farmacéutico veterinario así como humano.
- 30 La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” de un compuesto se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se define en la presente memoria, y que presentan una actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Entre dichas sales se incluyen:
- 35 las sales de adición de ácido que se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, o que se forman con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trimetilacético, o
- 40 sales formadas al sustituir un protón ácido presente en el compuesto parental por un ión metálico, por ejemplo un ión metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio, o coordinados con una base orgánica o inorgánica. Entre las bases orgánicas aceptables se incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina y trometamina. Entre las bases inorgánicas aceptables se incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.
- 45 Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.
- 50 Debe entenderse que entre todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables se incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en la presente memoria, de la misma sal de adición de ácido.
- 55 La expresión “grupo protector” se refiere al grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de manera que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el sentido convencionalmente asociado al mismo en química sintética. Determinados procedimientos de la presente invención se basan en los grupos protectores que bloquean los átomos reactivos de nitrógeno y/o oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones “grupo protector de amino” y “grupo protector de nitrógeno” se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria y se refiere a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos.
- 60 Entre los grupos protectores de nitrógeno ejemplares se incluyen trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbocencililo, CBZ), p-metoxi-benciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo (BOC). El experto en la materia conocerá cómo seleccionar un grupo por la facilidad de eliminación y la capacidad de resistir las reacciones siguientes.

- 5 El término “solvatos” se refiere a formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos presentan una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando de esta manera un solvato. En el caso de que el solvente sea agua, el solvato formado es un hidrato; en el caso de que el solvente sea alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular de H₂O, siendo esta combinación capaz de formar uno o más hidratos.
- 10 El término “sujeto” se refiere a mamíferos y a no mamíferos. El término “mamíferos” se refiere a cualquier miembro de la clase mamíferos, incluyendo el ser humano, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simio y mono; animales de granja, tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas. Entre los ejemplos de no mamíferos se incluyen las aves. El término “sujeto” no se refiere a ninguna edad o sexo en particular.
- 15 La expresión “trastornos del tracto urinario” o “uropatía” utilizadas intercambiamente con “síntomas del tracto urinario” se refiere a cambios patológicos en el tracto urinario. Entre los ejemplos de trastornos del tracto urinario se incluyen incontinencia, hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, obstrucción de la salida, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia imperiosa, uretritis, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga.
- 20 La expresión “estados de enfermedad asociados al tracto urinario” o “estados de enfermedad del tracto urinario” o “uropatía” utilizados intercambiamente con “síntomas del tracto urinario” se refieren a los cambios patológicos en el tracto urinario, o a la disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o su innervación que causan trastornos del almacenamiento o vaciado urinario. Entre los síntomas del tracto urinario se incluyen la vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), la obstrucción de la salida, la insuficiencia de la salida y la hipersensibilidad pélvica.
- 25 La “vejiga hiperactiva” o “hiperactividad del detrusor” incluye los cambios que se manifiestan sintómicamente como urgencia, frecuencia, capacidad alterada de la vejiga, incontinencia, umbral de micción, contracciones inestables de la vejiga, espasticidad esfintérica, hiperreflexia del detrusor (vejiga neurogénica) e inestabilidad del detrusor.
- 30 La “obstrucción de la salida” incluye la hipertrofia prostática benigna (HPB), la enfermedad de estenosis uretral, tumores, tasas de flujo bajas, dificultad para iniciar la micción, urgencia y dolor suprapúbico.
- 35 La “insuficiencia de la salida” incluye la hipermotilidad uretral, la deficiencia esfintérica intrínseca, la incontinencia mixta y la incontinencia por estrés.
- 40 La “hipersensibilidad pélvica” incluye el dolor pélvico, la cistitis (celular) intersticial, la prostatodinia, la prostatitis, la vulvadinia, la uretritis, la orquialgia y la vejiga hiperactiva.
- El “trastorno respiratorio” se refiere a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), al asma y al broncoespasmo.
- 45 El “trastorno gastrointestinal” (“trastorno GI”) se refiere al síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad del intestino inflamatorio (EII), los cólicos biliares y otros trastornos biliares, el cólico renal, el SII con diarrea dominante y el dolor asociado a la distensión GI.
- 50 La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto que, administrada en un sujeto para tratar un estado de enfermedad, resulta suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad bajo tratamiento, la severidad o la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico o profesional veterinario responsable, y otros factores.
- 55 Las expresiones “las definidas anteriormente” y “aquellas definidas en la presente memoria” en referencia a una variable incorporan mediante referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferentes, más preferentes y todavía más preferentes, en caso de existir.
- 60 El término “tratar” o “tratamiento” de un estado de enfermedad incluye:
- (i) prevenir el estado de enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede encontrarse expuesto o predispuesto al estado de enfermedad, pero que todavía no experimenta o manifiesta síntomas del estado de enfermedad.

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

5 Los términos “tratar”, “contactar” y “reaccionar” en referencia a una reacción química se refieren a añadir o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas con el fin de producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado pueden no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos que han sido añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios que son producidos en la mezcla que conducen finalmente a la formación del producto indicado y/o deseado.

15 En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AutoNom™ v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente memoria se prepararon utilizando el programa ISIS®, versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras en la presente memoria indica la presencia de un átomo de hidrógeno. En el caso de que exista un centro quiral en una estructura pero no se muestre una estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados a la estructura quiral se encontrarán comprendidos en la estructura.

20 En determinadas realizaciones de fórmula I, X es -O- o -CH₂-.

En muchas realizaciones de fórmula I, D se encuentra ausente.

25 En determinadas realizaciones de fórmula I, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo. En dichas realizaciones, R¹ puede ser isopropilo, yodo o etinilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

30 En determinadas realizaciones de fórmula I, R² es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula I, cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, heteroarilo, ciano o -C≡C-R^a.

35 En determinadas realizaciones de fórmula I, cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo, halo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, heteroarilo, alquilsulfonilo o -C≡C-R^b.

En determinadas realizaciones de fórmula I, cada R^a es, independientemente, hidrógeno, alquilo o alcoxi.

40 En determinadas realizaciones de fórmula I, R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

45 En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo.

50 En determinadas realizaciones de fórmula I, X es O o -CH₂-, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo y R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, metilo o metoxi.

En determinadas realizaciones de fórmula I, X es O o -CH₂-, R¹ es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, metilo o metoxi, y R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

55 En determinadas realizaciones de fórmula I, X es O o -CH₂-, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, metilo o metoxi, y R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

En determinadas realizaciones de fórmula I, X es O o -CH₂-, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, metilo o metoxi, y R⁷ es hidrógeno y R⁸ es hidroxialquilo.

60 En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J, Y y Z son CR^a.

En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J, Y y Z son CR^a y R^a es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi.

- En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J e Y son CR^a y Z es N.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J e Y son CR^a, Z es N y R^a es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi.
- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I, Y es N y A, E, G y J son CR^a.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, Y es N, A, E, G, J y Z son CR^a, y R^a es hidrógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, halo, haloalquilo o haloalcoxi.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, Y y Z son N y A, E, G y J son CR^a.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, A es N y E, G, J, Y y Z son CR^a.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, E es N y A, Z, G, J e Y son CR^a.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, G es N y A, Z, E, J e Y son CR^a.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I, A es E y N, Z, G, J e Y son CR^a.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, Z y G son N y A, E, J e Y son CR^a.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, A y G son N y E, Z, J e Y son CR^a.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I, uno de entre Y y Z es N y A, E, G, J y el otro de Y y Z son CR^a.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, Y y A son N y Z, E, J y G son CR^a.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, Y y E son N y Z, A, J y G son CR^a.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I, Y y G son N y A, E, J y Z son CR^a.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J, Y y Z son CR^a, X es O, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, y R⁷ y R⁸ son hidrógeno.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J, Y y Z son CR^a, X es O, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, uno de entre R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J, Y y Z son CR^a, X es O, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J, Y y Z son CR^a, X es O, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, R⁸ es hidrógeno y R⁷ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I, Y es N, A, E, G, J y Z son CR^a, X es O, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, y R⁷ y R⁸ son hidrógeno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, Y es N, A, E, G, J y Z son CR^a, X es O, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, uno de entre R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I, Y es N, A, E, G, J y Z son CR^a, X es O, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- 55 En determinadas realizaciones de fórmula I, Y es N, A, E, G, J y Z son CR^a, X es O, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, R⁸ es hidrógeno y R⁷ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- 60 En determinadas realizaciones de fórmula I, A es N, E, G, J, Y y Z son CR^a, X es O, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³, R⁴ y R^a son hidrógeno, y R⁷ y R⁸ son hidrógeno.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, A es N, E, G, J, Y y Z son CR^a, X es O, R¹ es isopropilo o yodo; R², R³,

R^4 y R^a son hidrógeno, uno de entre R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.

5 En determinadas realizaciones de fórmula I, A es N, E, G, J, Y y Z son CR^a , X es O, R^1 es isopropilo o yodo; R^2 , R^3 , R^4 y R^a son hidrógeno, R^7 es hidrógeno y R^8 es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, A es N, E, G, J, Y y Z son CR^a , X es O, R^1 es isopropilo o yodo; R^2 , R^3 , R^4 y R^a son hidrógeno, R^8 es hidrógeno y R^7 es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.

10 En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J, Y y Z son CR^a , X es O, R^1 es isopropilo o yodo; R^2 , R^3 , R^4 y R^a son hidrógeno, R^a es hidrógeno o metilo, y R^7 y R^8 son hidrógeno.

15 En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J, Y y Z son CR^a , X es O, R^1 es isopropilo o yodo; R^2 , R^3 , R^4 y R^a son hidrógeno, R^a es hidrógeno o metilo, uno de entre R^7 y R^8 es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.

20 En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J, Y y Z son CR^a , X es O, R^1 es isopropilo o yodo; R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno, R^a es hidrógeno o metilo, R^7 es hidrógeno y R^8 es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.

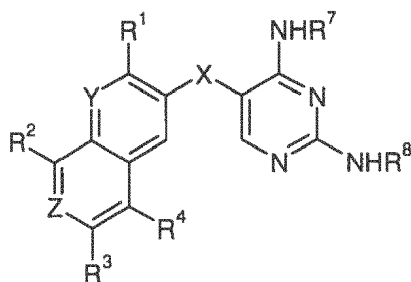
En determinadas realizaciones de fórmula I, A, E, G, J, Y y Z son CR^a , X es O, R^1 es isopropilo o yodo; R^2 , R^3 y R^4 son hidrógeno, R^a es hidrógeno o metilo, R^8 es hidrógeno y R^7 es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.

25 En realizaciones de la invención en las que R^7 o R^8 es alquilo, entre los alquilos preferentes se incluyen metilo, etilo, isopropilo, isobutilo y 1-(etil)-propilo.

En realizaciones de la invención en las que R^7 o R^8 es haloalquilo, entre los haloalquilos preferentes se incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

30 En realizaciones de la invención en las que R^7 o R^8 es hidroxialquilo, entre los hidroxialquilos preferentes se incluyen hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-metil-etilo, 2-hidroxil-1-(hidroximetil)-etilo y 3-hidroxipropilo.

35 En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula II:



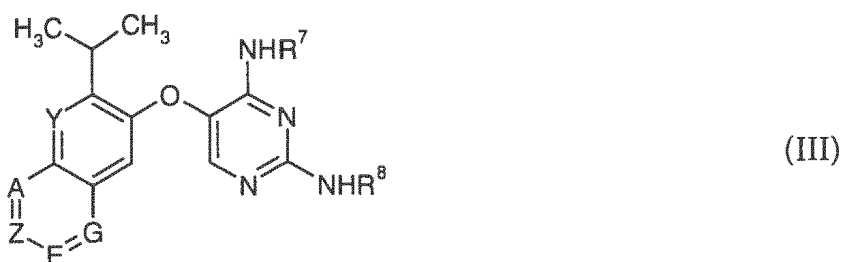
(II)

en la que:

40 R^2 , R^3 y R^4 , cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo, alqueno, amino, halo, amido, haloalquilo, alcoxi, hidroxil, haloalcoxi, nitro, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquilalcoxi, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclil-alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo, heteroaralquilo, fenoxi sustituido opcionalmente, $-C\equiv C-R^b$; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^c$; $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^d)_n-R^c$, en los que m y n son, cada uno independientemente, 0 o 1, Z es O o NR^d , R^b es hidrógeno, alquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo, cianoalquilo, alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo y heterociclil-alquilo; R^c es hidrógeno, alquilo, hidroxil, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo; cada R^d es, independientemente, hidrógeno o alquilo,

50 y X, Y, Z, R^1 , R^7 y R^8 son tal como se define en la presente memoria.

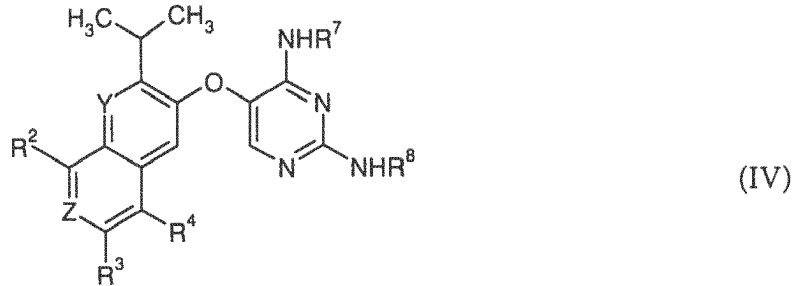
En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula III:



- 5 en la que A, E, G, Y, Z, R⁷ y R⁸ son tal como se define en la presente memoria.
- En determinadas realizaciones de fórmula III, A, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno, y R⁷ y R⁸ son hidrógeno.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula III, A, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno, uno de entre R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula III, A, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula III, A, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno y R⁷ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula III, Y es N, A, E, G y Z son CR^a, R^a es hidrógeno, y R⁷ y R⁸ son hidrógeno.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula III, Y es N, A, E, G y Z son CR^a, R^a es hidrógeno, uno de entre R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula III, Y es N, A, E, G y Z son CR^a, R^a es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula III, Y es N, A, E, G y Z son CR^a, R^a es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno y R⁷ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula III, A es N, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno, y R⁷ y R⁸ son hidrógeno.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula III, A es N, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno, uno de entre R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula III, A es N, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula III, A, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno o metilo, y R⁷ y R⁸ son hidrógeno.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula III, A, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno o metilo, uno de entre R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula III, A, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno o metilo, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.
- 45 En determinadas realizaciones de fórmula III, A, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno o metilo, R⁸ es hidrógeno y R⁷ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.

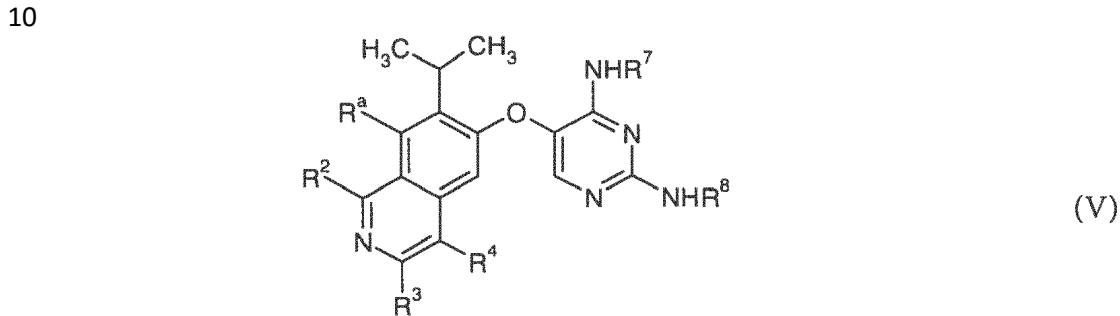
50 En determinadas realizaciones de fórmula III, A, E, G, Y y Z son CR^a, R^a es hidrógeno o metilo, R⁸ es hidrógeno y R⁷ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula IV:



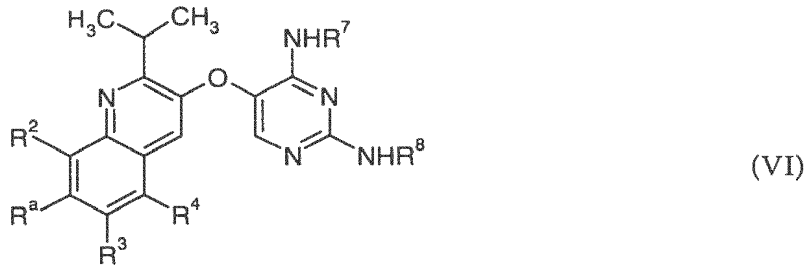
5 en la que Y, Z, R², R³, R⁴, R⁷ y R⁸ son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula V:



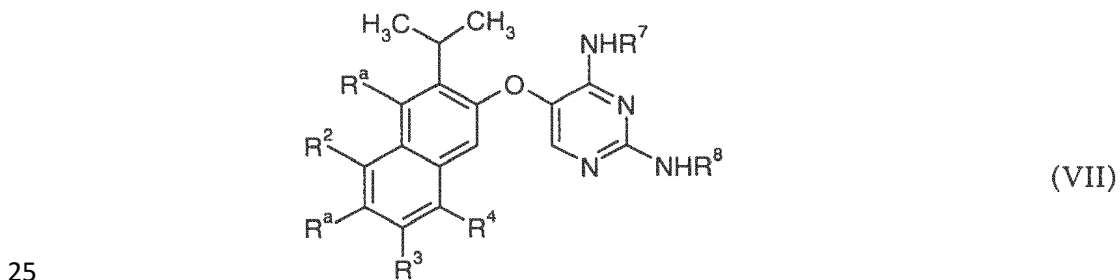
en las que R², R³, R⁴, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

15 En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula VI:



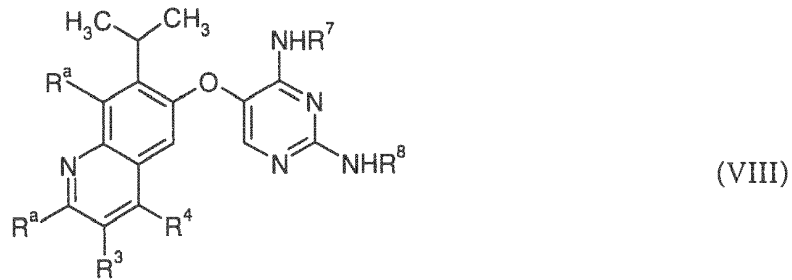
20 en las que R², R³, R⁴, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula VII:



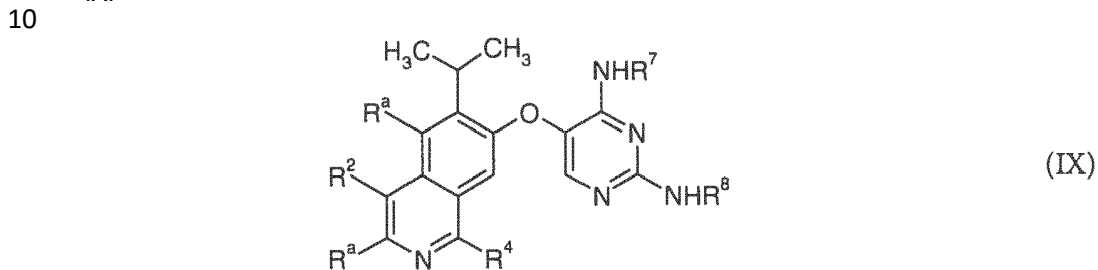
25 en las que R², R³, R⁴, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula VIII:



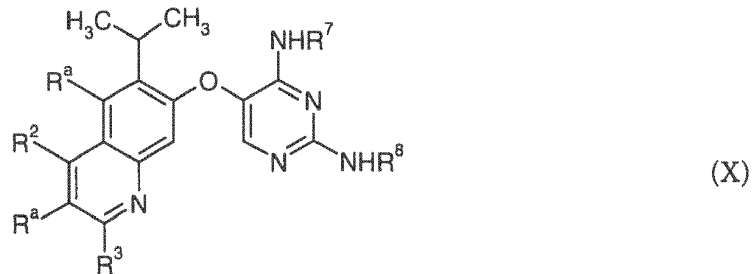
5 en las que R³, R⁴, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula IX:



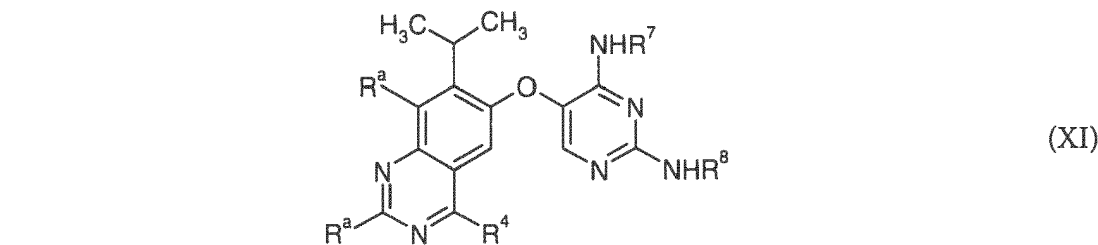
10 en las que R², R⁴, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

15 En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula X:



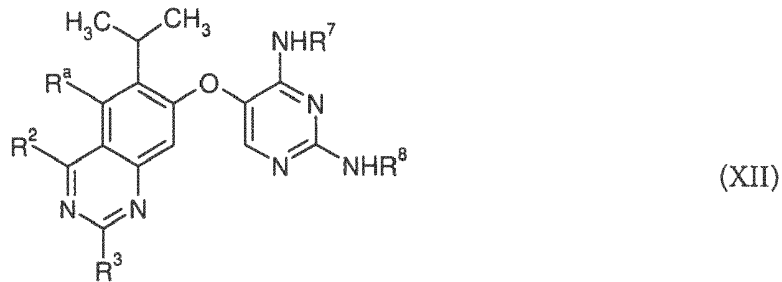
20 en las que R², R³, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula XI:



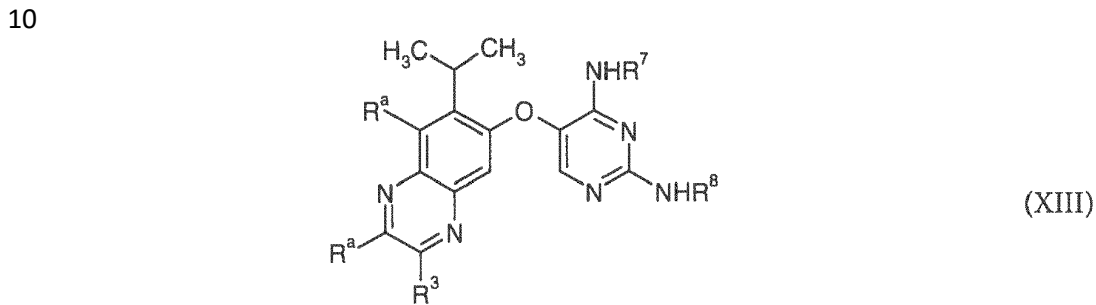
25 en las que R⁴, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula XII:



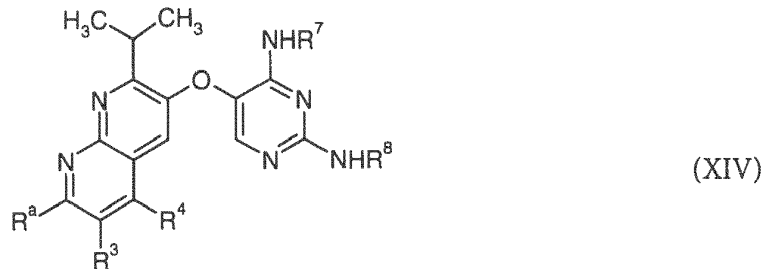
5 en las que R², R³, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula XIII:



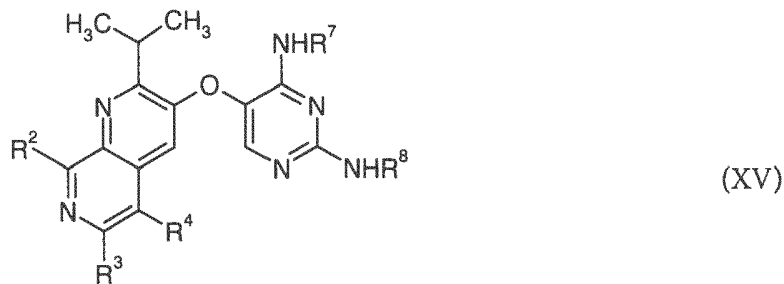
en las que R³, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

15 En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula XIV:



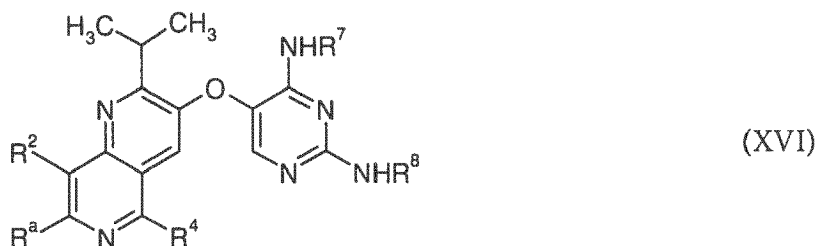
20 en las que R³, R⁴, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula XV:



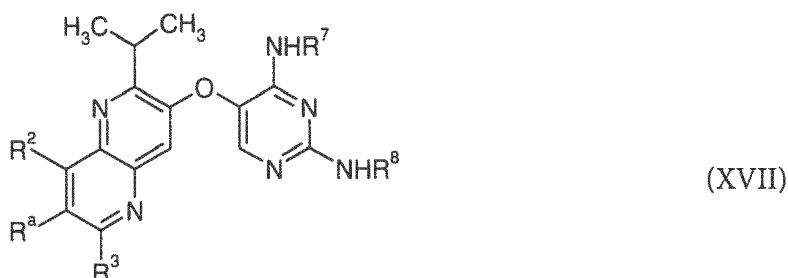
25 en las que R², R³, R⁴, R⁷ y R⁸ son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula XVI:



5 en las que R², R⁴, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones de la invención, los compuestos de la invención son más concretamente de fórmula XVII:



10 en las que R², R³, R⁷, R⁸ y R^a son tal como se define en la presente memoria.

15 En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas IV a XVII, R², R³ y R⁴ son hidrógeno.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas IV a XVII, R² es metilo, y R³ y R⁴ son hidrógeno.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas IV a XVII, R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

20 En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas IV a XVII, uno de entre R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.

25 En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas IV a XVII, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.

En determinadas realizaciones de cualquiera de las fórmulas IV a XVII, R⁸ es hidrógeno y R⁷ es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo, preferentemente hidroxialquilo.

30 En las que cualquiera de entre R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g o R^h es alquilo o contiene una fracción alquilo, dicho alquilo preferentemente es alquilo inferior, es decir alquilo C₁-C₆ y más preferentemente alquilo C₁-C₄.

35 La solicitud proporciona además métodos para tratar una enfermedad o condición mediada por un antagonista de receptor P2X₃, un antagonista de receptor P2X_{2/3}, o ambos, comprendiendo el método la administración en un sujeto que lo necesita, de una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (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 que cursa con dolor. La enfermedad del tracto urinario puede ser: capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia imperiosa, incontinencia por 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 idiopática de la vejiga. La enfermedad que cursa con dolor puede ser: dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas de racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, daño isquémico, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección viral, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable. La enfermedad puede ser un trastorno respiratorio, tal como el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma o broncoespasmo o un trastorno gastrointestinal (GI), tal como el síndrome del intestino irritable (SII),

la enfermedad intestinal inflamatoria (EII), cólicos biliares y otros trastornos biliares, cólico renal, SII con diarrea dominante, dolor asociado a distensión GI.

Se muestran compuestos representativos según los métodos de la invención en la Tabla 1.

5

TABLA 1

Nº	Nombre (Autonom™)	MP/M+H
1	5-(3-Isopropil-8-metil-naftalén-2-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina	180-182°C
2	5-(3-Isopropil-5-metil-naftalén-2-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina	148°C
3	5-(7-Isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina	206,9-208,2°C
4	5-(3-Isopropil-6-metoxi-naftalén-2-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina	170-172°C
5	S-(2-Isopropil-6-metil-quinolín-3-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina	239,4-242,1°C
6	S-(3-Yodo-naftalén-2-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina	379
7	5-(2-Isopropil-8-metil-quinolín-3-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina	248,3-249,4°C
8	5-(2-Isopropil-quinolín-3-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina	285,0-285,6°C
9	5-(6-Isopropil-quinolín-7-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina	276,3-278°C
10	5-(7-Isopropil-1-metil-isoquinolín-6-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina	242-244°C
11	2-[4-Amino-5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2-ilamino]-propano-1,3-diol	171,9-174,4°C

Pueden prepararse compuestos de la presente invención mediante una diversidad de métodos ilustrados en los esquemas ilustrativos de reacción sintética mostrados y descritos posteriormente.

10

Los materiales de partida y reactivos utilizados para la preparación de dichos compuestos generalmente se encuentran disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por el experto en la materia siguiendo procedimientos descritos en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1 a 5 y suplementos, y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 40. Los esquemas de reacción sintética siguientes son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención y pueden llevarse a cabo diversas modificaciones de estos esquemas de reacción sintética y podrán ser concebidos por el experto en la materia tras hacer referencia a la exposición contenida en la presente solicitud.

15

20

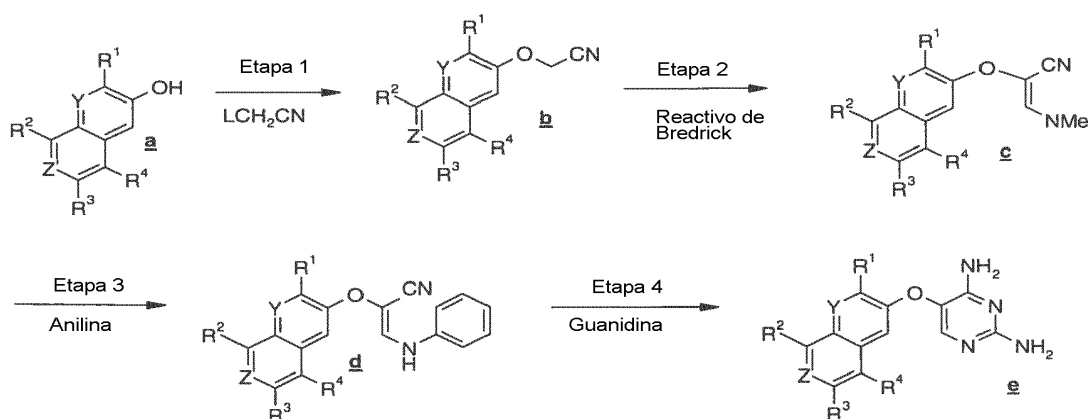
Los materiales de partida e intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo la filtración, la destilación, la cristalización y la cromatografía. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

25

A menos que se indique lo contrario, las reacciones indicadas en la presente memoria preferentemente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de reacción de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C, más preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C, y más preferente y convenientemente a aproximadamente temperatura de laboratorio (o ambiente), por ejemplo a aproximadamente 20°C.

30

El Esquema A a continuación ilustra un procedimiento sintético utilizable para preparar compuestos específicos de fórmula (I), en la que L es un grupo saliente, y R¹, R², R³ y R⁴ son tal como se define en la presente memoria.

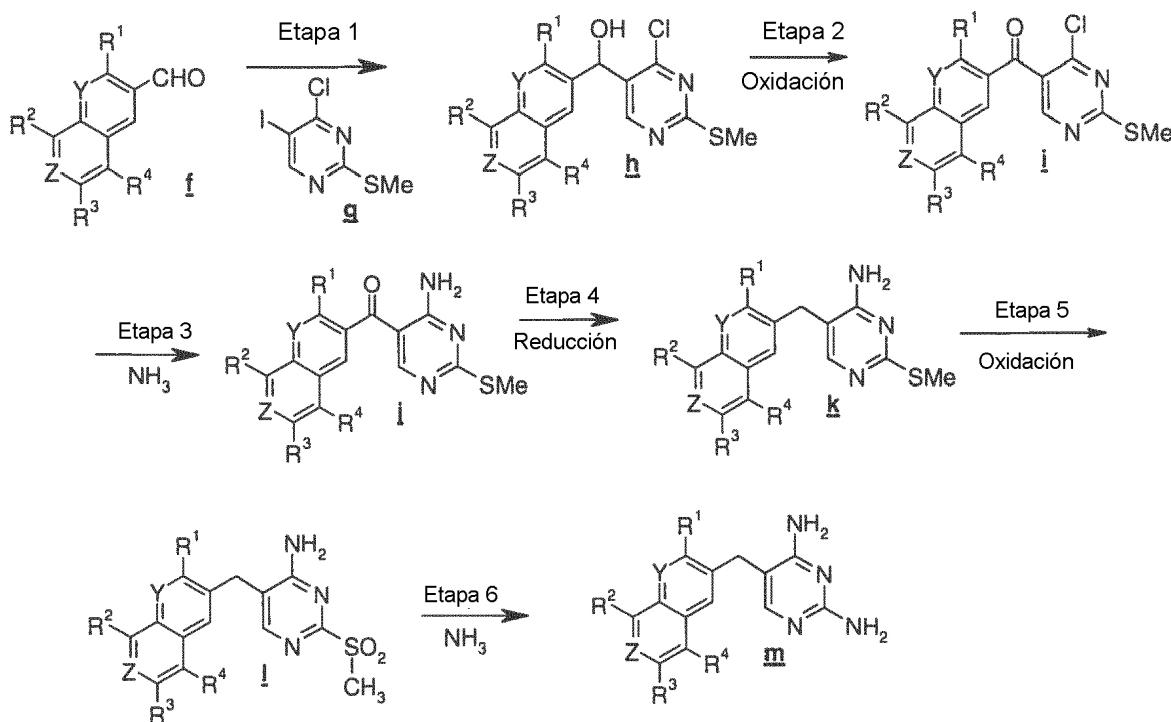


35

ESQUEMA A

En la etapa 1 del Esquema A, el fenol a se somete a una O-alkilación mediante la reacción con un reactivo acetonitrilo para formar el compuesto cianoéter b. A continuación, el compuesto b se trata con reactivo de Bredricks (t-butoxibis(dimetilamino)metano) en la etapa 2 para formar el compuesto bisdimetilamino c. En la etapa 3, el compuesto c se hace reaccionar con hidrocloreto de anilina, proporcionando el compuesto anilina d. A continuación el compuesto d se trata con hidrocloreto de guanidina en la etapa 4, proporcionando fenoxi-diamino-pirimidina e, que es un compuesto de fórmula I según la invención.

El Esquema B a continuación ilustra otro procedimiento sintético utilizable para preparar compuestos específicos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son tal como se define en la presente memoria.



ESQUEMA B

En la etapa 1 del Esquema B, se alquila el compuesto aldehído f con el reactivo de Grignard derivado a partir de 4-cloro-5-yodo-2-metilsulfanil-pirimidina g o yodopirimidina similar, proporcionando una hidroxipirimidina h. La yodopirimidina utilizada en la presente etapa puede prepararse según el procedimiento descrito por Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull. 34:2719, 1986. En la etapa 2, se oxida el compuesto hidroxilo h formando el compuesto cetona i. Seguidamente el compuesto i se somete a aminación en la etapa 3, proporcionando el compuesto aminopirimidina j. El compuesto j se somete a reducción en la etapa 4 para convertir el grupo carbonilo en un grupo metileno en el compuesto k. En la etapa 5, se lleva a cabo la oxidación del azufre, formando el compuesto sulfonilo l. En la etapa 6, se lleva a cabo una segunda reacción de aminación, convirtiendo el compuesto sulfonilo l en el compuesto diaminopirimidina m. La diaminopirimidina m es un compuesto de fórmula I según la invención.

En la sección de Ejemplos, posteriormente, se indican detalles concretos para producir los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención son utilizables para el tratamiento de un amplio abanico de enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, incluyendo estados de enfermedad del tracto urinario asociados a la obstrucción de la salida de la vejiga y condiciones de incontinencia urinaria, tales como una capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia imperiosa, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna (HPB), prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis e hipersensibilidad idiopática de la vejiga y otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.

Los compuestos de la invención se espera que resulten útiles como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y condiciones que cursan con dolor por una amplia diversidad de causas, incluyendo el dolor inflamatorio, el dolor quirúrgico, el dolor visceral, el dolor dental, el dolor premenstrual, el dolor central, el dolor debido a quemaduras, la

migraña o las cefaleas de racimo, la lesión nerviosa, la neuritis, las neuralgias, el envenenamiento, la lesión isquémica, la cistitis intersticial, el dolor de cáncer, la infección vírica, parasitaria o bacteriana, las lesiones post-traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas) y el dolor asociado a trastornos funcionales del intestino, tales como el síndrome del intestino irritable.

5 Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar trastornos respiratorios, incluyendo el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), el asma y el broncoespasmo.

10 Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar los trastornos gastrointestinales, incluyendo el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad del intestino inflamatorio (EII), los cólicos biliares y otros trastornos biliares, el cólico renal, el SII con diarrea dominante y el dolor asociado a la distensión GI.

15 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención o un isómero individual, mezclas racémicas o no racémicas de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, conjuntamente con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

20 En general, los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que presentan utilidades similares. Los intervalos de dosis adecuados típicamente son de entre 1 y 500 mg diarios, preferentemente de entre 1 y 100 mg diarios, y más preferentemente de entre 1 y 30 mg diarios, según numerosos factores, tales como la severidad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación a la que está destinada la administración y las preferencias y experiencias del profesional médico participante. El experto ordinario en la materia del tratamiento de dichas enfermedades podrá, sin necesidad de experimentación indebida y basándose en los conocimientos personales y la exposición de la presente solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

30 Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas, incluyendo las adecuadas para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflado. El modo de administración preferente generalmente es oral al utilizar un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse según el grado de la aflicción.

35 Puede introducirse un compuesto o compuestos de la invención, conjuntamente con uno o más adyuvantes, portadores o diluyentes convencionales, en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo proporcionales al intervalo de dosis diaria que se pretende utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para la utilización oral, o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal o en forma de soluciones inyectables estériles para la utilización parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, 45 aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por cada tableta, son, por consiguiente, formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

50 Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como el componente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, tabletas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tableta o un material de encapsulado. En forma de polvos, el portador generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el portador que presenta la capacidad ligante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas preferentemente contienen entre aproximadamente uno (1) y 60 aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Entre los portadores adecuados se incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión y manteca de cacao. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulado como portador, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, se encuentra

circundado por un portador, que se encuentra asociado con el mismo. De manera similar se incluyen obleas y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas pueden resultar como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

- 5 Entre otras formas adecuadas para la administración oral se incluyen preparaciones de forma líquida, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones de forma sólida que están destinadas a ser convertidas poco después de la utilización en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como la lecitina, el monooleato de sorbitán o la acacia. Pueden prepararse
- 10 soluciones acuosas mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de colorantes adecuados, saborizantes, estabilizantes y agentes espesantes. Pueden prepararse suspensiones acuosas mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además
- 15 del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes y agentes solubilizadores.

- Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria
- 20 en ampollas, jeringas prerrellenas, infusión de volumen reducido o recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden presentar dichas formas, tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizadores y/o
- 25 dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvos, obtenidos mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de solución para la constitución antes de la utilización con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos.

- 30 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general contendrán además uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes.
- 35 Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia, y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

- 40 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao en primer lugar se funde y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida seguidamente se vierte en moldes de tamaño conveniente, se dejan enfriar y solidificar.

- 45 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen además del ingrediente activo, son portadores que es conocido de la técnica que resultan apropiados.

- Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o spray. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis individual o multidosis. En este último caso, de un cuentagotas o pipeta, lo anterior puede ser llevado a cabo por el paciente administrando un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, lo anterior puede llevarse a
- 50 cabo, por ejemplo mediante una bomba de pulverización-atomización dosificadora.

- 55 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración de aerosol, particularmente en el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente presenta un tamaño de partícula reducido, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o inferior. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos de la técnica, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado, tal como clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol puede contener también convenientemente un surfactante tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse con una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en una
- 60

forma de polvos secos, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvos adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El portador de polvos formará un gel en la cavidad nasal. La composición de polvos puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o paquetes blíster a partir de los que pueden administrarse los polvos mediante un inhalador.

En caso de que se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de administración transdérmica o subcutánea de fármaco. Estos sistemas de administración resultan ventajosos en el caso de que resulte necesaria la liberación sostenida del compuesto y en el caso de que el cumplimiento del paciente de un régimen de tratamiento resulte crucial. Los compuestos en los sistemas de administración transdérmica frecuentemente se unen a un soporte sólido adhesivo en la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un intensificador de la penetración, por ejemplo azona (1-dodecil-azacicloheptán-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas preferentemente se presentan en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tales como tabletas empaquetadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, tableta, oblea o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellas en forma empaquetada.

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

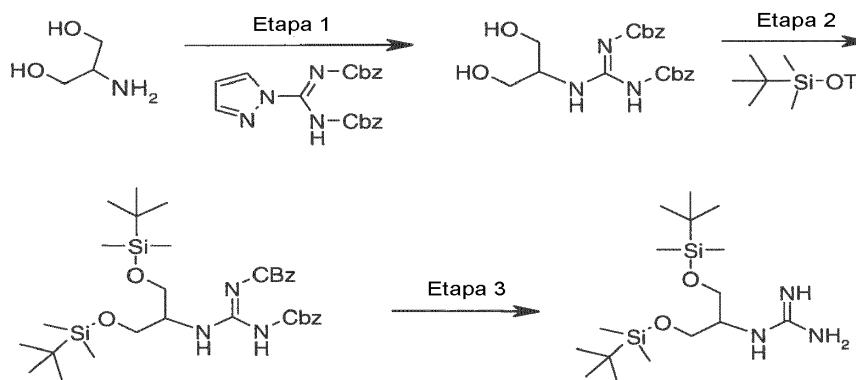
EJEMPLOS

Las preparaciones y ejemplos siguientes se proporcionan a fin de permitir que el experto en la materia entienda más claramente y pueda poner en práctica la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas, incluyendo los puntos de fusión (es decir, PF), se expresan en grados Celsius (°C). Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado pueden no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos que han sido añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios que son producidos en la mezcla que conducen finalmente a la formación del producto indicado y/o deseado.

Pueden utilizarse las abreviaturas siguientes en los Ejemplos: DCM: diclorometano/cloruro de metileno; DMF: N,N-dimetilformamida, DMAP: 4-dimetilaminopiridina; EtOAc: acetato de etilo, EtOH: etanol; cg: cromatografía de gases, HMPA: hexametilfosforamida, hplc: cromatografía líquida de alto rendimiento, IPA: ácido m-cloroperbenzoico; MeCN: acetonitrilo, NMP: N-metil-pirrolidinona, TEA: trietilamina, THF: tetrahidrofurano, LDA: diisopropilamina de litio, CCF: cromatografía de capa fina; TA: temperatura ambiente; min.: minutos.

Preparación 1: N-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-guanidina



Etapa 1: N,N'-bis(benciloxicarbonil)-N''-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-guanidina

Una solución de 2-amino-propán-1,3-diol (4,68 g, 50,4 mmoles) y N,N'-bis(benciloxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamida (20,0 g, 52,9 mmoles) en THF se agitó durante 1 hora y se concentró al vacío. El residuo se lavó con éter dietílico, proporcionando N,N'-bis(benciloxicarbonil)-N''-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-guanidina (20,9 g, 100%) en forma de un sólido blanco: EM (M+H)=402.

Etapa 2: N,N'-bis(benciloxicarbonil)-N''-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-etil]-guanidina

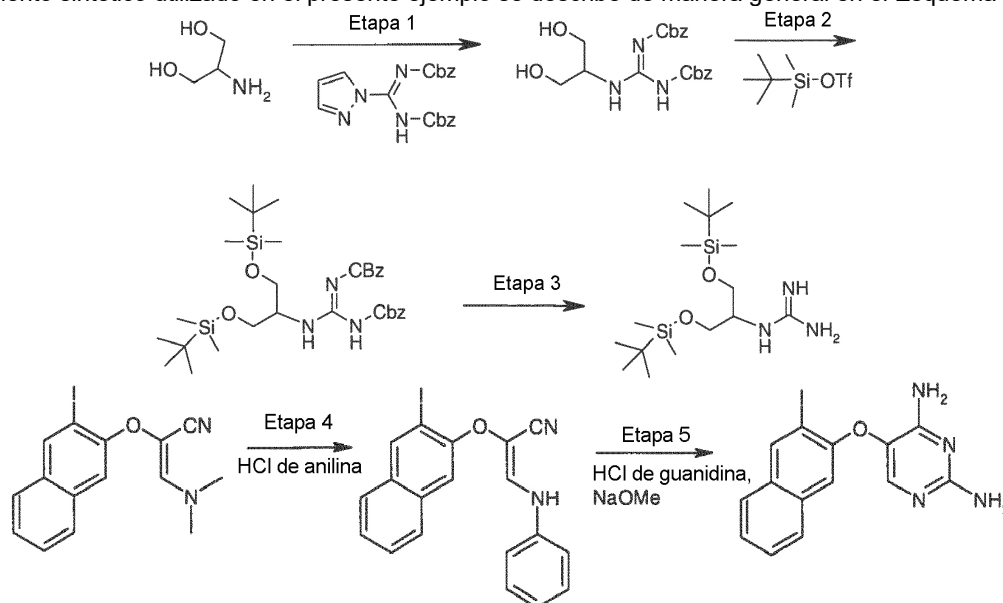
A una solución a 0°C de N,N'-bis(benciloxicarbonil)-N''-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-guanidina (10,82 g, 25,6 mmoles) y 2,6-lutidina (10,4 ml, 89,6 mmoles) en 100 ml de DCM se añadió lentamente triflato de terc-butil-dimetilsilaniloxi (18,8 ml, 81,4 mmoles). Tras 1,5 horas, la mezcla se vertió en solución acuosa saturada fría de cloruro amónico, se extrajo con DCM, se secó con Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando 23,42 g de un aceite que solidificó al dejar reposar. El residuo se lavó con MeOH, proporcionando N,N'-bis(benciloxicarbonil)-N''-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-etil]-guanidina (12,48 g, 74%) en forma de un sólido blanco: EM (M+H)=630.

Etapa 3: N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-etil]-guanidina

A una solución de N,N'-bis(benciloxicarbonil)-N''-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-etil]-guanidina (12,48 g, 19,8 mmol) en 100 ml de EtOH se añadió Pd/C al 5% (0,5 g). La mezcla se agitó bajo H₂ a 50 psi. Tras 2 horas, la mezcla se filtró a través de un filtro de Celite y se concentró al vacío, proporcionando N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-etil]-guanidina (7,6 g, 106%) en forma de una espuma blanca: EM (M+H)=362.

Ejemplo 1: 5-(5-buta-1,3-dienil-2-yodo-4-metil-fenoxi)-pirimidín-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general en el Esquema C.

**ESQUEMA C**Etapa 1: 3-yodo-naftalén-2-ol

A una solución bajo agitación de 3-aminonaftol (5,41 g, 34 mmoles) en 25 g de hielo triturado, 30 ml de agua y 10 ml de HCl concentrado a 10°C se añadió lentamente una solución de nitrato sódico (2,46 g, 36 mmoles) en 10 ml de agua. Se añadió lentamente una solución de yoduro potásico (6,21 g, 37 mmoles) en 20 ml de agua, bajo agitación a 10°C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a TA, después se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua y solución acuosa al 10% de sulfito sódico. La capa orgánica se filtró a través de un filtro de Celite y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se cromatógrafió el residuo (EtOAc al 15%/hexanos), proporcionando 2,0 g de 3-yodo-naftalén-2-ol.

Etapa 2: (3-yodo-naftalén-2-iloxi)-acetonitrilo

Una mezcla de 3-yodo-naftalén-2-ol (2,0 g, 7,4 mmoles), bromoacetonitrilo (1,066 g, 8,88 mmoles) y carbonato potásico (2,04 g, 14,81 mmoles) en tres ml de acetonitrilo se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y se filtró. Se lavó el filtrado con solución acuosa al 2% de NaOH, agua y solución hipersalina saturada, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cristalizó a partir de EtOAc/hexanos, proporcionando 2,07 g de (3-yodo-naftalén-2-iloxi)-acetonitrilo, PF=105°C a 107°C, EM (M+H)=309.

10 Etapa 3: 2-(5-buta-1,3-dienil-2-yodo-4-metil-fenoxi)-3-dimetilamino-acrilonitrilo

Una mezcla de (3-yodo-naftalén-2-iloxi)-acetonitrilo (2,02 g, 6,53 mmoles) y reactivo de Bredrick ((t-butoxibis(dimetilamino)metano, 4,55 g, 26,14 mmoles) se calentó a 100°C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 2-(5-buta-1,3-dienil-2-yodo-4-metil-fenoxi)-3-di-metilamino-acrilonitrilo en bruto, que se utilizó en el mismo matraz directamente en la etapa siguiente.

15 Etapa 4: 2-(5-buta-1,3-dienil-2-yodo-4-metil-fenoxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo

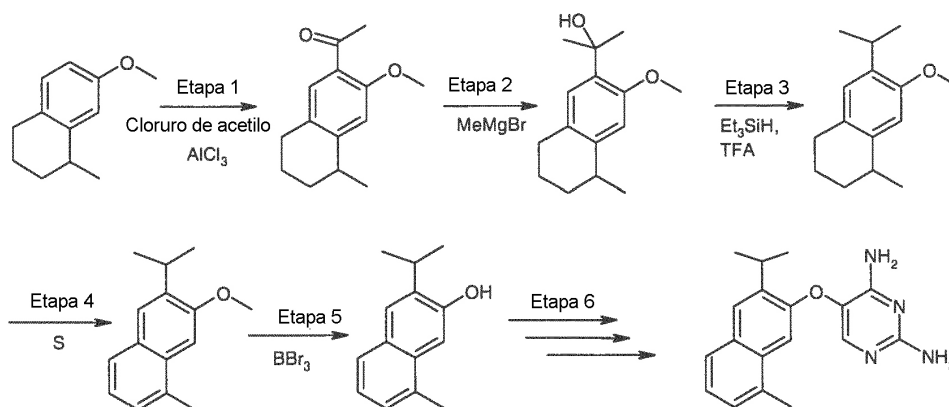
Al 2-(5-buta-1,3-dienil-2-yodo-4-metil-fenoxi)-3-dimetilamino-acrilonitrilo en bruto de la etapa 3 se añadió hidrocloreto de anilina (2,54 g, 19,59 mmoles) y etanol (25 ml). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 2-(5-buta-1,3-dienil-2-yodo-4-metil-fenoxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo en bruto, que se utilizó en el mismo matraz directamente en la etapa siguiente.

25 Etapa 5: 5-(5-buta-1,3-dienil-2-yodo-4-metil-fenoxi)-pirimidín-2,4-diamina

A una suspensión de hidrocloreto de guanidina (3,10 g, 32,5 mmoles) en 10 ml de etanol se añadió una solución de NaOMe al 25% en metanol (7,0 ml, 32,5 mmoles). La solución resultante se añadió al 2-(5-buta-1,3-dienil-2-yodo-4-metil-fenoxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo en bruto de la etapa 4, y la mezcla se calentó bajo reflujo y nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatógrafió en sílice (MeOH al 10%/cloruro de metileno + NH_4OH al 0,1%) y se recrystalizó a partir de EtOAc, proporcionando 2,1 g de 5-(5-buta-1,3-dienil-2-yodo-4-metil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, PF=195°C a 197°C.

35 Ejemplo 2: 5-[2-isopropil-4-metil-5-(1-metil-buta-1,3-dienil)-fenoxi]-pirimidín-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general en el Esquema D.



ESQUEMA D

45 Etapa 1: 1-(3-metoxi-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-2-il)-etanona

A una solución bajo agitación de 7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (6,3 g, 35,74 mmoles) en 60 ml de 1,2-dicloroetano a 0°C bajo nitrógeno se añadió tricloruro de aluminio (5,24 g, 39,32 mmoles), seguido de cloruro de acetilo (2,8 ml, 39,32 mmoles). Se agitó la mezcla resultante durante 18 horas a TA y después se vertió en HCl acuoso al 5% y se extrajo con cloruro de metileno. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina, se

secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida, rindiendo 5,1 g de 1-(3-metoxi-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-2-il)-etanona, PF=48°C a 50°C.

Etapa 2: 2-(3-metoxi-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-2-il)-propán-2-ol

5 Se disolvió 1-(3-metoxi-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-2-il)-etanona (5,1 g, 23,37 mmoles) en 50 ml de THF seco bajo una atmósfera de nitrógeno y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (11,69 ml, 35,1 mmoles en éter dietílico) y la solución se agitó durante una hora a 0°C y después durante cuatro horas a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. Las
10 capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 5,38 g de 2-(3-metoxi-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-2-il)-propán-2-ol en forma de un aceite.

Etapa 3: 6-isopropil-7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno

15 A una solución bajo agitación de 2-(3-metoxi-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-naftalén-2-il)-propán-2-ol (5,38 g, 22,96 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) a TA bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió trietilsilano (36,6 ml, 229,6 mmoles) seguido de ácido trifluoroacético (17,7 ml, 229,6 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante cinco horas a TA y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre cloruro de metileno y solución
20 acuosa saturada de carbonato potásico. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sílice (10:0,1 hexanos/DCM), proporcionando 3,06 g de 6-isopropil-6-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno.

Etapa 4: 6-isopropil-7-metoxi-1-metil-naftaleno

25 Una mezcla de 6-isopropil-7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno (3,06 g, 14 mmoles) y azufre (1,12 g, 35 mmoles) se calentó a 180°C durante una hora seguido de tres horas a una temperatura de entre 210°C y 220°C. Se enfrió la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato
30 sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a reflujo con cobre (1,16 g, 18,2 mmoles) en benceno libre de tiofeno seco durante una hora y después se enfrió y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (10:0,1 hexanos/DCM) en sílice, rindiendo 2,1 g de 6-isopropil-7-metoxi-1-metil-naftaleno como aceite.

Etapa 5: 3-isopropil-8-metil-naftalén-2-ol

35 Se disolvió 6-isopropil-7-metoxi-1-metil-naftaleno (2,1 g, 9,79 mmoles) en 30 ml de cloruro de metileno y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota tribromuro de boro (3,3 ml, 2,2 mmoles en cloruro de metileno) y la solución se agitó durante una hora a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y después durante 18 horas a TA. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con cloruro de metileno. Las capas orgánicas
40 agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (8:1 hexanos/DCM) en sílice, rindiendo 1,79 g de 3-isopropil-8-metil-naftalén-2-ol como aceite.

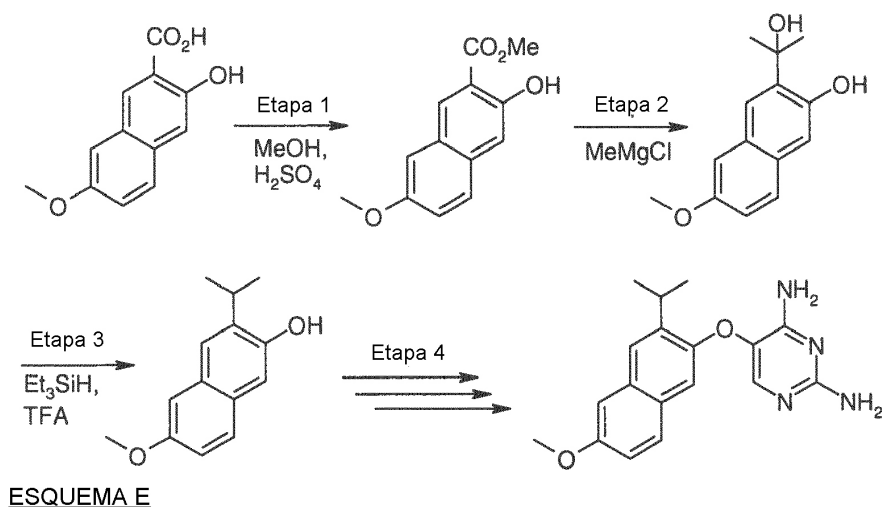
Etapa 6: 5-[2-isopropil-4-metil-5-(1-metil-buta-1,3-dienil)-fenoxi]-pirimidín-2,4-diamina

45 Utilizando el procedimiento de las etapas 2 a 5 del Ejemplo 1, se convirtió 3-isopropil-8-metil-naftalén-2-ol en 5-[2-isopropil-4-metil-5-(1-metil-buta-1,3-dienil)-fenoxi]-pirimidín-2,4-diamina, PF=180°C a 182°C, EM (M+H)=309.

50 Preparado de manera similar, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2 aunque partiendo de 4-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén en lugar de 7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno, era 5-[2-isopropil-4-metil-5-penta-1,3-dienil-fenoxi]-pirimidín-2,4-diamina, PF=148°C, EM (M+H)=309.

Ejemplo 3: 5-(3-isopropil-6-metoxi-naftalén-2-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina

55 El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general en el Esquema E.



Etapa 1: metil-éster de ácido 3-hidroxi-7-metoxi-naftalén-2-carboxílico

5 A una solución de ácido 3-hidroxi-7-metoxi-naftalén-2-carboxílico (2,5 g, 11,45 mmoles) en 50 ml de metanol se añadieron 0,3 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 18 horas y después se enfrió y se diluyó con éter dietílico. Se lavó la fase orgánica con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 2,51 g de metil-éster de ácido 3-hidroxi-7-metoxi-naftalén-2-carboxílico, PF=129°C a 131°C.

10

Etapa 2: 3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-naftalén-2-ol

15 Se disolvió metil-éster de ácido 3-hidroxi-7-metoxi-naftalén-2-carboxílico (2,51 g, 10,8 mmoles) en 50 ml de THF seco y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota cloruro de metil-magnesio (10,8 ml, 32,4 mmoles en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante seis horas a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de NH_4Cl , se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida, rindiendo 2,4 g de 3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-naftalén-2-ol en forma de un sólido amarillo pálido, PF=148°C a 150°C.

20

Etapa 3: 3-isopropil-6-metoxi-naftalén-2-ol

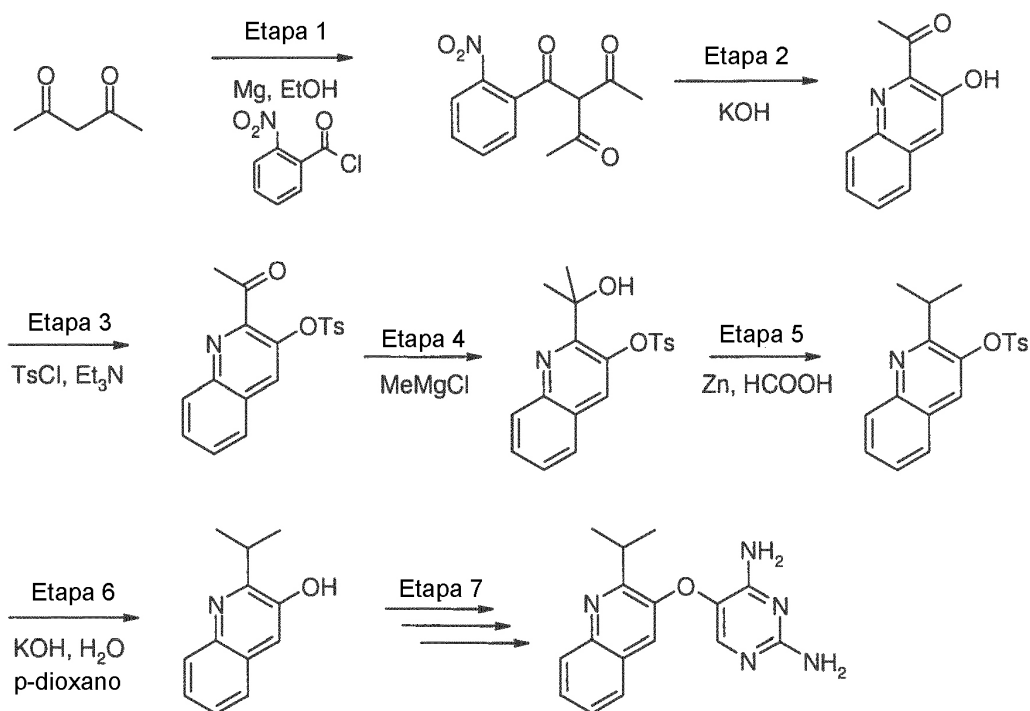
25 A una solución bajo agitación de 3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-naftalén-2-ol (2,4 g, 10,33 mmoles) en 50 ml de DCM a TA bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió trietilsilano (16,5 ml, 103,3 mmoles) seguido de ácido trifluoroacético (7,96 ml, 103,3 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción durante 40 min. y después se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se dividió entre DCM y solución acuosa saturada de carbonato potásico. La capa orgánica se lavó con agua y solución hipersalina, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 1,2 g de 3-isopropil-6-metoxi-naftalén-2-ol en forma de un aceite.

30 **Etapa 4: 5-(3-isopropil-6-metoxi-naftalén-2-ol)-pirimidín-2,4-diamina**

Utilizando el procedimiento de las etapas 2 a 5 del Ejemplo 1, se convirtió 3-isopropil-6-metoxi-naftalén-2-ol en 5-(3-isopropil-6-metoxi-naftalén-2-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina, PF=170°C a 172°C, EM (M+H)=325.

35 **Ejemplo 4: 5-(2-isopropil-quinolín-3-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina**

El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general en el Esquema F.



ESQUEMA F

Etapa 1: 3-(2-nitro-benzoil)-pentano-2,4-diona

- 5 Se generó etóxido de magnesio mediante reflujo de etanol (50 ml) con 1,2 g (50 mmoles) de virutas de magnesio durante 3 días. Se eliminó el etanol bajo presión reducida y se añadieron 50 ml de tolueno, seguido de la adición gota a gota de 5 g (50 mmoles) de 2,5-pentano-diona. La mezcla de reacción se agitó a TA durante dos horas y después a 70°C durante una hora y después se enfrió a -10°C. Se añadió gota a gota una solución de 9,27 g (50 mmoles) de cloruro de 2-nitrobenzoilo en 20 ml de tolueno y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo y HCl 1 N y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución hipersalina, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a sequedad bajo presión reducida, proporcionando 12,23 g de 3-(2-nitrobenzoil)-pentano-2,4-diona.

Etapa 2: 1-(3-hidroxi-quinolín-2-il)-etanona

- 15 Se calentó 3-(2-nitro-benzoil)-pentano-2,4-diona (12,23 g, 49,7 mmoles) con 150 ml de solución acuosa al 20% (p/v) de KOH hasta 120°C durante 30 min. La mezcla se enfrió a 5°C y se neutralizó con HCl 6 N. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (500 ml), se secó al aire y se purificó mediante cromatografía de columna con sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano, proporcionando 5,4 g de 1-(3-hidroxi-quinolín-2-il)-etanona en forma de un sólido amarillo.

Etapa 3: 2-acetil-quinolín-3-il-éster de ácido tolueno-4-sulfónico

- 25 A una solución bajo enfriamiento (5°C) de 1-(3-hidroxi-quinolín-2-il)-etanona (1,96 g, 10,5 mmoles) en 100 ml de DCM se añadió trietilamina (1,59 g, 2,19 ml, 15,75 mmoles). Tras 10 min., se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (2,191 g, 11,5 mmoles) y la mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se lavó con HCl 1 N, agua y solución hipersalina, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida, proporcionando 3,58 g de 2-acetil-quinolín-3-il-éster de ácido tolueno-4-sulfónico.

Etapa 4: 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-quinolín-3-il-éster de ácido tolueno-4-sulfónico

- 35 Se enfrió a aproximadamente -20°C a -25°C 2-acetil-quinolín-3-il-éster de ácido tolueno-4-sulfónico (3,58 g, 10,5 mmoles) en 40 ml de THF. Se añadió gota a gota cloruro de metil-magnesio (5,25 ml de solución 3 M en THF) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 18 horas a temperatura ambiente y después se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl y se acidificó con HCl 1 N a pH 5. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando 3,75 g de 2-(1-

hidroxi-1-metil-etil)-quinolín-3-il-éster de ácido tolueno-4-sulfónico como aceite que solidificó al dejar en reposo.

Etapas 5: 2-isopropil-quinolín-3-il-éster de ácido tolueno-4-sulfónico

5 Se agitó 2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-quinolín-3-il-éster de ácido tolueno-4-sulfónico (3,75 g, 10,5 mmoles) en 50 ml de ácido fórmico durante 10 min. y se añadieron polvos de cinc (3,43 g, 5,25 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas y después se añadió cuidadosamente a una mezcla de 100 ml de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y 100 g de hielo. La mezcla acuosa resultante se neutralizó a pH 7 mediante la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna utilizando sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos, proporcionando 1,35 g de 2-isopropil-quinolín-3-il-éster de ácido tolueno-4-sulfónico.

Etapas 6: 2-isopropil-quinolín-3-ol

15 Una mezcla de 2-isopropil-quinolín-3-il-éster de ácido tolueno-4-sulfónico (1,31 g, 3,8 mmoles), 0,64 g (11,4 mmoles) de KOH en 10 ml de agua y 50 ml de p-dioxano se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas hasta completarse. Se eliminó el p-dioxano bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1 N a pH=6. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando cuantitativamente 0,71 g de 2-isopropil-quinolín-3-ol.

Etapas 7: 5-(2-isopropil-quinolín-3-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina

25 Se convirtió 2-isopropil-quinolín-3-ol en 5-(2-isopropil-quinolín-3-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina siguiendo el procedimiento de las etapas 2 a 5 del Ejemplo 1: PF=285,0°C a 285,6°C.

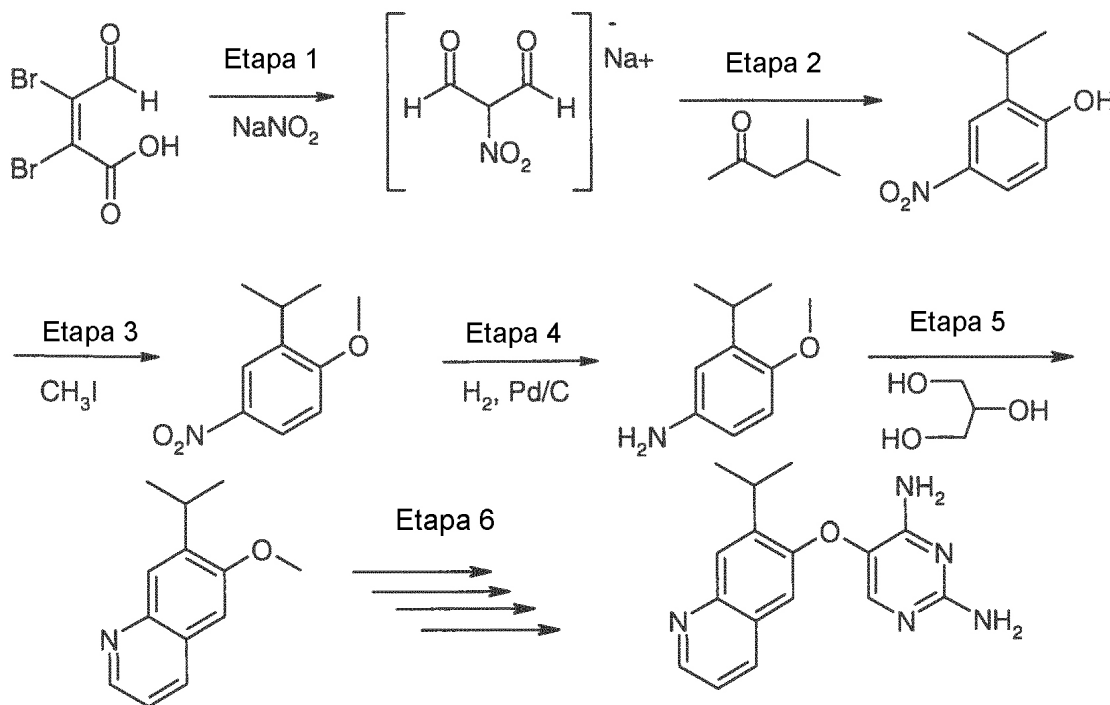
De manera similar se preparó 5-(2-isopropil-6-metil-quinolín-3-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina (PF=239,4°C a 242,1°C) y 5-(2-isopropil-8-metil-quinolín-3-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina (PF=248,3°C a 249,4°C).

30

Ejemplo 5: 5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina

El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general en el Esquema G.

35



Etapa 1: nitromalonaldehído sódico

Se preparó monohidrato de nitromalonaldehído sódico en la presente etapa a partir de ácido mucobromico tal como se indica en Org. Syn. Collective volumen 4, página 844, 1963. Se calentó nitrito sódico (51,6 g, 748 mmoles) en 50 ml de agua hasta 54°C y se añadieron gota a gota 51,6 g (200 mmoles) de ácido mucobromico en 50 ml de etanol durante un periodo de dos horas, tiempo durante el que se mantuvo la temperatura de la mezcla a 54°C. Se continuó la agitación durante 10 min. a 54°C tras la adición y después se retiró el calentamiento y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se separó mediante filtración el precipitado resultante y el sólido se lavó con 150 ml de mezcla de etanol-agua (1:1). El sólido se calentó con 80 ml de etanol y 20 ml de agua bajo reflujo durante una hora y después se filtró mientras se encontraba caliente y se enfrió el filtrado (5°C). Se formó un precipitado durante el enfriamiento, que se separó mediante filtración y se secó al aire, proporcionando 9,17 g de monohidrato de nitromalonaldehído sódico.

Etapa 2: 2-isopropil-4-nitrofenol

Se añadió gota a gota 4-metil-2-pentanona (4,85 g, 48 mmoles) en 40 ml de etanol a una solución de monohidrato de nitromalonaldehído sódico (7,61 g, 48 mmoles) en 40 ml de agua. A continuación, se añadió NaOH (48 ml de solución acuosa 1 N) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla a TA durante la noche y se eliminó el solvente bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se neutralizó y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna con sílice, eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos, rindiendo 4,7 g de 2-isopropil-4-nitrofenol.

Etapa 3: 2-isopropil-1-metoxi-4-nitrobenzoceno

Se disolvió 2-isopropil-4-nitrofenol (4,7 g, 26 mmoles) en 100 ml de acetona y se añadieron 5,4 g (39 mmoles) de K₂CO₃, seguido de 14,8 g (6,5 ml, 104 mmoles) de yodometano. Se tapó el matraz de reacción y la mezcla se agitó a TA durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 4,53 g de 3-isopropil-4-metoxinitrobenzoceno.

Etapa 4: 3-isopropil-4-metoxi-fenilamina

Se disolvió 2-isopropil-1-metoxi-4-nitrobenzoceno (4,53 g, 23,6 mmoles) en 100 ml de metanol en presencia de 0,4 g de Pd/C al 10% en una botella de Parr y después se sometió a 40 psi de H₂ durante la noche a TA. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min. y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado, proporcionando 4,22 g de 3-isopropil-4-metoxianilina.

Etapa 5: 7-isopropil-6-metoxi-quinolina

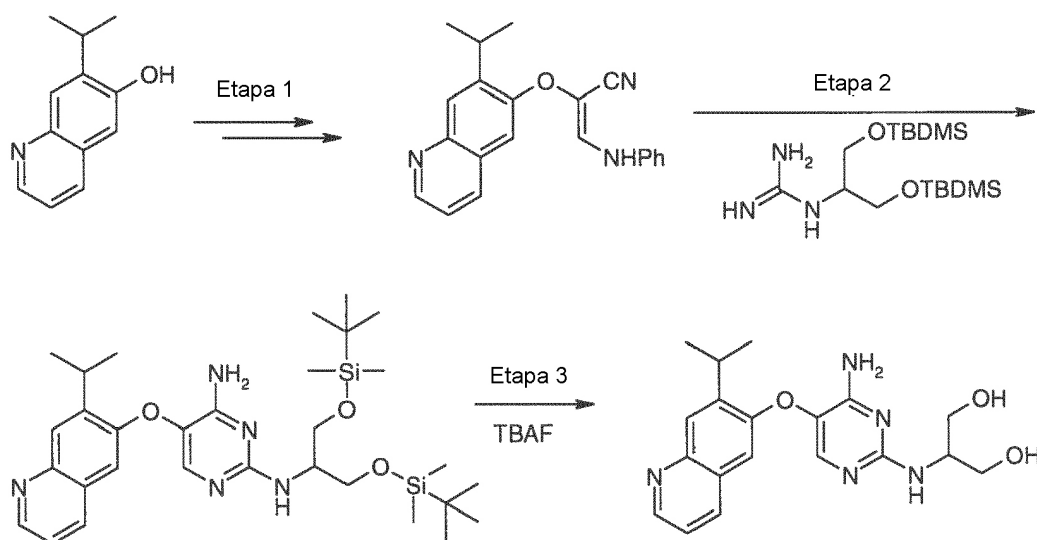
Una mezcla de 3-isopropil-4-metoxianilina (4,22 g, 23,6 mmoles), 5,87 g (63,7 mmoles) de glicerol y 3,25 g (14 mmoles) de As₂O₅ se calentó a 100°C bajo agitación a 100°C, se añadieron gota a gota 4,0 ml de H₂SO₄ concentrado. La mezcla se calentó a una temperatura de entre 150°C y 160°C durante seis horas y después se enfrió a 80°C y se añadieron 20 ml de agua, seguido de solución acuosa saturada de NaHCO₃, hasta alcanzar el pH de la mezcla 7-8. La mezcla se diluyó con 100 ml de agua y 300 ml de acetato de etilo y la mezcla en solución se decantó de las materias insolubles. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna con sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos, rindiendo 2,58 g de 7-isopropil-6-metoxiquinolina, conjuntamente con 0,65 g de 6-hidroxi-7-isopropilquinolina en forma de producto menor.

Etapa 6: 5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina

Se convirtió 7-isopropil-6-metoxiquinolina en 5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina siguiendo el procedimiento de las etapas 2 a 5 del Ejemplo 1: PF=206,9°C a 208,2°C, EM (M+H)=296.

Ejemplo 6: 2-[4-amino-5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2-ilamino]-propano-1,3-diol

El procedimiento sintético utilizado en el presente ejemplo se describe de manera general en el Esquema H.



ESQUEMA H

Etapa 1: N2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-etil]-5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina

5 Se convirtió 7-isopropil-6-metoxi-quinolina (Ejemplo 5) en 7-isopropil-quinolín-6-ol siguiendo el procedimiento de la etapa 5 del Ejemplo 2. A su vez, se convirtió 7-isopropil-quinolín-6-ol en 2-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo siguiendo el procedimiento de las etapas 2 a 4 del Ejemplo 1.

10 Etapa 2: N2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-etil]-5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina

15 Una mezcla de 2-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-3-fenilamino-acrilonitrilo (100 mg, 0,3 mmoles) y N-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-etil]-guanidina (220 mg, 0,6 mmoles) en 3 ml de EtOH se calentó con un microondas a 165°C durante 15 min. La solución resultante se concentró y el residuo se dividió entre agua y DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, proporcionando 270 mg de un aceite marrón. La purificación mediante cromatografía flash (acetato de etilo/hexanos) proporcionó N2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-etil]-5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina (120 mg, 67%): EM (M+H)=598.

20 Etapa 3: 2-[4-amino-5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2-ilamino]-propano-1,3-diol

25 Una solución de N2-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-etil]-5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina (120 mg, 0,2 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 0,6 ml, 0,6 mmoles) en 5 ml de THF se agitó durante 2 h y se dividió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se lavó con solución hipersalina, se secó con Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando 110 mg de un aceite pardo. La purificación mediante cromatografía en capa fina preparativa (113:19:1 CH₂Cl₂:MeOH:hidróxido amónico concentrado) seguido de cristalización utilizando éter dietílico frío, acetato de etilo, cloruro de metileno y metanol proporcionó 2-[4-amino-5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2-ilamino]-propano-1,3-diol (50 mg, 67%): PF=171,9°C a 174,4°C, EM (M+H)=370.

Ejemplo 7: formulaciones

35 Se formularon preparaciones farmacéuticas para la administración por diversas vías tal como se muestra en las Tablas, posteriormente. La expresión "ingrediente activo" o "compuesto activo" tal como se utiliza en las Tablas se refiere a uno o más de los compuestos de fórmula I.

Composición para la administración oral

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

ES 2 601 178 T3

Se mezclaron los ingredientes y se dispensaron en cápsulas que contenían aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula era aproximadamente una dosis diaria total.

Composición para la administración oral

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

5 Se agruparon los ingredientes y se granularon utilizando un solvente, tal como metanol. A continuación la formulación se secó y se formó en tabletas (que contenían aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una tableteadora apropiada.

Composición para la administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Se mezclaron los ingredientes para formar una suspensión para la administración oral.

Formulación parenteral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	c.s. para la isotonicidad
Agua para inyección	100 ml

15 El ingrediente activo se disolvió en una porción del agua para inyección. A continuación se añadió una cantidad suficiente de cloruro sódico bajo agitación para que la solución fuese isotónica. Se completó la solución hasta el peso final con el resto del agua para inyección, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se empaquetó bajo condiciones estériles.

Formulación de supositorio

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

25 Se fundieron juntos los ingredientes y se mezclaron en un baño de vapor y se vertieron en moldes que contenían 2,5 g de peso total.

Formulación tópica

Ingredientes	Gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. 100

Se agruparon todos los ingredientes, excepto el agua, y se calentaron hasta aproximadamente 60°C bajo agitación. A continuación se añadió una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60°C bajo agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes y seguidamente se añadió agua, c.s. hasta aproximadamente 100 g.

5 Formulaciones de spray nasal

Se prepararon varias suspensiones acuosas que contenían entre aproximadamente 0,025 y 0,5 por ciento de compuesto activo como formulaciones de spray nasal. Las formulaciones contenían opcionalmente ingredientes activos, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica y dextrosa. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de spray nasal pueden administrarse mediante una bomba dosificadora de spray nasal que administra típicamente aproximadamente 50 a 100 microlitros de formulación por accionamiento. Un programa de dosificación típico es de 2 a 4 sprays cada 4 a 12 horas.

15 Ejemplo 8: ensayo de FLIPR P2X₃/P2X_{2/3} (lector de placas de imágenes de fluorimétricas)

Se transfectaron células CHO-K1 con subunidades de receptor P2X₃ de rata o P2X_{2/3} humano clonadas y se subcultivaron en matraces. 18 a 24 horas antes del experimento de FLIPR, se desprendieron las células de los matraces, se centrifugaron y se resuspendieron en medio nutritivo a una densidad de $2,5 \times 10^5$ células/ml. Se dividieron las células en alícuotas en placas de 96 pocillos de paredes negras a una densidad de 50.000 células/pocillo y se incubaron durante la noche con 5% de CO₂ a 37°C. El día del experimento, las células se lavaron en tampón de FLIPR (solución salina equilibrada de Hank sin calcio ni magnesio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2,5 mM, FB). Cada pocillo recibió 100 µl de FB y 100 µl de pigmento fluorescente Fluo-3 AM [conc. final: 2 µM]. Tras una hora de incubación de carga de pigmento de 1 hora a 37°C, se lavaron 4 veces las células con FB y se dejó en cada pocillo 75 µl/pocillo finales de FB. Se añadieron los compuestos de ensayo (disueltos en DMSO a una concentración de 10 mM y diluidos en serie con FB) o vehículo a cada pocillo (25 µl de una solución 4X) y se dejó que se equilibrasen durante 20 minutos a TA. A continuación las placas se introdujeron en el FLIPR y se obtuvo una medición de línea base de la fluorescencia (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de la adición de 100 µl/pocillo de agonista o vehículo. El agonista era una solución 2X de α, β -meATP que produjo una concentración final de 1 µM (P2X₃) ó 5 µM (P2X_{2/3}). Se midió la fluorescencia durante 2 minutos adicionales a intervalos de 1 segundo tras la adición de agonista. Se llevó a cabo una adición final de yonomicina (5 µM, concentración final) a cada pocillo de la placa de ensayo de FLIPR para establecer la viabilidad celular y fluorescencia máxima del calcio citosólico unido a pigmento. Se midió la fluorescencia máxima en respuesta a la adición de α, β -meATP (en ausencia y en presencia de compuestos de ensayo) y se generaron curvas de inhibición utilizando regresión no lineal. Como control positivo se utilizó PPADS, un antagonista de P2X estándar.

Utilizando el procedimiento anteriormente indicado, los compuestos de la invención mostraban actividad para el receptor P2X₃. El compuesto 5-(7-isopropil-quinolín-6-iloxi)-pirimidín-2,4-diamina, por ejemplo, mostró una pIC₅₀ de aproximadamente 7,45 para el receptor P2X₃ y de aproximadamente 7,30 para el receptor P2X_{2/3}, utilizando el ensayo anteriormente indicado.

40 Ejemplo 9: ensayo *in vivo* de asma y función pulmonar

Se inmunizaron ratones BALB/cj con un protocolo de inmunización estándar. Brevemente, se inmunizaron ratones (N=8/grupo) i.p. con ovalbúmina (OVA, 10 µg) en alúmina los días 0 y 14. A continuación se retaron los ratones con OVA aerosolizado (al 5%) los días 21 y 22. Los animales recibieron vehículo (p.o.) o un compuesto de la invención (100 mg/kg p.o.), todos desde el día 20. Se evaluó la función pulmonar el día 23 utilizando el sistema Buxco para medir PenH en respuesta a un reto de aerosol de metacolina. A continuación se eutanzaron los ratones y se recogieron muestras de plasma al final del estudio.

50 Ejemplo 10: ensayo de contracción de vejiga inducida por volumen

Se anestesiaron ratas Sprague-Dawley hembra (200 a 300 g) con uretano (1,5 g/kg, s.c.). Los animales fueron traqueotomizados y se canuló una arteria carótida y una vena femoral para la medición de la presión sanguínea y la administración de fármaco, respectivamente. Se llevó a cabo una laparotomía y se ligaron los uréteres y se seccionaron proximalmente a la ligación. Se ligó el meato uretral externo con sutura de seda y se canuló la vejiga urinaria por la cúpula para la infusión de solución salina y la medición de la presión de la vejiga.

Tras un periodo de estabilización de 15 a 30 minutos, la vejiga se infundió con solución salina a TA a 100 µl/min. hasta observar contracciones continuas de la vejiga inducidas por volumen (CVIV). A continuación, se redujo la tasa de infusión a 3-5 µl/min durante 30 minutos antes de vaciar la vejiga y dejar en reposo durante 30 min. Todas las infusiones posteriores se llevaron a cabo tal como se indica, excepto en que se mantuvo la tasa de infusión más baja durante sólo 15 min. en lugar de 30 min. Se repitieron los ciclos de llenado y vaciado de la vejiga hasta que los volúmenes umbral (VU; volumen necesario para iniciar la primera contracción de micción de la vejiga) variasen en

menos de 10% en dos líneas base consecutivas y la frecuencia de contracción se encontraba dentro de 2 contracciones durante un periodo de 10 min. tras la tasa de infusión más baja. Tras establecer VU y CVIV reproducibles, se vació la vejiga y el animal recibió una dosis de fármaco o de vehículo (0,5 ml/kg, i.v.) 3 minutos antes de iniciar la siguiente infusión programada.

5

Ejemplo 11: ensayo de dolor con formalina

Se introdujeron ratas Sprague-Dawley macho (180 a 220 g) en cilindros de metacrilato individuales y se dejó que se aclimatasen al ambiente de ensayo durante 30 min. Se administró vehículo, fármaco o control positivo (morfina, 2 mg/kg) subcutáneamente a una dosis de 5 ml/kg. 15 min después de la dosificación se inyectó formalina (al 5% en 50 µl) en la superficie plantar de la pata trasera derecha utilizando una aguja de calibre 26. Las ratas se devolvieron inmediatamente a la cámara de observación. Unos espejos situados en torno a la cámara permitían una observación sin obstáculos de la pata en la que se había inyectado formalina. Un observador ciego a los tratamientos registró la duración del comportamiento nocifensivo de cada animal utilizando un temporizador automático de comportamiento. Se registró el lamido de patas traseras y la agitación/levantamiento separadamente en periodos de 5 min durante un total de 60 min. La suma del tiempo dedicado a lamer o agitar en segundos entre los tiempos 0 y 5 min se consideró la etapa temprana, mientras que la etapa tardía se consideró la suma de los segundos dedicados a lamer o agitar entre 15 y 40 min. Se recogió una muestra de plasma.

Ejemplo 12: ensayo de dolor de colon

Se alojaron ratas Sprague-Dawley macho adultas (350 a 425 g, Harlan, Indianapolis, IN), 1 a 2 en cada jaula, en unas instalaciones de cuidado animal. Las ratas fueron anestesiadas profundamente con pentobarbital sódico (45 mg/kg) administrado intraperitonealmente. Se colocaron electrodos y se fijaron en la musculatura oblicua externa para el registro electromiográfico (EMG). Los cables de los electrodos se condujeron subcutáneamente y se exteriorizaron en la nuca para el acceso posterior. Tras la cirugía, las ratas se alojaron separadamente y se dejó que se recuperasen durante 4 a 5 días antes de los ensayos.

El colon descendente y el recto se distendieron mediante hinchado de presión controlada de un balón de látex flexible de 7 a 8 cm de longitud atado en torno a un tubo flexible. Se lubricó el balón, se insertó en el colon por el ano y se ancló con cinta el catéter con balón a la base de la cola. Se consiguió la distensión colorrectal (DCR) mediante la abertura de una válvula solenoide a un depósito de aire a presión constante. Se controló la presión intracolónica y se realizó un seguimiento continuo con un dispositivo de control de la presión. Se cuantificó la respuesta como la respuesta visceromotora (RVM), una contracción de la musculatura abdominal y de las patas traseras. La actividad EMG producida por la contracción de la musculatura oblicua externa se cuantificó utilizando el software Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada prueba de distensión duró 60 s y la actividad EMG se cuantificó durante 20 s antes de la distensión (línea base), durante 20 s la distensión y durante 20 s después de la distensión. El incremento del número total de recuentos registrados durante la distensión superior a la línea base se define como la respuesta. Las respuestas de línea base estables a la DCR (10, 20, 40 y 80 mmHg, 20 segundos, separados por 4 min.) se obtuvieron en ratas conscientes, no sedadas, antes de cualquier tratamiento.

Se evaluaron los compuestos para los efectos sobre las respuestas a la distensión del colon inicialmente en un modelo de nocicepción visceral aguda y en un modelo de hipersensibilidad del colon producida por el tratamiento intracolónico con zimósán (1 ml, 25 mg/ml) instilado en el colon con una aguja de alimentación insertada hasta una profundidad de aproximadamente 6 cm. Los grupos experimentales consistían de 8 ratas cada uno. Nocicepción visceral aguda: para someter a ensayo los efectos del fármaco sobre la nocicepción visceral aguda, se administraron 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) tras establecer las respuestas de línea base; se realizó un seguimiento de las respuestas a la distensión durante los siguientes 60 a 90 minutos.

Hipersensibilidad visceral: para someter a ensayo los efectos de fármaco o vehículo tras el tratamiento intracolónico con zimósán, se proporcionó tratamiento intracolónico tras establecer las respuestas de línea base. Antes del ensayo con fármacos a las 4 horas, se evaluaron las respuestas a la distensión para establecer la presencia de hipersensibilidad. En las ratas tratadas con zimósán, se administró 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) 4 horas después del tratamiento de zimósán y se realizó un seguimiento de las respuestas a la distensión durante los siguientes 60 a 90 minutos.

Ejemplo 13: alodinia al frío en ratas con lesión de constricción crónica del nervio ciático

Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención sobre la alodinia al frío utilizando el modelo de lesión de constricción crónica (LCC) del dolor neuropático en ratas, en el que se midió la alodinia al frío en un baño de agua fría con un suelo de placa metálica y agua de una profundidad de 1,5 a 2,0 cm y una temperatura de 3°C a 4°C (Gogas et al., Analgesia 3:1-8, 1997).

5 Concretamente se anestesiaron ratas de LCC; se localizó la trifurcación del nervio ciático y se aplicaron 4 ligaduras (gut crómico 4-0 ó 5-0) en torno al nervio ciático próximo a la trifurcación. A continuación se dejó que las ratas se recuperasen de la cirugía. Los días 4 a 7 después de la cirugía las ratas fueron evaluadas inicialmente para alodinia inducida por frío introduciendo individualmente los animales en el baño de agua fría y registraron el número total de levantamientos de la pata lesionada durante un periodo de tiempo de 1 min: Levantan la pata lesionada fuera del agua. No se registraron los levantamientos de pata asociados a la locomoción o recolocación del cuerpo. Las ratas que mostraron 5 levantamientos por minuto o más el día 4-7 tras la cirugía se consideró que mostraban alodinia al frío y se utilizaron en los estudios posteriores. En los estudios agudos, se administró por vía subcutánea (s.c.) el compuesto o compuestos de referencia de la presente invención 30 minutos antes de los ensayos. Se determinaron los efectos de la administración repetida de los compuestos de la presente invención sobre la alodinia al frío 14, 20 ó 38 h después de la última dosis oral del régimen siguiente: administración oral (p.o.) de vehículo, referencia o de un compuesto de la presente invención a intervalos de ~12 h (BID) durante 7 días.

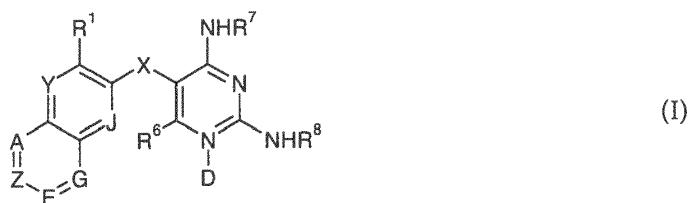
15 Ejemplo 14: dolor de cáncer de hueso en ratones C3H/HeJ

Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención sobre el dolor óseo entre los días 7 y 18 tras la inyección intramedular de células de sarcoma 2472 en el fémur distal de ratones C3H/HeJ.

20 Concretamente, se cultivaron células tumorales NCTC 2472 (American Type Culture Collection, ATCC), las cuales se ha demostrado previamente que forman lesiones líticas en el hueso tras la inyección intramedular, y se mantuvieron siguiendo las recomendaciones de la ATCC. Se inyectaron aproximadamente 10^5 células directamente en la cavidad medular del fémur distal en ratas C3H/HeJ anestesiadas. Desde aproximadamente el día 7, se evaluaron los ratones para comportamientos nocifensivos espontáneos (evitación y defensa), comportamientos nocifensivos inducidos por palpación (evitación y defensa), defensa ambulatoria forzada y utilización de las extremidades. Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención tras una única administración aguda (s.c.) el día 7-día 15. Además, se determinaron los efectos de la administración repetida (BID) de compuestos de la presente invención entre los días 7 y 15 en la primera hora posterior a la primera dosis los días 7, 9, 11, 13 y 15.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



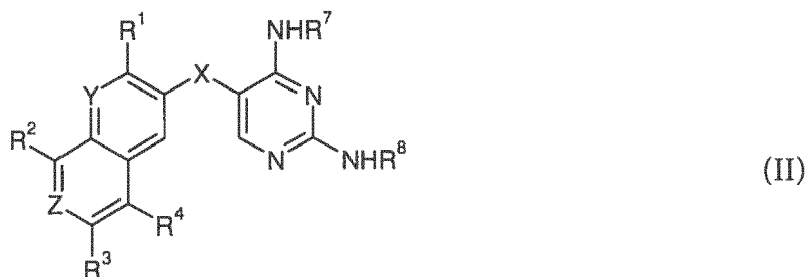
o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que:

X es $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{S}(\text{O})_n-$; o $-\text{NR}^c-$; en el que n es 0 a 2 y R^c es hidrógeno o alquilo,
D es un oxígeno opcional,
uno o dos de entre A, E, G, J, Y y Z son N, mientras que los otros son CR^a , o A, E, G, J, Y y Z son CR^a ,
 R^1 es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halo, haloalquilo, o hidroxialquilo, cada R^a es,
independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, amino, aminosulfonilo, halo, amido, haloalquilo, alcoxi,
hidroxi, haloalcoxi, nitro, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxialcoxi, alquinil-alcoxi, alquilsulfonilo,
arilsulfonilo, ciano, arilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclil-alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquilo,
heteroaralquilo, fenoxi sustituido opcionalmente, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^b-$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^c$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^d)_n-$
 R^c ,
en los que m y n son, cada uno independientemente, 0 o 1, Z es O o NR^d , R^b es hidrógeno, alquilo, arilo,
aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilalquilo, aminoalquilo,
cianoalquilo, alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclo y heterociclil-alquilo; R^c es hidrógeno,
alquilo, hidroxi, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo, y cada R^d es, independientemente, hidrógeno o
alquilo,
 R^b es hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, amino o alcoxi,
 R^7 y R^8 , cada uno independientemente, es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo,
haloalcoxi, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, aminocarboniloalquilo,
hidroxicarbonilalquilo, hidroxialquiloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilalquilo,
heteroarilsulfonilo, heterociclilo, heterociclilalquilo o $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^e$,
en el que R^e es alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, arilo, ariloxi,
heteroarilo, heteroariloxi, aralquilo, aralcoxi, heteroaralquilo, heteroaralcoxi, $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}(\text{O})-\text{R}^f$, $-(\text{CH}=\text{CH})-$
 $\text{C}(\text{O})-\text{R}^f$, o $-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{R}^g$, en el que R^f es hidrógeno, hidroxi, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi,
cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, aralquilo, aralcoxi, heteroaralquilo,
heteroaralcoxi o amino; p es 2 o 3; R^g es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, fenilo sustituido
opcionalmente, bencilo, guanidinilalquilo, carboxialquilo, amidoalquilo, tioalquilo o imidazolalquilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es $-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2-$.

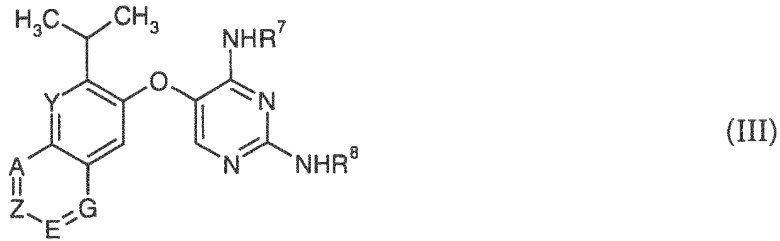
3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es de fórmula II:

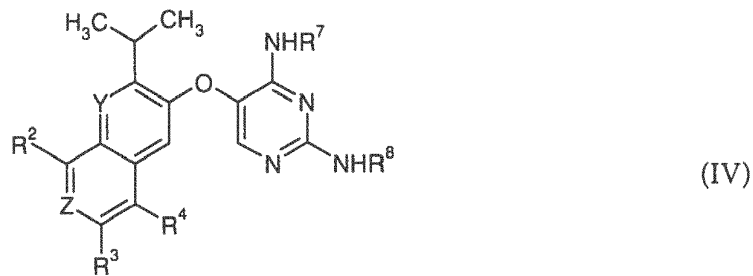


45

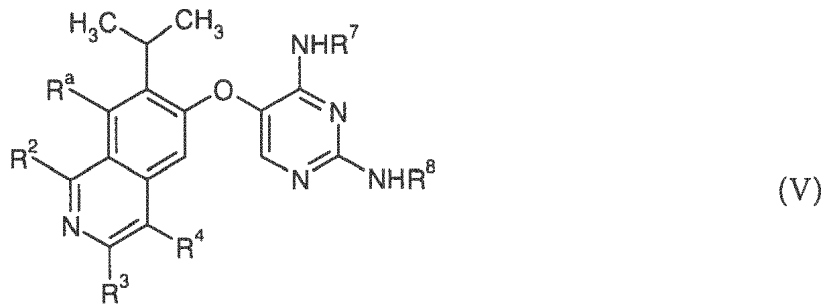
en la que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^7, R^8, X, Y$ y Z son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula III:



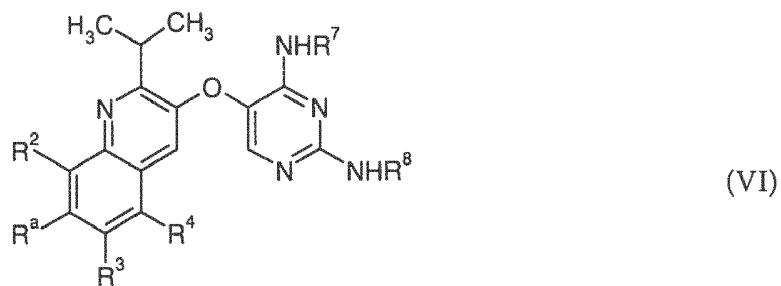
5 en la que A, E, G, Y, Z, R^7 y R^8 son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula IV:



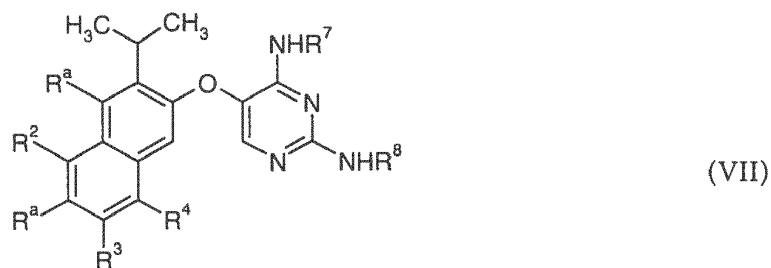
10 en la que Y, Z, R^2, R^3, R^4, R^7 y R^8 son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula V:



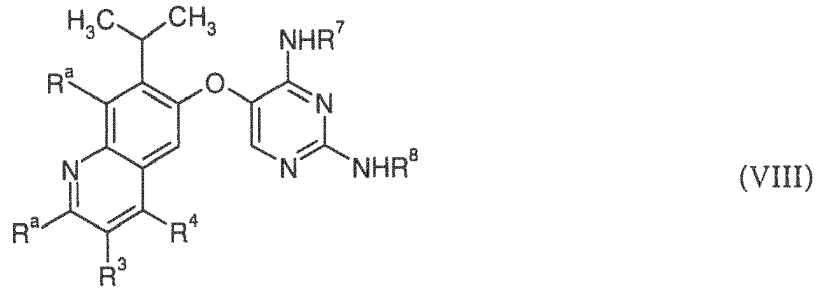
en la que R^2, R^3, R^4, R^7, R^8 y R^a son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula VI:



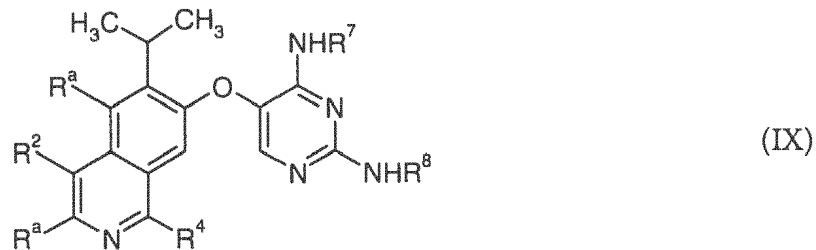
15 en la que R^2, R^3, R^4, R^7, R^8 y R^a son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula VII:



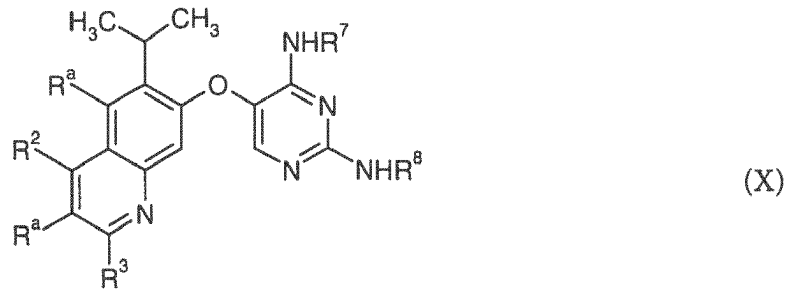
en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 y R^a son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula VIII:



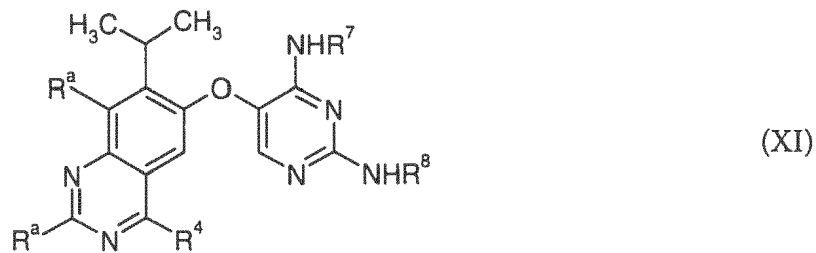
5 en la que R^3 , R^9 , R^7 , R^8 y R^a son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula IX:



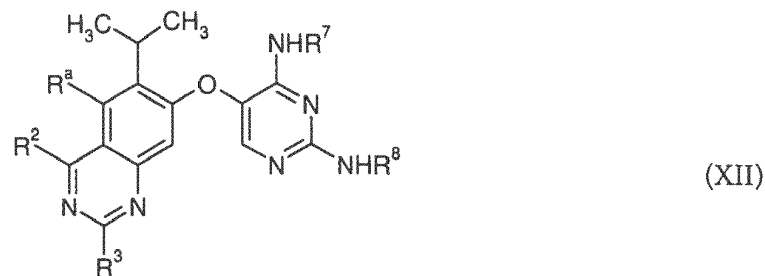
10 en la que R^2 , R^4 , R^7 , R^8 y R^a son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula X:



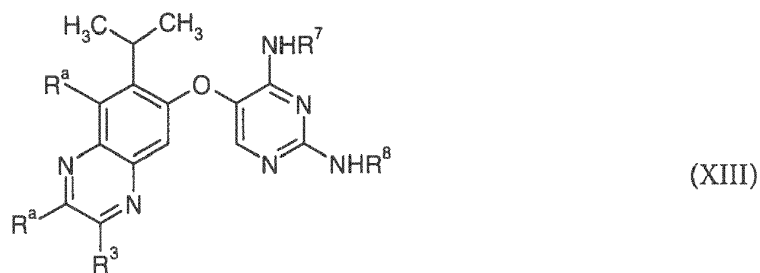
en la que R^2 , R^3 , R^7 , R^8 y R^a son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula XI:



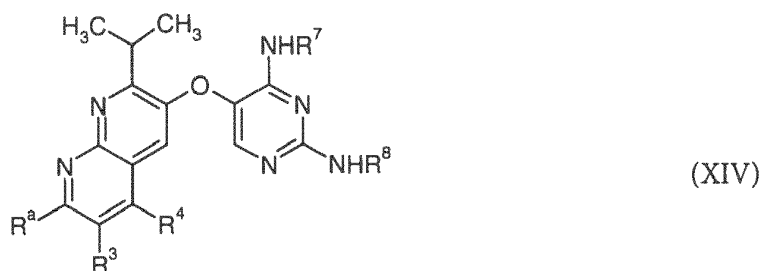
15 en la que R^4 , R^7 , R^8 y R^a son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula XII:



en la que R^2 , R^3 , R^7 , R^8 y R^a son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula XIII:

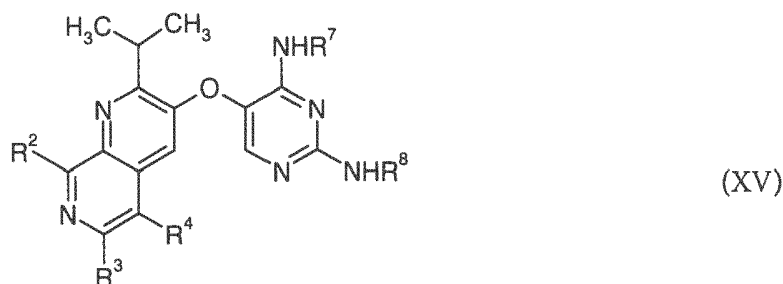


5 en la que R^3 , R^7 , R^8 y R^a son tal como se define en la presente memoria, o es de fórmula XIV:

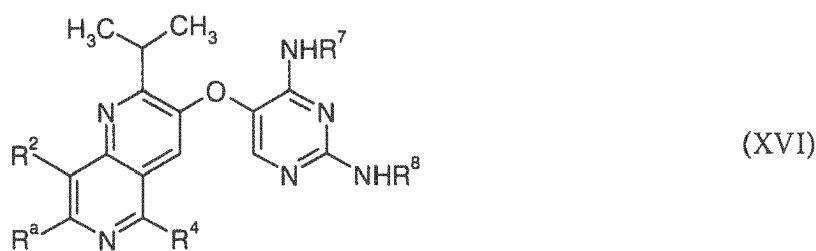


10

en la que R^3 , R^4 , R^7 , R^8 y R^a son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula XV:



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son tal como se define en la reivindicación 1, o es de fórmula XVI:



15

en las que R^2 , R^4 , R^7 , R^8 y R^a son tal como se define en la reivindicación 1.

20

5. Composición farmacéutica que comprende (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable y (b) un compuesto según la reivindicación 1.

6. Utilización de un compuesto según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de una enfermedad mediada por un antagonista de receptor $P2X_3$ o $P2X_{2/3}$.

25

7. Utilización de un compuesto según la reivindicación 6, en la que dicha enfermedad mediada por un antagonista de receptor $P2X_3$ o $P2X_{2/3}$ es una enfermedad del tracto urinario seleccionada de entre capacidad reducida de la vejiga, micción frecuente, incontinencia imperiosa, incontinencia por estrés, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, frecuencia urinaria, nocturia, urgencia urinaria, vejiga hiperactiva, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome del dolor pélvico, prostatodinia, cistitis o hipersensibilidad

- 5 idiopática de la vejiga, o una condición de dolor seleccionada de entre dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas de racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión post-traumática o dolor asociado al síndrome del intestino irritable, o un trastorno respiratorio seleccionada de entre trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), asma y broncoespasmo, o un trastorno gastrointestinal seleccionada de entre síndrome del intestino irritable, enfermedad intestinal inflamatoria, cólico biliar, cólico renal, SII con diarrea dominante y dolor asociado a distensión gastrointestinal.