

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 890**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 413/12 (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/EP2006/065524**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2007 WO07025899**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.08.2006 E 06778312 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 1924564**

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

30 Prioridad:

01.09.2005 US 713399 P

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

19.05.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DILLON, MICHAEL PATRICK;
JAHANGIR, ALAM;
MOORE, AMY GERALDINE y
WAGNER, PAUL J.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 612 890 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas a receptores purinérgicos P2X y más en particular a antagonistas de P2X₃ y/o P2X_{2/3} que pueden utilizarse para el tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios y relacionados con el dolor.

10 La vejiga urinaria es responsable de dos funciones fisiológicas importantes: el almacenamiento y el vaciado de la orina. Estos procesos implican dos etapas principales: (1) la vejiga se llena progresivamente, hasta que la tensión en sus paredes supera el valor umbral; y (2) se produce un reflejo nervioso, denominado reflejo de micción, que vacía la vejiga o, si esto no se logra, al menos provoca un deseo consciente de orinar. Aunque el reflejo de micción es un reflejo autónomo de la médula espinal, puede también ser inhibido o estar mediado por centros del cerebro o de la corteza cerebral.

15 Se ha señalado que las purinas, actuando a través de receptores purinérgicos extracelulares, tienen una diversidad de papeles fisiológicos y patológicos (véase Burnstock (1993), *Drug Dev. Res.* 28:195-206, 1993). El ATP y, en menor grado, la adenosina, pueden estimular las terminaciones nerviosas sensitivas dando como resultado un dolor intenso y un aumento acusado de las descargas nerviosas sensitivas. En base a su estructura molecular, a sus mecanismos de transducción y a la caracterización farmacológica, los receptores del ATP se han clasificado dentro de dos grupos principales, los receptores purinérgicos P2Y y P2X. El grupo de receptores purinérgicos P2Y está formado por receptores acoplados a proteína G, mientras que los receptores purinérgicos P2X son un grupo de canales catiónicos abiertos por ATP. Se sabe que los receptores purinérgicos, en particular los receptores P2X, forman homomultímeros o heteromultímeros. Hasta la fecha, se han clonado los ADNc de varios subtipos de receptores P2X, incluyendo: seis receptores homoméricos: P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅; y P2X₇; y tres receptores heteroméricos P2X_{2/3}, P2X_{4/6} y P2X_{1/5} (véase, por ejemplo, Chen y col. (1995), *Nature* 377:428-431, 1995; Lewis y col. (1995), *Nature* 377:432-435, 1995; y Burnstock (1997), *Neuropharmacol.* 36:1127-1139). Se ha descrito también la estructura y la cartografía cromosómica de la subunidad del receptor P2X₃ genómico de ratón (Souslova y col., (1997) *Gene* 195:101-111). Es necesaria la co-expresión "in vitro" de las subunidades de los receptores P2X₂ y P2X₃ para producir corrientes abiertas por ATP con las propiedades observadas en algunas neuronas sensitivas (Lewis y col. (1995), *Nature* 377:432-435).

20 Las subunidades de receptores P2X se encuentran en aferentes del urotelio de la vejiga de roedores y seres humanos. Existen datos que señalan que el ATP puede liberarse de las células epiteliales/endoteliales de la vejiga urinaria o de otros órganos huecos como resultado de la distensión (Burnstock (1999), *J. Anatomy* 194:335-342; y Ferguson y col. (1997), *J. Physiol.* 505:503-511). El ATP liberado de esta manera puede desempeñar un papel en la transmisión de información hasta las neuronas sensitivas ubicadas en los componentes subepiteliales, por ejemplo, la lámina suburotelial propia (Namasivayam y col. (1999), *BJU Intl.* 84:854-860). Se han estudiado los receptores P2X en un número de neuronas, incluyendo las neuronas sensitivas, simpáticas, parasimpáticas, mesentéricas y centrales (Zhong y col. (1998), *Br. J. Pharmacol.* 125:771-781). Estos estudios indican que los receptores purinérgicos desempeñan un papel en la neurotransmisión aferente desde la vejiga y que los moduladores de los receptores P2X son potencialmente útiles en el tratamiento de trastornos de la vejiga y otros trastornos y afecciones genitourinarios.

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

30 Existe, en consecuencia, una necesidad de usos para tratar enfermedades, afecciones y trastornos mediados por receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}, así como una necesidad de compuestos que actúen como moduladores de receptores P2X, incluyendo antagonistas de los receptores P2X₃ y P2X_{2/3}. La presente invención satisface estas así como otras necesidades.

35 Otros investigadores han demostrado que los receptores P2X₃ se expresan en el colon humano y se expresan en niveles más elevados en el colon inflamado que en el colon normal (Yiangou y col., *Neurogastroenterol Mot* (2001) 13:365-69). Otros investigadores han implicado al receptor P2X₃ en la detección de la distensión o de la presión

intraluminal en el intestino y en el inicio de las contracciones reflejas (Bian y col., *J. Physiol* (2003) 551.1:309-22) y han relacionado esto con la colitis (Wynn y col., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol* (2004) 287:G647-57).

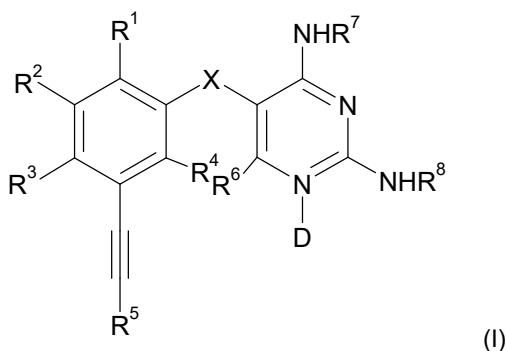
5 Inge Brouns y col. (*Am. J. Respir. Cell. Molec. Biol* (2000) 23:52-61) descubrieron que los receptores P2X₃ se expresan en cuerpos neuroepiteliales pulmonares (CNE), implicando al receptor en la transmisión del dolor en el pulmón. En fechas más recientes, otros investigadores han implicado a los receptores P2X₂ y P2X₃ en la detección de pO₂ en CNE pulmonares (Rong y col., *J. Neurosci.* (2003) 23(36):11315-21).

10 El documento WO 02/094767 se refiere a compuestos de benzamida y a procedimientos para el tratamiento de enfermedades mediador por un antagonista de receptores P2X₃ y/o P2X_{2/3}.

El documento WO 01/44213 se refiere a compuestos de piperidina, a su uso como medicamentos, a composiciones que los contienen y a procedimientos para su preparación.

15 El documento EP 1310493 se refiere a derivados de N-adamantilalquil benzilamida y a procedimientos para su preparación, a intermedios útiles en su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en el tratamiento de la inflamación, la osteoartritis, la artritis reumatoide, el cáncer, la reperfusión o la isquemia en el ictus o el infarto de miocardio, las enfermedades autoinmunes y otros trastornos.

20 La invención proporciona compuestos de fórmula I



o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

25 en la que

- X es -CH₂-; -O-; -S(O)_n- o -NR^c-, en los que n es de 0 a 2 y R^c es hidrógeno o alquilo;
- D es un oxígeno opcional;
- 30 R¹ es alquilo; alqueno; cicloalquilo; cicloalqueno; halo; haloalquilo o hidroxialquilo;
- R², R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxil; haloalcoxi; nitro; amino; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterocicilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; -C≡C-R^a; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^b; -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^c)_n-R^b, en los que
- 35 m y n son cada uno independientemente 0 o 1, Z es O o NR^c;
- R^a es hidrógeno; alquilo; arilo; aralquilo; heteroarilo; heteroaralquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; aminoalquilo; cianoalquilo; alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo; heterociclilo; y heterocicilalquilo;
- 40 R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxil, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo y cada R^c es independientemente hidrógeno o alquilo;
- o R² y R³ junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N;
- 45 R⁵ es hidrógeno; alquilo; arilo; aralquilo; heteroarilo; heteroaralquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; aminoalquilo; cianoalquilo; alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo; heterociclo; o heterocicilalquilo;
- R⁶ es hidrógeno; alquilo; halo; haloalquilo; amino; o alcoxi; y
- 50 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; aminosulfonilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilo; alquilsulfoilalquilo; aminocarbonilalquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; alquilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

- 5 X es $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{S}(\text{O})_n-$ o $-\text{NR}^c-$, en los que n es de 0 a 2 y R^c es hidrógeno o alquilo;
 D es un oxígeno opcional;
 R^1 es alquilo; alqueno; cicloalquilo; cicloalqueno; halo; haloalquilo o hidroxialquilo;
 R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; amino; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^a$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^b$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^c)_n-\text{R}^d$, en los que m y n son cada uno independientemente 0 o 1, Z es O o NR^c , R^a es hidrógeno; alquilo; arilo; aralquilo; heteroarilo; heteroaralquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; aminoalquilo; cianoalquilo; alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo; heterociclilo; y heterociclilalquilo; R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo y cada R^c es independientemente hidrógeno o alquilo;
 10 o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N;
 15 R^5 es hidrógeno; alquilo; arilo; aralquilo; heteroarilo; heteroaralquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; aminoalquilo; cianoalquilo; alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo;
 20 R^6 es hidrógeno; alquilo; halo; haloalquilo; amino; o alcoxi; y
 R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarboniloxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; carbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo.

- 30 La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, usos de los compuestos y procedimientos de preparación de los compuestos.

A menos que se indique lo contrario, los términos siguientes utilizados en la presente solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones que se proporcionan a continuación. Cabe señalar que, como se utilizan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

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

- 40 "Alquilo" significa el resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que consiste únicamente en átomos de carbono y de hidrógeno, y que tiene de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un resto alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C_1 - C_6 . Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, $^{\circ}\text{Ctilo}$ y dodecilo.

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

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

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

"Alcoxi" significa un resto de fórmula $-\text{OR}$, en la que R es un resto alquilo como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen metoxi, etoxi e isopropoxi.

- 60 "Alcoxialquilo" significa un resto de fórmula $\text{R}^a-\text{O}-\text{R}^b-$, donde R^a es alquilo y R^b es alqueno como se han definido en el presente documento. Los grupos alcoxialquilo de ejemplo incluyen 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

- 65 "Alquilcarbonilo" significa un resto de fórmula $-\text{R}'-\text{R}''$, en la que R' es oxo y R'' es alquilo como se han definido en el presente documento.

- "Alquilsulfonilo" significa un resto de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es $-SO_2-$ y R'' es alquilo como se han definido en el presente documento.
- 5 "Alquilsulfonilalquilo" significa un resto de fórmula $-R'-R''-R'''$, en la que R' es alquileo, R'' es $-SO_2-$ y R''' es alquilo como se han definido en el presente documento.
- "Alcoxi-amino" significa un resto de fórmula $-NR-OR'$, en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo como se han definido en el presente documento.
- 10 "Alquilsulfanilo" significa un resto de fórmula $-SR$, en la que R es alquilo como se ha definido en el presente documento.
- "Amino" significa un grupo $-NR'R''$, en el que R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. Como se utiliza en el presente documento, "amino" abarca, por tanto, "alquilamino" y "dialquilamino".
- 15 "Aminoalquilo" significa un grupo $-R-NR'R''$, en el que R es alquileo y R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. Como se utiliza en el presente documento, "alquilamino" abarca, por tanto, "alquilaminoalquilo" y "dialquilaminoalquilo".
- 20 "Aminosulfonilo" significa un grupo $-SO_2-NR'R''$, en el que R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo. Como se utiliza en el presente documento, "aminosulfonilo" abarca, por tanto, "alquilaminosulfonilo" y "dialquilaminosulfonilo".
- 25 "Alquilaminoalquilo" significa un grupo $-R-NHR'$, en el que R es alquileo y R' es alquilo. Alquilaminoalquilo incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo y etilaminoetilo.
- "Dialquilaminoalquilo" significa un grupo $-R-NR'R''$, en el que R es alquileo y R' y R'' son alquilo como se han definido en el presente documento. Dialquilaminoalquilo incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo y N-metil-N-etilaminoetilo.
- 30 "Aminoalcoxi" significa un grupo $-OR-R'$, en el que R' es amino y R es alquileo como se han definido en el presente documento.
- "Alquilsulfonilamido" significa un resto de fórmula $-NR'SO_2-R$, en la que R es alquilo y R' es hidrógeno o alquilo.
- 35 "Aminocarboniloxialquilo" o "carbamilalquilo" significa un grupo de fórmula $-R-O-C(O)-NR'R''$, en la que R es alquileo y R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo como se han definido en el presente documento.
- 40 "Alquinilalcoxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es alquinilo como se han definido en el presente documento.
- "Antagonista" se refiere a un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio receptor.
- 45 "Arilo" significa un resto hidrocarburo aromático monovalente, que consiste en un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos de restos arilo incluyen fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metileno-difenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metileno-dioxifenilo y etileno-dioxifenilo, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.
- 50 "Aralalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse indistintamente, significan un radical $-R^aR^b$ en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo como se han definido en el presente documento; por ejemplo, los fenilalquilos tales como el bencilo, feniletilo y 3-(3-clorofenilo)-2-metilpentilo son ejemplos de arilalquilo.
- "Aralalquilo" significa un grupo de fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es arilo como se han definido en el presente documento.
- 60 "Arisulfonilo" significa un grupo de fórmula $-SO_2-R$, en la que R es arilo como se ha definido en el presente documento.
- "Arioxi" significa un grupo de fórmula $-O-R$, en la que R es arilo como se ha definido en el presente documento.
- 65 "Araloxi" significa un grupo de fórmula $-O-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es arilo como se han definido en el presente documento.

"Cianoalquilo" significa un resto de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo como se ha definido en el presente documento y R'' es ciano o nitrilo.

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

10 "Cicloalquilalquilo" significa un resto de fórmula $-R'-R''$, en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo como se han definido en el presente documento.

15 "Heteroalquilo" significa un radical alquilo como se ha definido en el presente documento, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (en el que n es un número entero de 0 a 2), entendiéndose que el punto de unión del radical heteroalquilo es un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente el uno del otro hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfonilpropilo.

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

35 "Heteroarilalquilo" o "heteroaralquilo" significan un grupo de fórmula $-R-R'$, en la que R es alquileo y R' es heteroarilo como se han definido en el presente documento.

40 "Heteroarilsulfonilo" significa un grupo de fórmula $-SO_2-R$, en la que R es heteroarilo como se ha definido en el presente documento.

"Heteroariloxi" significa un grupo de fórmula $-O-R$, en la que R es heteroarilo como se ha definido en el presente documento.

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

Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden utilizarse indistintamente, se refieren a un sustituyente fluoro, cloro, bromo o yodo.

50 "Haloalquilo" significa un alquilo como se ha definido en el presente documento, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por halógenos iguales o diferentes. Los haloalquilos de ejemplo incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$ y perfluoroalquilo (por ejemplo, $-CF_3$).

55 "Haloalcoxi" significa un resto de fórmula $-OR$, en la que R es un resto haloalquilo como se ha definido en el presente documento. Un haloalcoxi de ejemplo es el difluorometoxi.

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

60 "Heterociclilo" significa un resto saturado monovalente, que consiste en uno, dos o tres anillos, que incorporan uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre). El anillo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo,

benzoazollidinilo, dihidrofurilo, tetrahidrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

5 "Heterociclilalquilo" significa un resto de fórmula -R-R', en la que R es alquileo y R' es heterociclilo como se han definido en el presente documento.

"Heterociclioxi" significa un resto de fórmula -OR, en la que R es heterociclilo como se ha definido en el presente documento.

10 "Heterociclihalcoxi" significa un resto de fórmula -OR-R', en la que R es alquileo y R' es heterociclilo como se han definido en el presente documento.

15 "Hidroxihalcoxi" significa un resto de fórmula -OR, en la que R es hidroxialquilo como se ha definido en el presente documento.

"Hidroxihalquilamino" significa un resto de fórmula -NR-R', en la que R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo como se ha definido en el presente documento.

20 "Hidroxihalquilaminoalquilo" significa un resto de fórmula -R-NR'-R", en la que R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo y R" es hidroxialquilo como se han definido en el presente documento.

"Hidroxicarbonilalquilo" o "carboxialquilo" significa un grupo de fórmula -R-(CO)-OH, en la que R es alquileo como se ha definido en el presente documento.

25 "Hidroxihalquiloxicarbonilalquilo" o "hidroxihalcoxicarbonilalquilo" significa un grupo de fórmula -R-C(O)-O-R-OH, en la que cada R es alquileo y puede ser igual o diferente. "Hidroxihalquilo" significa un resto alquilo como se ha definido en el presente documento, sustituido con uno o más, preferentemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, a condición de que un mismo átomo de carbono no lleve más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

35 "Hidroxicicloalquilo" significa un resto cicloalquilo como se ha definido en el presente documento, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno del radical cicloalquilo se han reemplazado por un sustituyente hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen 2-, 3- o 4-hidroxiciclohexilo.

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

40 "Carbamato" significa un resto de fórmula -O-C(O)-NR''R''', en la que R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo.

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

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

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

60 "Grupo saliente" significa el grupo que tiene el significado convencionalmente asociado al mismo en química orgánica de síntesis, es decir, un átomo o grupo desplazable en condiciones de una reacción de sustitución. Los ejemplos de grupos salientes incluyen halógeno, alcano- o arileno-sulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, bencilo opcionalmente sustituido, isopropilo y acilo.

65 "Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen agonista y antagonista, como se han definido en el presente documento.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el acontecimiento o circunstancia que se describe posteriormente puede producirse, pero no necesariamente, y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia se produce y casos en los que no se produce.

5 "Enfermedad" y "patología" significan cualquier enfermedad, afección, síntoma, trastorno o indicación.

10 "Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" significa que el disolvente es inerte en las condiciones en las que se realiza la reacción en conjunto con ellas, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter de dietilo, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes que se utilizan en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

15 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que en general es segura, no tóxica y que no es indeseable biológicamente ni de cualquier otro modo e incluye aquello que es aceptable para el uso farmacéutico veterinario así como el humano.

20 "Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como se ha definido en el presente documento, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dichas sales incluyen:

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

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

35 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas 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.

40 Ha de entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas de adición de disolvente (solvatos) y las formas cristalinas (polimorfos) definidas en el presente documento, de la misma sal de adición de ácido.

45 "Grupo protector" o "grupo de protección" significa el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de manera que pueda realizarse una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo sin proteger, con el significado asociado convencionalmente al mismo en la química de síntesis. Ciertos procedimientos de la presente invención pueden basarse en que los grupos protectores bloquean un átomo de nitrógeno y/u oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren a los grupos orgánicos que tienen por objeto proteger al átomo de nitrógeno frente a reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis. Los grupos protectores de nitrógeno de ejemplo incluyen trifluoracetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo (BOC). El experto en la materia sabrá elegir un grupo por su facilidad de eliminación y por su capacidad para resistir las reacciones siguientes.

55 "Solvatos" significa formas de adición de disolvente que contienen cantidades de disolvente estequiométricas o no estequiométricas. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por combinación de una o más moléculas de aguas con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular como H₂O, siendo dicha combinación capaz de formar uno o más hidratos.

65 "Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase Mammalia, incluyendo los seres humanos, los primates no humanos, por ejemplo chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de interés ganadero, por ejemplo vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, por ejemplo conejos, perros y gatos; y animales de laboratorio, incluyendo los roedores, por ejemplo ratas, ratones y cobayas. Los ejemplos de no mamíferos incluyen las aves. El término "sujeto" no denota una edad ni un sexo

concretos.

5 "Trastornos del tracto urinario" o "uropatía", utilizados de forma indistinta con "síntomas del tracto urinario", significan cambios patológicos del tracto urinario. Los trastornos del tracto urinario incluyen la incontinencia, la hiperplasia prostática benigna (HPB), la prostatitis, la hiperreflexia del detrusor, la obstrucción de la salida, la frecuencia urinaria, la nicturia, la necesidad imperiosa de orinar, la vejiga hiperactiva, la hipersensibilidad pélvica, la incontinencia apremiante, la uretritis, la prostatodinia, la cistitis, la hipersensibilidad idiopática de la vejiga.

10 "Patologías asociadas al tracto urinario" o "patologías del tracto urinario" o "uropatía" utilizados indistintamente con "síntomas del tracto urinario" significan cambios patológicos del tracto urinario o la disfunción del músculo liso de la vejiga urinaria o su inervación que provocan trastornos en el almacenamiento y el vaciado urinarios. Los síntomas del tracto urinario incluyen la vejiga hiperactiva (también conocida como hiperactividad del detrusor), la obstrucción de salida, la insuficiencia de salida y la hipersensibilidad pélvica.

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

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

"Insuficiencia de evacuación" incluye, la hipermovilidad uretral, la deficiencia intrínseca de esfínter, la incontinencia mixta y la incontinencia de estrés.

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

30 "Trastorno respiratorio" se refiere a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y el broncoespasmo.

"Trastorno gastrointestinal" ("trastorno GI") se refiere al síndrome del intestino irritable (SII), a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), al cólico biliar y a otros trastornos biliares, al cólico renal, al SII con diarrea dominante y al dolor asociado a la distensión GI.

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

40 Las expresiones "los definidos anteriormente" y "los definidos en el presente documento", cuando se refieren a una variable, incorporan por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones preferidas, más preferidas y mucho más preferidas, si las hubiera.

45 "Tratar" o "tratamiento" de una patología incluyen:

- 50 (i) prevenir la patología, es decir, provocar que los síntomas clínicos de la patología no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la patología, pero que todavía no experimenta o manifiesta síntomas de la patología.
- (ii) inhibir la patología, es decir, detener el desarrollo del estado patológico o de sus síntomas clínicos, o
- (iii) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión temporal o permanente de la patología o de sus síntomas clínicos.

55 Las expresiones "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar", cuando se refieren a una reacción química, significan añadir o mezclar dos o más reactivos en las condiciones adecuadas para producir el producto indicado y/o deseado. Ha de apreciarse que la reacción que genera el producto indicado y/o deseado puede no ser necesariamente resultado directamente de la combinación de dos reactivos que se añadieron inicialmente, es decir, pueden existir uno o más intermedios que se producen en la mezcla y que en última instancia conducen a la formación del producto indicado y/o deseado.

60 En general, la nomenclatura utilizada en la presente Solicitud se basa en AUTONOMTM v. 4.0, un sistema computarizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas presentadas en el presente documento se prepararon utilizando el programa ISIS[®] versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno de las estructuras del presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Cuando en una estructura existe un centro quiral, pero no se indica ninguna estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados a la estructura

química se incluyen en la estructura.

En ciertas realizaciones de la invención, R⁴ y R⁶ son hidrógeno.

5 En ciertas realizaciones de la invención, R² es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la invención, D está ausente.

10 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -O- o -CH₂-.

En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -O-.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo. Preferentemente R¹ es isopropilo.

15 En ciertas realizaciones de fórmula I, R² y R⁴ son hidrógeno.

En ciertas realizaciones de fórmula I, R³ es hidrógeno, alcoxi, hidroxilo o halo. Preferentemente R³ es alcoxi.

20 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁵ es hidrógeno, alquilo, fenilo, piridilo, metoximetilo, hidroxietilo, cianoetilo, tienilo, imidazolilo, hidroxipropilo, metilamino, hidroximetilo, trimetilsililo o ciclopropilo. Preferentemente R⁵ es hidrógeno.

25 En ciertas realizaciones de fórmula I, R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

30 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -O-, R¹ es isopropilo o yodo, R² y R⁴ son hidrógeno, R³ es alcoxi, hidroxilo o halo, R⁵ es hidrógeno, alquilo, fenilo, piridilo, metoximetilo, hidroxietilo, cianoetilo, tienilo, imidazolilo, hidroxipropilo, metilamino, hidroximetilo, trimetilsililo o ciclopropilo y uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

35 En las realizaciones de la invención en las que R⁷ o R⁸ es hidroxialquilo, los hidroxialquilos preferidos incluyen hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxil-2-metil-etilo, 2-hidroxil-1-(hidroximetil)-etilo y 3-hidroxipropilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -O-, R¹ es isopropilo, R² y R⁴ son hidrógeno, R³ es hidrógeno, alcoxi o halógeno, R⁵ es hidrógeno y R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno o hidroxialquilo.

40 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -O-, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo, R² y R⁴ son hidrógeno, R³ es hidrógeno, alcoxi, hidroxilo o halo, R⁵ es hidrógeno, alquilo, fenilo, piridilo, metoximetilo, hidroxietilo, cianoetilo, tienilo, imidazolilo, hidroxipropilo, metilamino, hidroximetilo, trimetilsililo o ciclopropilo, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

45 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -O-, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo, R² y R⁴ son hidrógeno, R³ es hidrógeno, alcoxi, hidroxilo o halo, R⁵ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

50 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -O-, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo, R² y R⁴ son hidrógeno, R³ es hidrógeno, alcoxi, hidroxilo o halo, R⁵ es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterocicilalquilo.

55 En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -O-, R¹ es isopropilo, R² y R⁴ son hidrógeno, R³ es alcoxi o halo, R⁵ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno o hidroxialquilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, X es -O-, R¹ es isopropilo, R² y R⁴ son hidrógeno, R³ es alcoxi o halo, R⁵ es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno o hidroxialquilo.

60 En realizaciones de la invención en las que R⁷ o R⁸ es hidroxialquilo, los hidroxialquilos preferidos incluyen hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-metil-etilo, 2-hidroxil-1-(hidroximetil)-etilo y 3-hidroxipropilo.

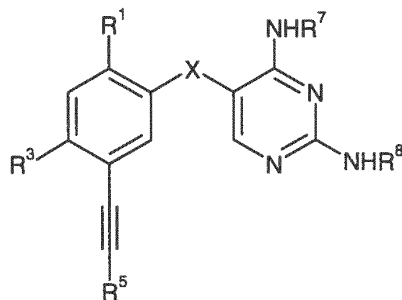
65 En realizaciones de la invención en las que R⁷ o R⁸ es heterociclilo, los heterocicilos preferidos incluyen tetrahidropirano y piperidino. En ciertas realizaciones, el heterociclilo puede ser tetrahidropiran-4-ilo o piperidin-4-ilo opcionalmente sustituido en la posición uno por metanosulfonilo, alquilo o acetilo.

En realizaciones de la invención en las que R⁷ o R⁸ es heterocicilalquilo, los heterocicilalquilos preferidos incluyen

morfolinilalquilo, piperidinilalquilo y piperazinilalquilo. En ciertas realizaciones, el heterociclilalquilo puede ser morfolin-4-il-etilo o piperidin-1-il-etilo.

5 En realizaciones de la invención en las que R^5 es heteroarilo, los heteroarilos preferidos incluyen piridinilo, tienilo e imidazolilo. En ciertas realizaciones, el heteroarilo puede ser piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tien-3-ilo y 1-metilimidazol-2-ilo.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de interés son más específicamente de fórmula II:



10

(II);

en la que X, R^1 , R^3 , R^5 , R^7 y R^8 son como se han definido anteriormente.

15

En ciertas realizaciones ya sea de la fórmula I o II, X es -O- o $-CH_2-$. Preferentemente X es -O-.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^1 es isopropilo, yodo o etinilo. Preferentemente R^1 es isopropilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^3 es hidrógeno, alcoxi, hidroxilo o halo.

20

En ciertas realizaciones de fórmula II, R^5 es hidrógeno, alquilo, fenilo, piridilo, metoximetilo, hidroxietilo, cianoetilo, tienilo, imidazolilo, hidroxipropilo, metilamino, hidroximetilo, trimetilsililo o ciclopropilo. Preferentemente R^5 es hidrógeno.

25

En ciertas realizaciones de fórmula I, R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

30

En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -O-, R^1 es isopropilo o yodo, R^3 es hidrógeno, alcoxi, hidroxilo o halo, R^5 es hidrógeno, alquilo, fenilo, piridilo, metoximetilo, hidroxietilo, cianoetilo, tienilo, imidazolilo, hidroxipropilo, metilamino, hidroximetilo, trimetilsililo o ciclopropilo y R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

35

En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -O-, R^1 es isopropilo, yodo o etinilo, R^3 es hidrógeno, alcoxi, hidroxilo o halo, R^5 es hidrógeno, alquilo, fenilo, piridilo, metoximetilo, hidroxietilo, cianoetilo, tienilo, imidazolilo, hidroxipropilo, metilamino, hidroximetilo, trimetilsililo o ciclopropilo, R^7 es hidrógeno y R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

40

En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -O-, R^1 es isopropilo, yodo o etinilo, R^3 es hidrógeno, alcoxi o halo, R^5 es hidrógeno, R^7 es hidrógeno y R^8 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

45

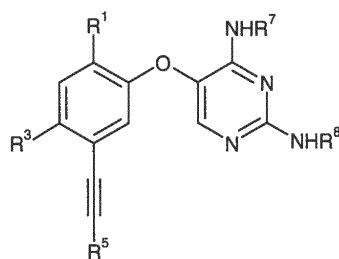
En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -O-, R^1 es isopropilo, yodo o etinilo, R^3 es hidrógeno, alcoxi o halo, R^5 es hidrógeno, R^8 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, heterociclilo o heterociclilalquilo.

50

En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -O-, R^1 es isopropilo, R^3 es alcoxi o halo, R^5 es hidrógeno, R^7 es hidrógeno y R^8 es hidrógeno o hidroxialquilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, X es -O-, R^1 es isopropilo, R^3 es alcoxi o halo, R^5 es hidrógeno, R^8 es hidrógeno y R^7 es hidrógeno o hidroxialquilo.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de interés son más específicamente de fórmula III:



(III);

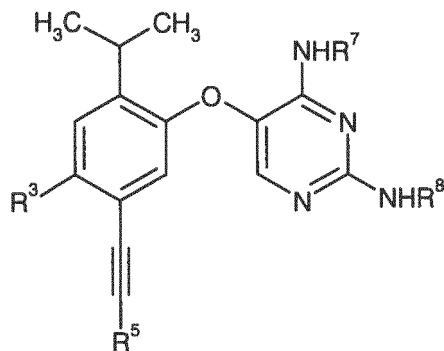
en la que R¹, R³, R⁵, R⁷ y R⁸ son como se han definido anteriormente.

- 5 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R¹ puede ser etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo. En algunas de dichas realizaciones, R¹ puede ser isopropilo, yodo o etinilo. Preferentemente R¹ es isopropilo.
- 10 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R⁷ y R⁸ son hidrógeno.
- En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- 15 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es hidrógeno o hidroxialquilo.
- En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo; o alcoxialquilo.
- 20 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R³ puede ser hidrógeno, alquilo, alquenoilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, ciano o -C≡C-R^a.
- En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R³ puede ser hidrógeno, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, alquilsulfonilo o -C≡C-R^a.
- 25 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R³ puede ser hidrógeno; halo; alcoxi; haloalcoxi; alquilsulfonilo; o hidroxilo.
- 30 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R³ puede ser hidrógeno, halo, alcoxi, haloalcoxi o hidroxilo.
- En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R³ puede ser hidrógeno, halo, alcoxi o hidroxilo.
- 35 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R³ puede ser hidrógeno, alcoxi o hidroxilo.
- En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R³ puede ser alcoxi o hidroxilo.
- 40 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R⁵ puede ser hidrógeno, alquilo; fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cianoalquilo, alquilsililo o cicloalquilo.
- En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R⁵ puede ser hidrógeno o alquilo.
- 45 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R⁵ puede ser hidrógeno o metilo.
- En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R⁵ puede ser heteroarilo seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo y pirrolilo.
- 50 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R⁵ puede ser hidrógeno, metilo, etilo, propilo, fenilo, metoximetilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, hidroximetilo, metilaminometilo, 2-cianoetilo, tien-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, trimetilsililo o ciclopropilo.
- En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo y R⁷ y R⁸ son hidrógeno.
- 55 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R³ es hidrógeno, alcoxi o hidroxilo.

En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, R³ es hidrógeno, alcoxi o hidroxilo y R⁵ es hidrógeno o metilo.

5 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas I, II o III, R¹ es isopropilo, yodo o etinilo, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es hidrógeno o hidroxialquilo, R³ es hidrógeno, alcoxi o hidroxilo y R⁵ es hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de interés son más específicamente de fórmula IV:



(IV);

10 en la que R³, R⁵, R⁷ y R⁸ son como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁷ y R⁸ son hidrógeno.

15 En ciertas realizaciones de fórmula IV, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IV, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo; o alcóxialquilo.

20 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R³ puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, halógeno, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, ciano o -C≡C-R^a.

En ciertas realizaciones de fórmula IV, R³ puede ser hidrógeno, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, alquilsulfonilo o -C≡C-R^a.

25 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R³ puede ser hidrógeno; halo; alcoxi; haloalcoxi; alquilsulfonilo; o hidroxilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IV, R³ puede ser hidrógeno, halo, alcoxi, haloalcoxi o hidroxilo.

30 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R³ puede ser hidrógeno, halo, alcoxi o hidroxilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IV, R³ puede ser hidrógeno, alcoxi o hidroxilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IV, R³ puede ser alcoxi o hidroxilo.

35 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ puede ser hidrógeno, alquilo; fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcóxialquilo, aminoalquilo, cianoalquilo, alquilsililo o cicloalquilo.

40 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ puede ser hidrógeno o alquilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ puede ser hidrógeno o metilo.

45 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ puede ser heteroarilo seleccionado entre piridinilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo y pirrolilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁵ puede ser hidrógeno, metilo, etilo, propilo, fenilo, metoximetilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, hidroximetilo, metilaminometilo, 2-cianoetilo, tien-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, trimetilsililo o ciclopropilo.

50 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁷ y R⁸ son hidrógeno y R³ es hidrógeno, alcoxi o hidroxilo.

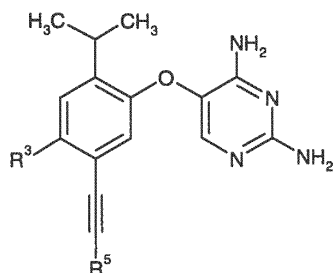
En ciertas realizaciones de fórmula IV, R⁷ y R⁸ son hidrógeno, R³ es hidrógeno, alcoxi o hidroxilo y R⁵ es hidrógeno o metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IV, R³ es hidrógeno, halo, alcoxi o hidroxilo, R⁵ es hidrógeno, uno de R⁷ y R⁸ es hidrógeno y el otro es hidroxialquilo.

5 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R³ es hidrógeno, halo, alcoxi o hidroxilo, R⁵ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno y R⁸ es hidrógeno o hidroxialquilo.

En ciertas realizaciones de fórmula IV, R³ es hidrógeno, halo, alcoxi o hidroxilo, R⁵ es hidrógeno, R⁸ es hidrógeno y R⁷ es hidrógeno o hidroxialquilo.

10 En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de interés son más específicamente de fórmula V:



(V);

en la que R³ y R⁵ son como se han definido anteriormente.

15 En ciertas realizaciones de fórmula V, R³ puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, ciano o -C≡C-R^a.

20 En ciertas realizaciones de fórmula IV, R³ puede ser hidrógeno, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, alquilsulfonilo o -C≡C-R^a.

En ciertas realizaciones de fórmula V, R³ puede ser hidrógeno; halo; alcoxi; haloalcoxi; alquilsulfonilo; o hidroxilo.

25 En ciertas realizaciones de fórmula V, R³ puede ser hidrógeno, halo, alcoxi, haloalcoxi o hidroxilo.

En ciertas realizaciones de fórmula V, R³ puede ser hidrógeno, halo, alcoxi o hidroxilo.

En ciertas realizaciones de fórmula V, R³ puede ser hidrógeno, alcoxi o hidroxilo.

30 En ciertas realizaciones de fórmula V, R³ puede ser alcoxi o hidroxilo.

En ciertas realizaciones de fórmula V, R⁵ puede ser hidrógeno, alquilo; fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, imidazolilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, aminoalquilo, cianoalquilo, alquilsililo o cicloalquilo.

35 En ciertas realizaciones de fórmula V, R⁵ puede ser hidrógeno o alquilo.

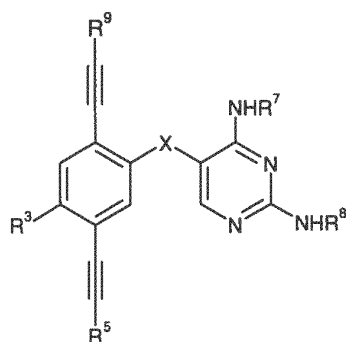
En ciertas realizaciones de fórmula V, R⁵ puede ser hidrógeno o metilo.

40 En ciertas realizaciones de fórmula V, R⁵ puede ser heteroarilo elegido entre piridinilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, imidazolilo, pirazolilo y pirrolilo.

45 En ciertas realizaciones de fórmula V, R⁵ puede ser hidrógeno, metilo, etilo, propilo, fenilo, metoximetilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, hidroximetilo, metilaminometilo, 2-cianoetilo, tien-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo, trimetilsililo o ciclopropilo.

En ciertas realizaciones de fórmula V, R³ es hidrógeno, alcoxi o hidroxilo y R⁵ es hidrógeno o metilo.

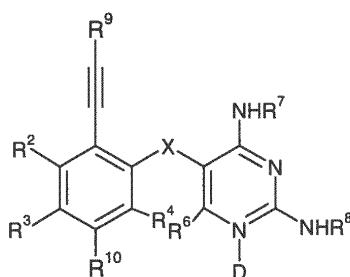
50 En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos de interés son más específicamente de fórmula VI:



(VI);

en la que R^9 es hidrógeno o alquilo y X, R^3 , R^5 , R^7 y R^8 son como se han definido anteriormente.

5 En otro aspecto de la invención, se proporcionan compuestos de fórmula VII:



(VII)

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

10 en la que

X es $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{S}(\text{O})_n-$; o $-\text{NR}^c-$ en el que

n es de 0 a 2 y

R^c es hidrógeno o alquilo;

15 D es un oxígeno opcional;

R^2 , R^3 , R^4 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halo; amido; haloalquilo;

alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; amino; hidroxialquilo; alcoxialquilo;

hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo;

20 heterociclilo; heterocicilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; oxo;

heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^a$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^b$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^c)_n-\text{R}^b$, en

los que

m y n son cada uno independientemente 0 o 1,

Z es O o NR^c ,

25 R^a es hidrógeno; alquilo; arilo; aralquilo; heteroarilo; heteroaralquilo; hidroxialquilo;

alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; aminoalquilo; cianoalquilo; alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo;

heterociclilo; y heterocicilalquilo;

R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo y

cada R^c es independientemente hidrógeno o alquilo;

30 o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que

incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

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

R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo;

35 haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarbonilalquilo;

hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquiloxycarbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo;

heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo.

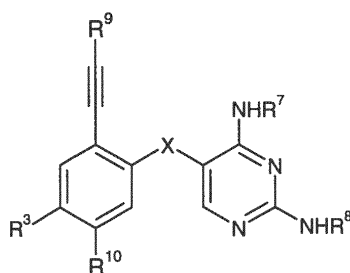
En ciertas realizaciones de fórmula VII, D está ausente.

En ciertas realizaciones de fórmula VII, R^2 , R^4 y R^6 son hidrógeno.

40 En ciertas realizaciones de fórmula VII, X es $-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2-$, R^2 , R^4 y R^6 son hidrógeno, R^3 es alcoxi o hidroxilo, R^{10} es yodo, alcoxi, alquilsulfonilo o $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^a$ y R^7 y R^8 son hidrógeno. En dichas realizaciones, X es preferentemente $-\text{O}-$.

En ciertas realizaciones de fórmula VII, los compuestos de interés son más específicamente de fórmula VIII:

45

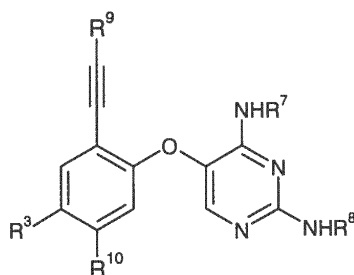


(VIII)

en la que R^3 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se han definido anteriormente.

5 En ciertas realizaciones ya sea de la fórmula VII o VIII, X es -O- o -CH₂-. Más preferentemente X es -O-.

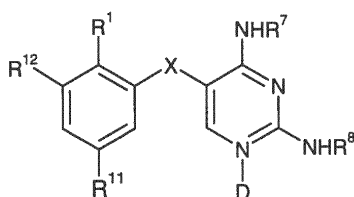
En ciertas realizaciones de fórmula IX, los compuestos de interés son más específicamente de fórmula IX:



(IX)

- 10 en la que R^3 , R^7 , R^8 , R^9 y R^{10} son como se han definido anteriormente.
- En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas VII, VIII y IX, R^7 y R^8 pueden ser los dos hidrógeno.
- 15 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas VII, VIII y IX, uno de R^7 y R^8 puede ser hidrógeno y el otro es alquilo, hidroxialquilo o haloalquilo.
- En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas VII, VIII y IX, R^3 y R^{10} pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, alquenoilo, halo, haloalquilo, alcoxi, hidroxilo, haloalcoxi, alquilsulfonilo, ciano o -C≡C-R^a.
- 20 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas VII, VIII y IX, R^3 y R^{10} pueden ser cada uno independientemente hidrógeno, halo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxilo, alquilsulfonilo o -C≡C-R^a.
- 25 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas VII, VIII y IX, R^3 y R^{10} pueden ser cada uno independientemente halo; alcoxi; haloalcoxi; alquilsulfonilo; hidroxilo o -C≡C-R^a.
- En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas VII, VIII y IX, R^3 puede ser hidrógeno, halo, alcoxi, haloalcoxi o hidroxilo y R^{10} puede ser halógeno, alquilsulfonilo o -C≡C-R^a.
- 30 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas VII, VIII y IX, R^3 puede ser alcoxi o hidroxilo y R^{10} puede ser yodo, alquilsulfonilo o -C≡C-R^a.
- 35 En ciertas realizaciones de cualquiera de las fórmulas VII, VIII y IX, R^3 es alcoxi o hidroxilo, R^{10} es yodo, alquilsulfonilo o -C≡C-R^a- y R^7 y R^8 son hidrógeno.

En otro aspecto de la invención se proporcionan compuestos de fórmula (X):



(X)

40 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

en la que:

- X es $-\text{CH}_2-$; $-\text{O}-$; $-\text{S}(\text{O})_n-$ o $-\text{NR}^c-$, en los que n es de 0 a 2 y R^c es hidrógeno o alquilo;
- D es un oxígeno opcional;
- 5 R^1 es alquilo; alqueniilo; cicloalquilo; cicloalqueniilo; halo; haloalquilo; o hidroxialquilo;
- R^{11} es alquilo; alqueniilo; amino; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxí; haloalcoxi; nitro; amino; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterocicilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenoxi opcionalmente sustituido; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^a$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^b$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^c)_n-\text{R}^b$, en los que
- 10 m y n son cada uno independientemente 0 o 1, Z es O o NR^c , R^a es hidrógeno; alquilo; arilo; aralquilo; heteroarilo; heteroaralquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; aminoalquilo; cianoalquilo; alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo; heterociclilo; y heterocicilalquilo;
- 15 R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxí, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo y cada R^c es independientemente hidrógeno o alquilo;
- o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N;
- R^{12} es alcoxi o hidroxí; y
- 20 R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarboniloxialquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; oxycarbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterocicilalquilo.

25 En ciertas realizaciones de fórmula X, D está ausente.

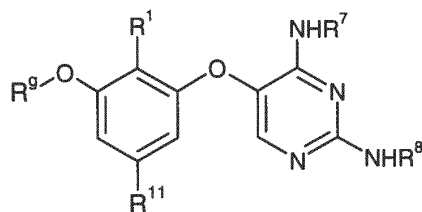
En ciertas realizaciones de fórmula X, R^1 es etilo, isopropilo, yodo, etinilo o ciclopropilo.

30 En ciertas realizaciones de fórmula X, X es $-\text{O}-$ o $-\text{CH}_2-$.

En ciertas realizaciones de fórmula X, R^{11} es yodo, alcoxi, alquilsulfonilo o $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^a$.

En ciertas realizaciones de fórmula X, R^7 y R^8 son hidrógeno.

35 En ciertas realizaciones de fórmula X, los compuestos pueden ser de fórmula XI:



(XI)

en la que:

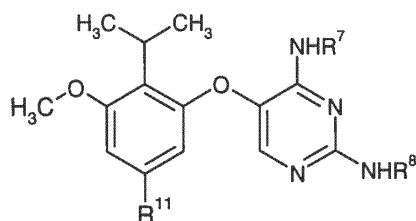
- 40 R^1 es etilo; isopropilo; yodo; etinilo; o ciclopropilo;
- R^{11} es yodo; alcoxi; alquilsulfonilo; o $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^a$;
- R^9 es hidrógeno o alquilo; y
- 45 R^7 y R^8 son como se han definido anteriormente.

En ciertas realizaciones de fórmula XI, R^1 es isopropilo.

En ciertas realizaciones de fórmula XI, R^{11} es yodo o $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^a$.

50 En ciertas realizaciones de fórmula XI, R^7 y R^8 son hidrógeno.

En ciertas realizaciones de fórmula X, los compuestos pueden ser de fórmula XII:



(XII)

en la que R^7 , R^8 y R^{11} son como se han definido anteriormente.

- 5 Cuando cualquiera de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f o R^g es alquilo o contiene un resto alquilo, dicho alquilo será preferentemente alquilo inferior, es decir, alquilo C_1 - C_6 y más preferentemente alquilo C_1 - C_4 .

10 La invención también proporciona el uso de un compuesto de cualesquiera de las fórmulas (I) a (VIII) para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por un antagonista del receptor $P2X_3$, un antagonista de receptor $P2X_{2/3}$ o ambos. La enfermedad puede ser una enfermedad genitourinaria o enfermedad del tracto urinario. En otros casos, la enfermedad puede ser una enfermedad asociada al dolor. La enfermedad del tracto urinario puede ser: una reducción de la capacidad de la vejiga; micción frecuente; incontinencia apremiante; incontinencia por estrés; hiperreactividad de la vejiga; hipertrofia prostática benigna; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; frecuencia urinaria; nocturia; necesidad imperiosa de orinar; vejiga hiperactiva; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; síndrome de dolor pélvico; prostatodinia; cistitis; o hipersensibilidad idiopática de la vejiga. La enfermedad asociada al dolor puede ser: dolor inflamatorio; dolor quirúrgico; dolor visceral; dolor dental; dolor premenstrual; dolor central; dolor debido a quemaduras; migraña o neuralgia migrañosa periódica; lesiones nerviosas; neuritis; neuralgias; intoxicaciones; lesiones isquémicas; cistitis intersticial; dolor canceroso; infección vírica, parasitaria o bacteriana; lesión postraumática; o dolor asociado al síndrome del intestino irritable. La enfermedad puede ser también un trastorno respiratorio, tal como el trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC), el asma o el broncoespasmo o un trastorno gastrointestinal (GI) tal como el síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el cólico biliar y otros trastornos biliares, el cólico renal, el SII con diarrea dominante, el dolor asociado a la distensión GI.

25

Los compuestos representativos de acuerdo con los procedimientos de la invención se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

N.º	Nombre (Autonom™)	PF/M+H
1	5-(5-Etilil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	170,0-173,6°C
2	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-feniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	195,1-196,2°C
3	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-prop-1-inil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	218,0-218,9°C
4	5-(5-Etilil-4-fluor-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	287
5	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina	174-175°C
6	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-2-iletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	222-223°C
7	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-3-iletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	210-211°C
8	4-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-but-3-in-1-ol	187-189°C
9	5-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pent-4-inonitrilo	190-191°C
10	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-pent-1-inil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	182-183°C
11	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-4-iletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	227,8-228,3°C
12	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiofen-3-iletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	206,1-206,5°C
13	5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinilo)-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina	204,1-205,1°C
14	5-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pent-4-in-1-ol	169-170°C
15	5-(4-Fluoro-2-isopropil-5-prop-1-inil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	301
16	5-[2-isopropil-4-metoxi-5-(3-metilamino-prop-1-inil)-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina	143-145°C
17	3-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxifenil]-prop-2-in-1-ol	227-229°C
18	5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	202,1-203,3°C
19	5-(5-Ciclopropiletinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	225,5-226,8°C
20	4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-etinil-5-isopropil-fenol	230,1-234,4°C
21	5-(5-Etilil-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	150-151°C
22	5-[5-Etilil-4-(3-fluoro-benciloxi)-2-isopropil-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina	161,0-163,0°C
23	5-(5-Etilil-2-isopropil-4-metoxi-bencilo)-pirimidina-2,4-diamina	170,1-171,4°C
24	5-(2-Etil-5-etinil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	285
25	5-(2,5-Dietinil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	281

N.º	Nombre (Autonom™)	PF/M+H
26	5-(2,5-Dietinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	251
27	5-(5-Etinil-2-yodo-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	353
28	5-(2-Etinil-5-yodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	383
29	5-(5-Yodo-2-isopropil-3-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	401
30	2-[4-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-etinil-5-isopropil-fenoxi]-etanol	189,3-191,7
31	5-(5-Etinil-2-isopropil-3-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	299
32	2-[4-Amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-etanol	343
33	5-(5-Etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(2-piperidin-1-il-etil)-pirimidina-2,4-diamina	410
33	N ² -(2-Dimetilamino-etil)-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	370
34	2-[4-Amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-il-amino]-propan-1-ol	357
35	5-(5-Etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(2-morfolin-4-il-etil)-pirimidina-2,4-diamina	412
36	1-[4-Amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propan-2-ol	357
37	5-(5-Etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-pirimidina-2,4-diamina	460
38	5-(5-Etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N ² -(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidina-2,4-diamina	
39	2-[4-Amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propano-1,3-diol	
40	5-(4-Cloro-5-etinil-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina	
41	3-[4-Amino-5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propan-1-ol	

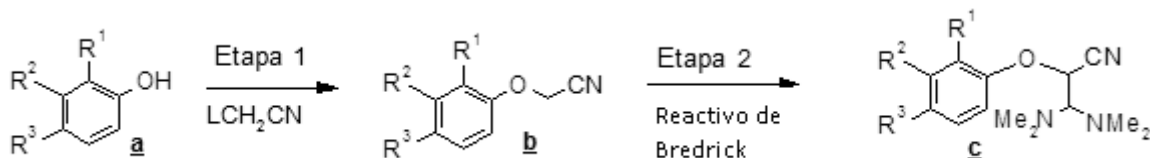
Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse mediante una diversidad de procedimientos que se representan en los esquemas de reacción de síntesis ilustrativos que se muestran y se describen a continuación.

5 Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos en general están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co. o bien se preparan mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos que se exponen en las referencias tales como Fieser y *Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons, Nueva York, 1991, volúmenes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1-5 y suplementos; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons, Nueva York, 1991, volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacciones de síntesis son meramente ilustrativos de algunos procedimientos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención y pueden introducirse y señalarse diversas modificaciones en estos esquemas de reacciones de síntesis por el experto en la materia que se ha referido a la divulgación de la presente Solicitud.

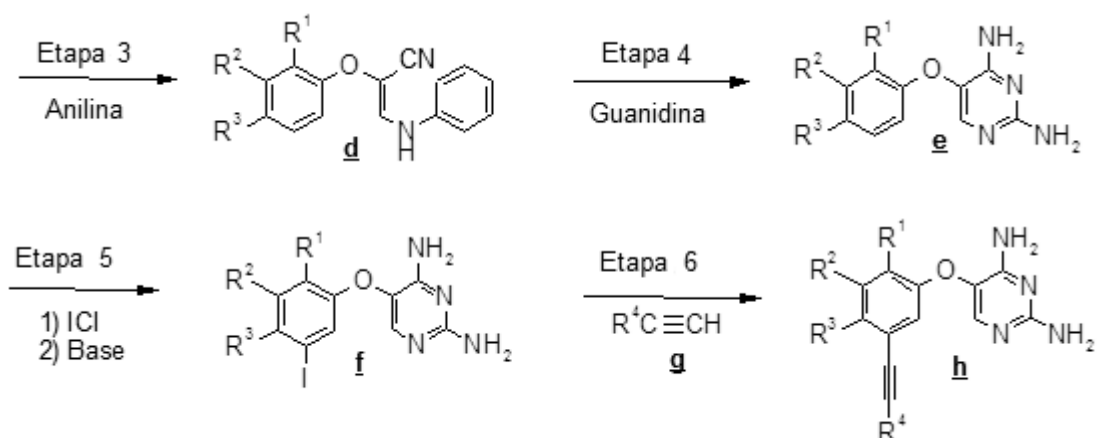
15 Los materiales de partida y los compuestos intermedios de los esquemas de reacciones de síntesis pueden aislarse y purificarse, si se desea, utilizando técnicas convencionales, incluyendo la filtración, la destilación, la cristalización y la cromatografía. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

20 A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento se realizan preferentemente en una atmósfera de gas inerte, a presión atmosférica y en un intervalo de temperaturas de reacción que varía de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, más preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C y preferentemente y convenientemente aproximadamente a la temperatura ambiente (ambiental), por ejemplo, aproximadamente 20 °C.

25 El esquema A a continuación ilustra un procedimiento de síntesis que puede utilizarse para obtener compuestos específicos de fórmula (I), en el que L es un grupo saliente y R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente



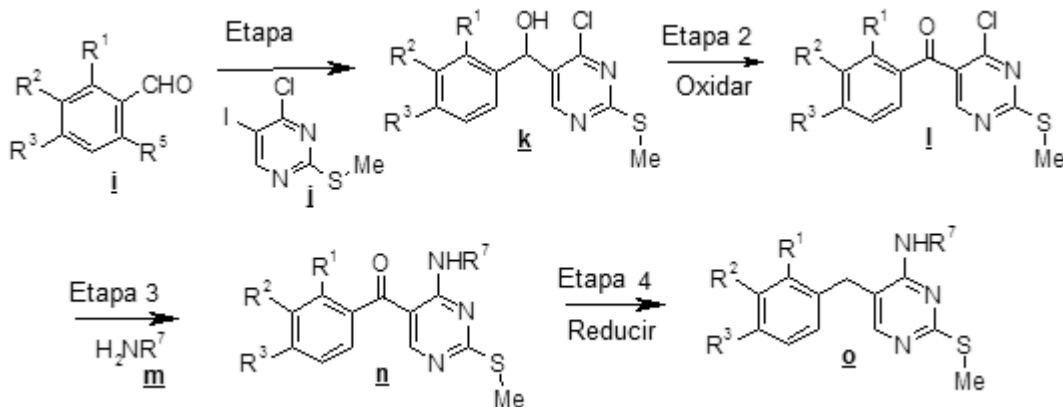
30

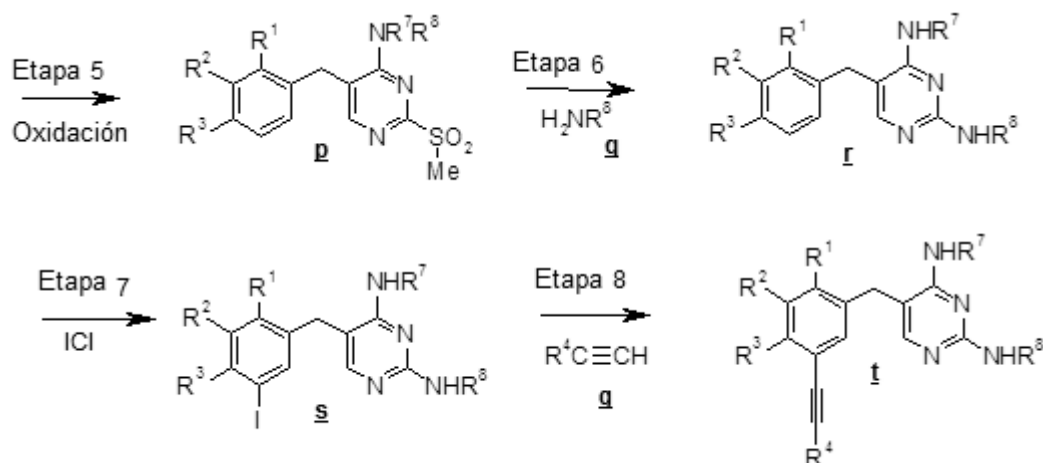


5 **ESQUEMA A**

En la etapa 1 del esquema A se somete al fenol **a** a una O-alkilación por reacción con un reactivo acetonitrilo para formar un compuesto cianoéter **b**. Después se trata el compuesto **b** con el reactivo de Bredrick (t-butoxibis(dimetil-amino)metano) en la etapa 2 para formar el compuesto bisdimetilamino **c**. En la etapa 3 se hace reaccionar el compuesto **c** con anilina para obtener el compuesto anilina **d**. Después se somete al compuesto **d** a una reacción con guanidina en la etapa 4 para obtener la fenoxi-diamino-pirimidina **e**. En la etapa 5 se somete al compuesto **e** a una yodación, obteniéndose la yodofenoxi diamino pirimidina **f**. En la etapa 6 se trata el compuesto **f** con el compuesto acetileno **g** para obtener el compuesto **h**, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención. Cuando, en el compuesto **h**, R^4 es H, podrá incorporarse al compuesto acetileno **g** un grupo protector adecuado, tal como trimetilsililo, que se eliminará posteriormente. Por alquilación o acilación de los grupos amino del compuesto **h** se obtienen los grupos deseados R^7 y R^8 . En ciertas realizaciones puede utilizarse el clorhidrato de guanidina en la etapa 3 junto con la anilina para formar directamente la fenoxi diamino pirimidina **e**, sin necesidad de efectuar la etapa 4. En ciertas realizaciones, los compuestos **c** y/o **d** no necesitan aislarse porque los pasos de reacción pueden realizarse todos en un único vaso de reacción.

El esquema B a continuación ilustra otro procedimiento de síntesis que puede utilizarse para preparar compuestos concretos de fórmula (I), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 y R^8 son como se han definido anteriormente.





ESQUEMA B

5 En la etapa 1 del esquema B se alquila el benzaldehído **i** con el reactivo de Grignard derivado de 4-cloro-5-yodo-2-metilsulfanil-pirimidina **j** o una yodopirimidina similar para obtener una alfa-hidroxi bencil pirimidina **k**. La yodopirimidina utilizada en este paso puede obtenerse de acuerdo con procedimiento descrito por Sakamoto y col., *Chem. Pharm. Bull.* 34, 2719, 1986. Numerosos benzaldehídos sustituidos **a** están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente mediante técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. En muchos casos puede utilizarse un "aldehído enmascarado", tal como una imina u oxazolona, para permitir la introducción de los grupos funcionales deseados en el benzaldehído **i**, después de lo cual el aldehído enmascarado se desprotege para proporcionar el grupo aldehído libre.

15 En la etapa 2 se oxida la alfa-hidroxi bencil pirimidina **k** para formar el compuesto de cetona **l**. En la etapa 3, una primera aminación por reacción de la amina **m** con el compuesto cetona **l** proporciona el compuesto de aminopirimidina fenona **n**. En la etapa 4 se reduce el grupo carbonilo del compuesto **n** a un grupo metileno para proporcionar el compuesto de bencil aminopiridina **o**. En la etapa 5 se realiza una oxidación del grupo metilsulfanilo de la bencil aminopirimidina **o** para proporcionar la amino metanosulfonil bencilpirimidina **p**. En la etapa 6 se produce una segunda aminación, en la que se trata la amino metanosulfonil bencilpirimidina **p** con la amina **q** para desplazar el grupo metanosulfonilo y proporcionar la diamino bencilpirimidina **r**. Después, en la etapa 7, la diamino bencil pirimidina **r** se somete a una yodación y después, en la etapa 8, a una acetilación por reacción con el acetileno **g**, para proporcionar la diaminopirimidina **t**, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención.

25 Son posibles numerosas variaciones del procedimiento anterior, que los expertos en la materia intuirán fácilmente tras la revisión de la presente divulgación. Los detalles específicos para la obtención de los compuestos de la invención se describen en la sección de los ejemplos a continuación.

30 Los compuestos de la invención pueden utilizarse para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, afecciones y trastornos genitourinarios, incluyendo las afecciones del tracto urinario asociadas a la obstrucción de la salida de la vejiga y a afecciones con incontinencia urinaria, tales como una reducción de la capacidad de la vejiga, la micción frecuente, la incontinencia apremiante, la incontinencia por estrés, la hiperreactividad de la vejiga, la hipertrofia prostática benigna (HPB), la prostatitis, la hiperreflexia del detrusor, la frecuencia urinaria, la nicturia, la necesidad imperiosa de orinar, la vejiga hiperactiva, la hipersensibilidad pélvica, la uretritis, las prostatitis, el síndrome de dolor pélvico, la prostatodinia, la cistitis o la hipersensibilidad idiopática de la vejiga así como otros síntomas relacionados con la vejiga hiperactiva.

35 Se espera que los compuestos de la invención encuentren utilidad como analgésicos para el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas al dolor debido a una amplia gama de causas, incluyendo el dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o neuralgia migrañosa periódica, lesiones nerviosas, neuritis, neuralgias, intoxicaciones, lesiones isquémicas, cistitis intersticial, dolor canceroso, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones postraumáticas (incluidas las fracturas y las lesiones deportivas), o el dolor asociado al síndrome del intestino irritable.

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

Adicionalmente, los compuestos de la invención son útiles para tratar trastornos gastrointestinales, incluyendo el

síndrome del intestino irritable (SII), la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el cólico biliar y otros trastornos biliares, el cólico renal, el SII con diarrea dominante y el dolor asociado a la distensión GI.

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

10 En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz por cualquiera de los modos de administración aceptables para los agentes destinados a finalidades similares. Los intervalos adecuados de dosificación están normalmente en 1-500 mg al día, preferentemente 1-100 mg al día y mucho más preferentemente 1-30 mg al día, dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y la forma de administración, la indicación a la que va dirigida la administración y las preferencias y la experiencia del médico especialista. Un experto habitual en la técnica de trata dichas enfermedades será capaz de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada, sin necesidad de experimentar de modo innecesario y en base a sus conocimientos personales y a la divulgación de la presente solicitud.

20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de formulaciones farmacéuticas incluyendo las para la administración oral (incluida la bucal y la sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluida la intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. El modo preferido de administración es en general por vía oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias que se puede ajustar de acuerdo al grado de la dolencia.

25 Un compuesto o compuestos de la presente invención, junto con uno o más adyuvantes, excipientes o diluyentes convencionales, pueden ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden contener ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del principio activo, acorde con el intervalo de dosificación diaria deseado que se vaya a utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en forma de sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones para la liberación sostenida o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para su uso oral; o en forma de supositorios para su uso rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para su uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, con mayor amplitud, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos por comprimido, son en consecuencia formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

40 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una diversidad de formas de dosificación para la administración oral. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación pueden contener un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como componente activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser ya sea sólidos o líquidos. Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulado. En los polvos, el vehículo es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla por lo general con el vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos contienen preferentemente de aproximadamente el uno (1) a aproximadamente el setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen carbonato magnésico, estearato magnésico, 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 el material de encapsulado como vehículo, proporcionando a una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, está rodeado por un vehículo, que está asociado a él. De forma similar, se incluyen las obleas y las pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas para chupar pueden estar formas sólidas adecuadas para la administración oral.

60 Otras formas adecuadas para la administración oral incluyen preparaciones en forma líquida, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que tienen por objeto convertirse en preparaciones en forma líquida inmediatamente antes de su uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga. Las soluciones acuosas pueden prepararse resolviendo el componente activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros

agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y, además del componente activo, pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes y solubilizantes.

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

Los compuestos de la presente invención también pueden formularse para la administración tópica sobre la epidermis en forma de pomadas, cremas o lociones o en forma de un parche transdérmico. Las pomadas y las
20 cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa u oleosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa u oleosa y contendrán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas para chupar que comprenden agentes activos en una base aromatizada, por lo general sacarosa y goma arábica o tragacanto;
25 pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un excipiente líquido adecuado.

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

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas,
35 geles, pastas, espumas o pulverizaciones contienen, además del ingrediente activo, vehículos del tipo que se conoce como adecuado en la técnica.

Los compuestos de interés pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, esto puede conseguirse mediante la administración por parte del propio paciente de un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, esto puede conseguirse por ejemplo, por medio de una bomba pulverizadora atomizadora dosificada.

45 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración en aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Un tamaño de partícula de este tipo puede obtenerse por medios conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado, por ejemplo un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono u otro gas apropiado.
50 De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Como alternativa, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta del compuesto en una base en polvo adecuada, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, tales hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en
55 forma de dosis unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos por ejemplo, de gelatina o en envases de tipo blíster, a partir de los que puede administrarse el polvo por medio de un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden prepararse con un revestimiento entérico, adaptado para la liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de entrega son ventajosos en el caso de que sea necesaria una liberación sostenida del compuesto y cuando sea crucial el cumplimiento del paciente con la pauta de tratamiento. Los compuestos en los sistemas de entrega transdérmicos con frecuencia están unidos a un soporte sólido, adhesivo sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse
60 además con un potenciador de la penetración, por ejemplo, la azona (1-dodecilazaciclo-heptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación sostenida se insertan por vía subcutánea en la capa subdérmica mediante cirugía o

inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, caucho de silicona o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan preferentemente en formas de dosificación unitaria. En dichas formas, 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 individuales de la preparación, por ejemplo comprimidos envasados, cápsulas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, un comprimido, una oblea o incluso una pastilla para chupar, o bien puede ser un número apropiado de cualquiera de ellas en forma empaquetada.

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

EJEMPLOS

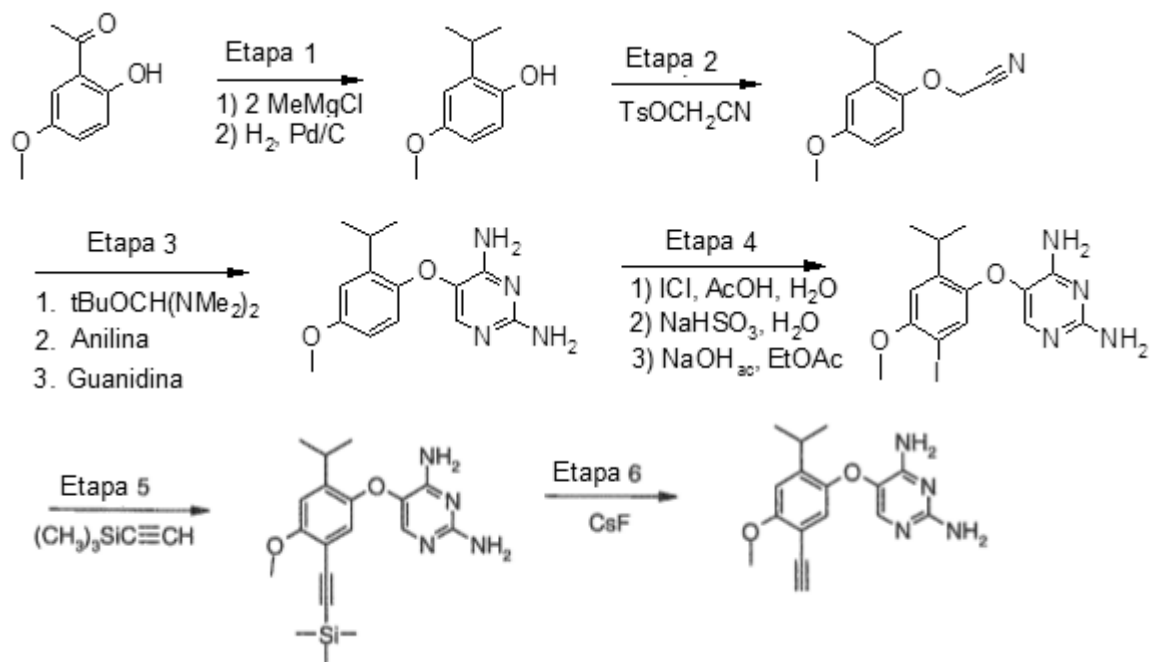
Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para permitir que los expertos en la materia comprendan con más claridad y pongan en práctica la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, todas temperaturas incluyendo los puntos de fusión (es decir, PF) se expresan en grados centígrados (°C). Se deberá tener en cuenta que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede que no sea necesariamente el resultado directo de la combinación de los dos reactivos, que se añadieron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermedios que se produzcan en la mezcla, que en última instancia conduzcan a la formación del producto indicado y/o deseado.

En los ejemplos pueden utilizarse las abreviaturas siguientes. 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 de líquidos de alto rendimiento; mCPBA: ácido m-cloroperbenzoico; MeCN: acetonitrilo; NMP: N-metil-pirrolidona; TEA: trietilamina; THF: tetrahidrofurano; LDA: diisopropilamina de litio; CCF: cromatografía de capa fina; TA: temperatura ambiente; min: minutos.

Ejemplo 1: 5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se representa en el esquema C.



ESQUEMA C

Etapa 1. 2-isopropil-4-metoxi-fenol

A una solución enfriada de la 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenilo)-etanona (10,0 g) en 80 ml de THF se le añadieron gradualmente 46,4 g de una solución 3 M de MeMgCl en THF a una velocidad de manera que la temperatura de la

mezcla de reacción no pasara de los 25 °C. Una vez finalizada la adición de la solución de MeMgCl se agitó la mezcla de reacción a TA durante 18 horas. A la solución agitada se le añadió después paladio al 10 % sobre carbono (1,02 g, humedecido al 50 % con agua) suspendido en 4 ml de THF. Se sometió la mezcla de reacción a una presión de hidrógeno de 5 psig (34,47 kPa) y se aplicó un enfriamiento para mantener la temperatura a aproximadamente 25 °C. A la mezcla enfriada se le añaden gradualmente HCl concentrado (20 ml) manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción en 25 °C. Se agitó la mezcla resultante a TA durante 18 horas, después se trató con 45 ml de agua y se filtró a través de un lecho de Celite para retirar el catalizador suspendido. Se aclaró la torta del filtro con EtOAc y se separó el filtrado combinado. Se lavó la fase orgánica con agua, después se concentró a presión reducida, para proporcionar 10,4 g del 2-isopropil-4-metoxi-fenol, EM (M+H) = 167. Se disolvió este producto en 2-butanona (20,4 g) y se utilizó la solución en bruto para la etapa siguiente.

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

Se calentó a 55-60 °C durante 4 días una suspensión agitada de tolueno-4-sulfonato de cianometilo (13,0 g), carbonato potásico (13,0 g) y 2-isopropil-4-metoxifenol (9,57 g) en 85 ml de 2-butanona, después se calentó a reflujo durante 18 horas. Se enfrió la suspensión resultante y se filtró para retirar los sólidos. Se concentró el líquido filtrado a presión reducida y se disolvió de nuevo el residuo en tolueno. Se extrajo la solución toluénica con KOH 1 N y se concentró la fase orgánica a presión reducida, para proporcionar 20,6 g de una solución 1:1 (en peso) de (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo en tolueno, que se utilizó directamente en la etapa siguiente. Se concentró a sequedad una parte alícuota (0,967 g) de esta solución, para proporcionar 0,509 g del (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo en bruto, EM (M+H) = 206.

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

Se concentró a presión reducida una solución 1:1 (en peso) de tolueno y (2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (10,6 g del compuesto nitrilo) y se trató el residuo con 10,8 g de terc-butoxibis(dimetilamino)metano (reactivo de Breddick). Se disolvió la mezcla resultante en 22 ml de DMF y se calentó la solución a 110 °C durante 2 horas. Se enfrió la solución de DMF y se vertió sobre 14,7 g de clorhidrato de anilina. Se calentó la mezcla resultante a 120 °C durante 22 horas, después se enfrió, se diluyó con 25 ml de tolueno y después con 70 ml de agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y se concentró a presión reducida. Se recogió el residuo en 25 ml de DMF y se vertió la solución de DMF sobre 6,01 g de carbonato de guanidina. Se calentó la mezcla resultante a 120 °C durante 3 días, después se enfrió, se diluyó con 10 ml de EtOAc y se calentó de nuevo a 60 °C. Se añadió agua (75,1 ml) y se dejó enfriar la mezcla resultante a TA. Se recogió por filtración el sólido precipitado, se aclaró con isopropanol y se secó al vacío a 50 °C, para proporcionar 9,62 g de la 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, PF = 170-171 °C, EM (M+H) = 275.

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

A una solución de la 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (6,50 g) en ml de ácido acético glacial se le añadió una solución de 9,205 g de ICl (monocloruro de yodo) en 8 ml de ácido acético, realizándose la adición a una velocidad de manera que la temperatura de la mezcla resultante no pasara de los 24 °C. Se añadió agua (11,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 42 horas. Se descompuso el exceso de ICl por adición de una solución acuosa de bisulfito sódico (3,5 ml) a una velocidad de manera que la temperatura de la mezcla de reacción no pasara de los 20 °C. Se añadió agua (40 ml), se recogió el precipitado por filtración y se secó con aire, para proporcionar 8,86 g de la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina en bruto. Se basificó una suspensión del producto en bruto en 90 ml de agua por adición de NaOH del 50 % y se extrajo la solución resultante con EtOAc caliente. Las fases orgánicas combinadas se filtraron y se reemplazó el EtOAc por isopropanol mediante destilación. A la solución de isopropanol caliente se le añadieron 3,4 ml de HCl 6N y se enfrió lentamente la mezcla resultante a 15 °C. Se aislaron los cristales de la sal HCl resultante por filtración, se aclararon con isopropanol y se secaron al vacío a 70 °C, para proporcionar 6,08 g (58,8 %) de la sal clorhidrato de la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, PF = 262,0-263,0 °C, EM (M+H) = 401.

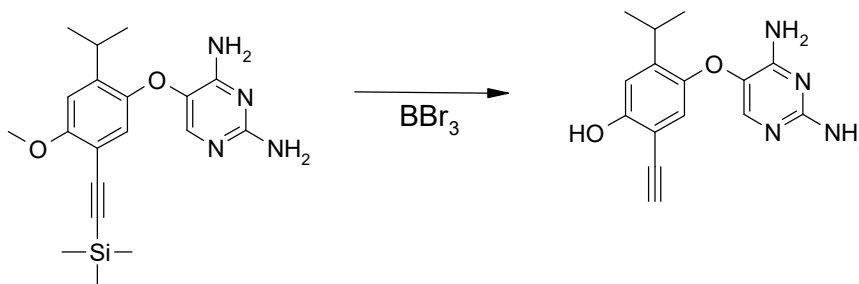
Etapa 5. 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Se añadieron la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (2,0 g, 5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (700 mg, 1 mmol) y CuI (100 mg, 0,5 mmol) a 14 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno. Se añadió el trimetilsilil-acetileno (1,4 ml, 10 mmol) y después 7 ml de diisopropiletilamina. Se agitó la mezcla de reacción a nitrógeno durante 17 horas, después se dejó enfriar con agitación durante dos horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre una solución acuosa de NH₄Cl al 15 % y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo a través de 150 g de gel de sílice para cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 %-4 % en CH₂Cl₂), para proporcionar 1,70 g de la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, EM (M+H) = 371.

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

Se añadió la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,75 g, 2 mmol) y el fluoruro de cesio (0,46 g, 3 mmol) a 10 ml de THF seco en atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla de reacción durante 6 horas a TA Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas ccombinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo a través de 50 g de gel de sílice para cromatografía ultrarrápida (MeOH al 3 %-6 % en CH₂Cl₂), para proporcionar 0,54 g de la 5-(5-etinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, EM (M+H) = 299.

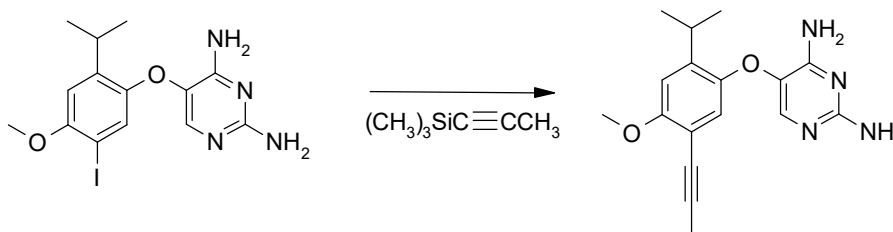
10 Ejemplo 2: 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-etinil-5-isopropil-fenol



15 Se añadió la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,65 g, 1,75 mmol) a 40 ml de cloruro de metileno a la temperatura de un baño de hielo y en atmósfera de nitrógeno. Se añadió el tribromuro de boro (7 ml) y se agitó la mezcla de reacción a la temperatura de un baño de hielo durante 1,5 horas y después a TA durante 20 horas. Se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo la mezcla resultante con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo a través de 50 g de gel de sílice para cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 %-6 % en CH₂Cl₂), para proporcionar 103 mg del 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-etinil-5-isopropil-fenol, EM (M+H) = 285.

20

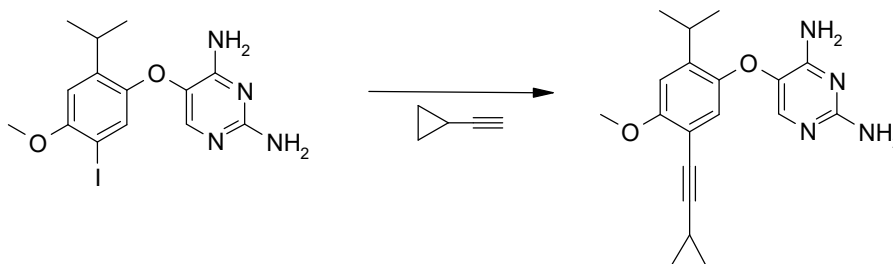
Ejemplo 3: 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-prop-1-inil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina



25 En atmósfera de nitrógeno se añadieron la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (1,0 g, 2,5 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (290 mg, 0,25 mmol), 1-(trimetilsililo)-1-propino (0,44 ml, 3 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio (3 ml, 3 mmol) a 20 ml de THF seco. Se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 22 horas, después se añadieron a la mezcla de reacción 150 mg de dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio, 0,22 ml de 1-(trimetilsililo)-1-propino, 1,5 ml de fluoruro de tetrabutilamonio y 0,1 ml de etanol. Se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₄ y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo a través de 125 g de gel de sílice para cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 %-4 % en CH₂Cl₂), para proporcionar 925 mg de la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-prop-1-inil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, EM (M+H) = 313.

35

Ejemplo 4: 5-(5-ciclopropiletinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina



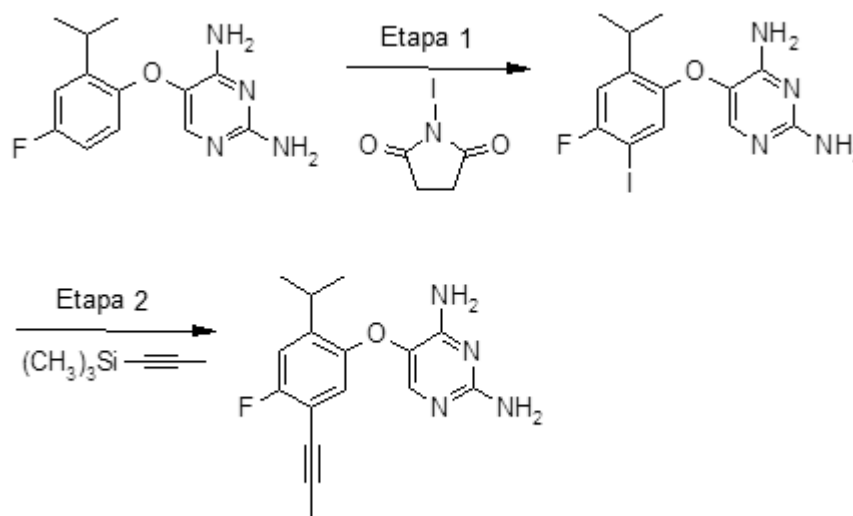
- 5 En un matraz de tapón a rosca y en atmósfera de nitrógeno se añadieron la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (873 g, 2 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (140 mg, 0,2 mmol) y CuI (19 mg, 0,1 mmol) a 15 ml de diisopropilamina desgasificada. Se añadió el etinilciclopropano (0,25 ml, 3 mmol), se cerró herméticamente el matraz y se calentó a 70 °C durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió sobre agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo a través de 100 g de gel de sílice para cromatografía ultrarrápida (MeOH al 2 %-3 % en CH₂Cl₂), para proporcionar 605 mg de la 5-(5-ciclopropiletinil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, de PF = 225,5-226,8 °C; EM (M+H) = 339.

Utilizando etinos oportunamente sustituidos se prepararon de forma similar:

- 15 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-feniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina; PF = 195,1-196,2 °C;
 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(3-metoxi-prop-1-inil)-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina; PF = 174-175 °C;
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-2-iletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina; PF = 222-223 °C;
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-3-iletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina; PF = 210-211 °C;
 20 4-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-but-3-in-1-ol; PF = 187-189 °C;
 5-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pent-4-inonitrilo; PF = 190-191 °C;
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-pent-1-inil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina; PF = 182-183 °C;
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-4-iletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina; PF = 227,8-228,3 °C;
 5-(2-Isopropil-4-metoxi-5-tiofen-3-iletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina; PF = 206,1-206,5 °C;
 25 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(3-metil-3H-imidazol-4-iletinilo)-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina; PF = 204,1-205,1 °C;
 5-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pent-4-in-1-ol; PF = 169-170 °C;
 5-[2-Isopropil-4-metoxi-5-(3-metilamino-prop-1-inil)-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina; PF = 143-145 °C; y
 3-[5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-prop-2-in-1-ol; PF = 227-229 °C.

30 Ejemplo 5: 5-(4-fluor-2-isopropil-5-prop-1-inil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

El procedimiento de síntesis utilizado en este ejemplo se esboza en el esquema D.



35

ESQUEMA D

Etapa 1. 5-(4-fluor-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Se disolvió la 5-(4-fluor-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (400 mg, 1,53 mmol, obtenida utilizando el procedimiento del ejemplo 1) en THF seco a la temperatura de un baño de hielo y se le añadió el ácido trifluorometilsulfónico (0,67 ml, 7,63 mmol). Después de agitar durante 10 min se añadió la N-yodosuccinimida (378 g, 1,68 mmol) en porciones. Se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante tres horas. Después se vertió la mezcla de reacción sobre hielo y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de bisulfito sódico al 10 % y agua, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo a través de gel de sílice (mezcla 95 %:5 %:1 % de CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH), para proporcionar 338 mg de la 5-(4-fluor-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, EM (M+H) = 389.

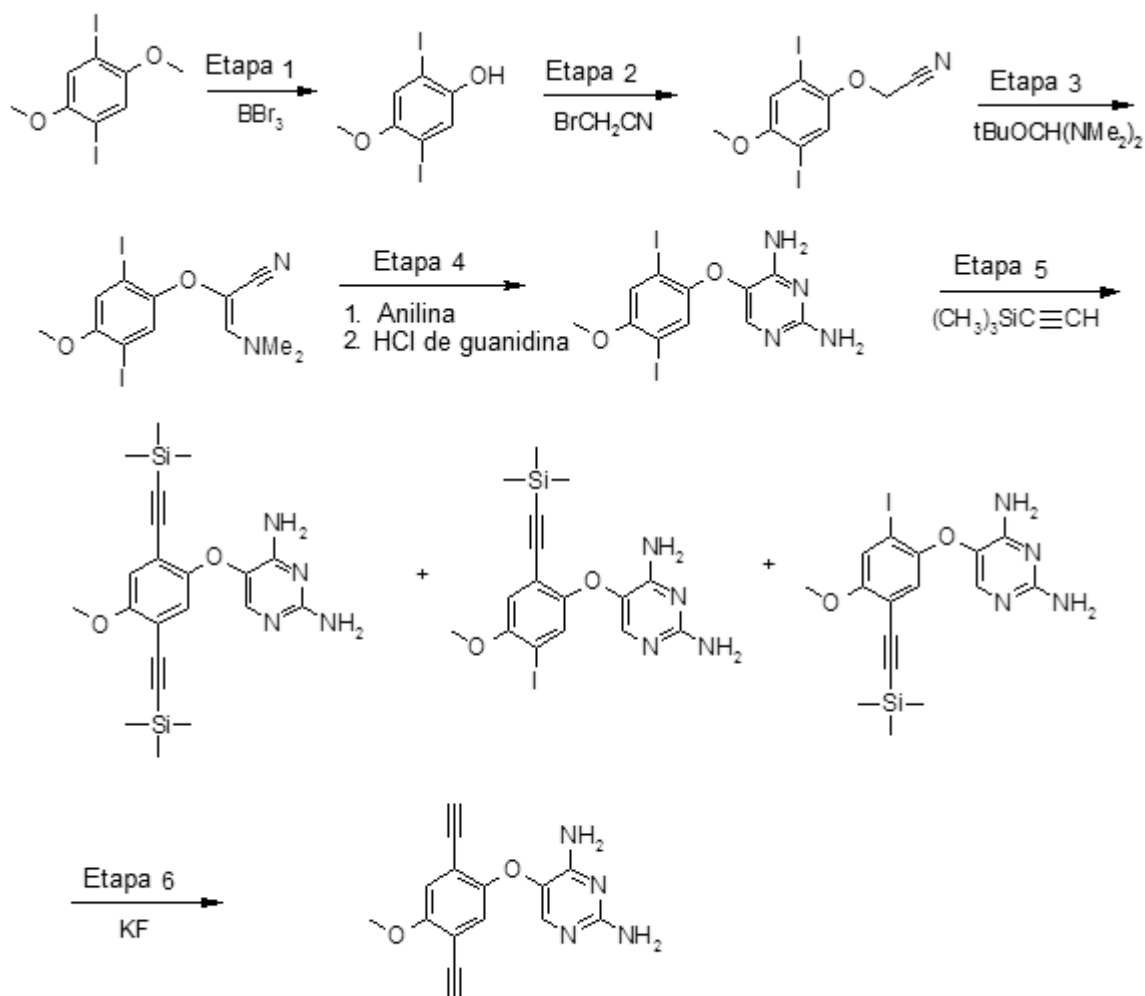
Etapa 2. 5-(4-fluor-2-isopropil-5-prop-1-inil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Aplicando el procedimiento del ejemplo 3 se preparó la 5-(4-fluor-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (EM (M+H) = 301) a partir de la 5-(4-fluor-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina.

De forma similar, a partir de la 5-(4-fluor-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina utilizando el procedimiento de la etapa 8 del ejemplo 1 se preparó la 5-(5-etinil-4-fluor-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, EM (M+H) = 289.

Ejemplo 6: 5-(2,5-dietinil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

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



ESQUEMA E

Etapa 1. 2,5-diyodo-4-metoxi-fenol

Se añadió el 1,4-diyodo-2,5-dimetoxi-benceno (3,65 g, 9,36 mmol) a 100 ml de DCM y se agitó en atmósfera de nitrógeno a la temperatura de un baño de hielo. Se añadió gota a gota el tribromuro de boro (10,3 ml, 10,3 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a la temperatura de un baño de hielo durante 20 horas. Se interrumpió la reacción mediante la adición gota a gota de metanol, se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para proporcionar 2,86 g del 2,5-diyodo-4-metoxi-fenol, EM (M+H) = 377.

Etapa 2. (2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo

Se añadieron en atmósfera de nitrógeno el 2,5-diyodo-4-metoxi-fenol (2,8 g, 7,5 mmol) y el carbonato potásico (2,1 g) a 30 ml de acetona agitada a TA. Se añadió el bromoacetonitrilo (0,575 ml, 8,25 mmol), se calentó la mezcla de reacción a 60 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 8 horas, después se agitó a TA durante 18 horas en atmósfera de nitrógeno. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se vertió el residuo sobre agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo a través de 150 g de gel de sílice para cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 5 %-20 % en hexanos), para proporcionar 2,86 g del (2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo, EM (M+H) = 416.

Etapa 3. 2-(2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-but-2-enonitrilo

Se mezclaron el (2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (2,8 g, 6,75 mmol) y terc-butoxibis(dimetilamino)metano (reactivo de Bredrick, 7 ml, 33,7 mmol) y se calentaron a 105 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida, para proporcionar 3,47 g del 2-(2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-but-2-enonitrilo en bruto, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

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

Se disolvieron el 2-(2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-but-2-enonitrilo (3,47 g, 6,75 mmol) y el clorhidrato de anilina (3,5 g, 27 mmol) en 27 ml de etanol. Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C y se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción y se le añadieron NaOCH₃ al 25 % en metanol (7,3 ml), después se añadieron el clorhidrato de guanidina (3,2 g) y etanol (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 21 horas, después se enfrió y se concentró a presión reducida. Se vertió el residuo sobre agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para proporcionar 1,2 g de la 5-(2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, EM (M+H) = 485.

Etapa 5. 5-(4-metoxi-2,5-bis-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Se añadieron la 5-(2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (1,2 g, 2,5 mmol), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (175 mg, 2,5 mmol) y CuI (25 mg, 0,125 mmol) a 7 ml de THF seco. Se añadieron el trimetilsililacetileno (0,48 ml, 3,3 mmol) y la diisopropiletilamina (3,5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante 27 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió sobre una solución acuosa de NH₄Cl al 15 % y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, para proporcionar la 5-(4-metoxi-2,5-bis-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina en bruto, junto con los monoacetilenos 5-(2-yodo-4-metoxi-5-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina y 5-(5-yodo-4-metoxi-2-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina. Se cromatografió el residuo a través de 125 g de gel de sílice para cromatografía ultrarrápida (mezcla 6:1:1 de CH₂Cl₂:MeOH: NH₄OH), para proporcionar 450 mg de la 5-(4-metoxi-2,5-bis-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, EM (M+H) = 425.

Etapa 6. 5-(2,5-dietinil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

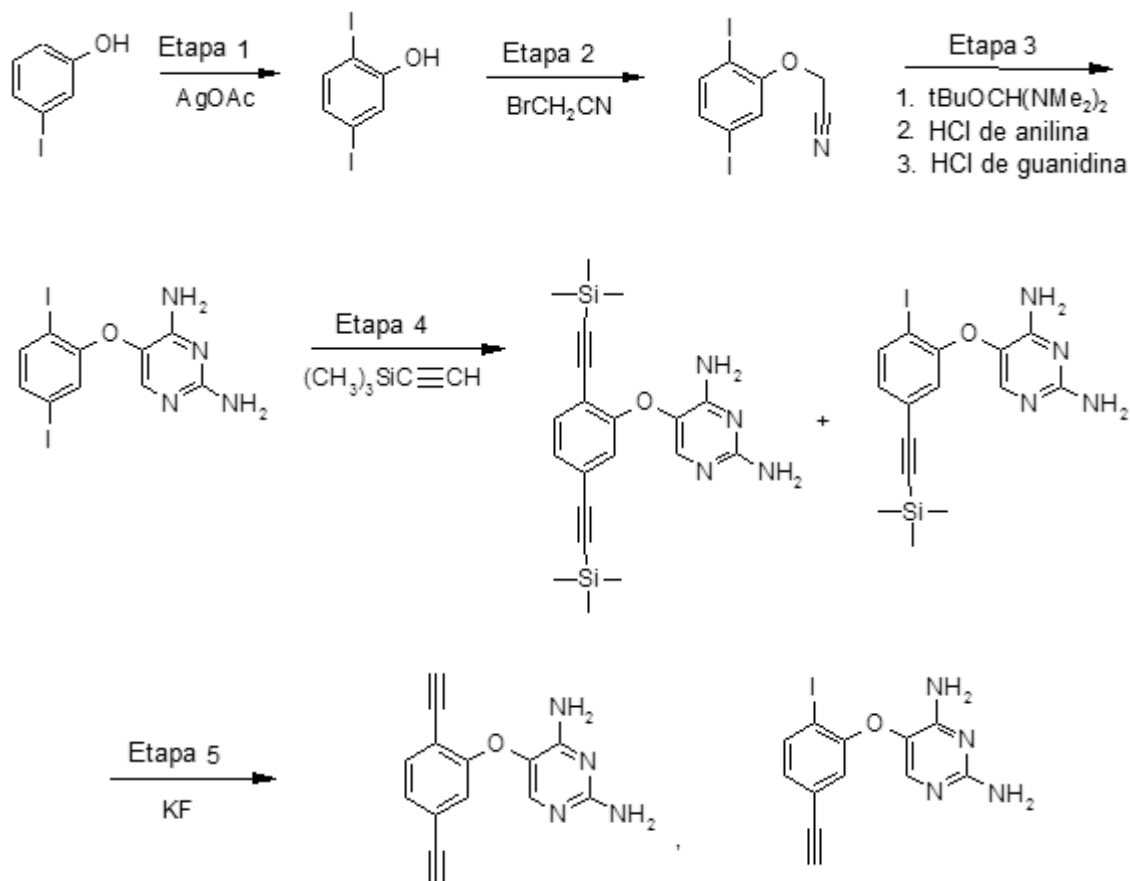
En atmósfera de nitrógeno se añadieron la 5-(4-metoxi-2,5-bis-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (450 mg, 1,06 mmol) y el fluoruro potásico (246 mg, 4,2 mmol) a 7 ml de DMF seca. Se añadieron dos gotas de HBr del 48 % y se agitó la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno a TA durante cuatro horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se recrystalizó el residuo en MeOH al 10 % en DCM, para proporcionar 228 g de la 5-(2,5-dietinil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, PF = 163,2-164,1°C, EM (M+H) = 281.

Se desprotegeron de modo similar las fracciones de la etapa 5 que contenían los monoacetilenos 5-(2-yodo-4-metoxi-5-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina y 5-(5-yodo-4-metoxi-2-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, para proporcionar la 5-(5-etinil-2-yodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (EM (M+H) = 383) y la 5-(2-etinil-5-yodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (EM (M+H) = 383), respectivamente.

Ejemplo 7: 5-(2,5-dietinil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina y 5-(5-etinil-2-yodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

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

5



10

ESQUEMA F

Etapa 1. 2,5-diyodo-fenol

15

Una suspensión de 3-yodofenilo (11,0 g, 50 mmol) y acetato de plata (10,02 g, 60 mmol) en 400 ml de DCM se trató gota a gota con una solución de yodo (12,7 g, 50 mmol en 250 ml de DCM). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 18 horas, después se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se cromatografió el residuo a través de gel de sílice (DCM al 30 % en hexanos), para proporcionar 7,7 g de 2,5-diyodo-fenol, EM (M+H) = 346.

20

Etapa 2. (2,5-diyodo-fenoxi)-acetonitrilo

25

En un matraz provisto de tapón se cerró herméticamente una mezcla de 2,5-diyodo-fenol (3,9 g, 11,28 mmol), bromoacetonitrilo (2,03 g, 16,91 mmol) y carbonato potásico (3,11 g, 22,55 mmol) en 7 ml de acetonitrilo y se agitó a TA durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo a través de gel de sílice (CH_2Cl_2 al 30 %-70 % en hexanos), para proporcionar 2,78 g del (2,5-diyodo-fenoxi)-acetonitrilo.

30

Etapa 3. 5-(2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

35

Se calentó a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas una mezcla de (2,5-diyodo-fenoxi)-acetonitrilo (1,15 g, 2,99 mmol) y terc-butoxisbis-(dimetilamino)metano (reactivo de Bredrick, 2,08 g, 11,95 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió el clorhidrato de anilina (1,162 g, 8,97 mmol) y EtOH (20 ml). Se calentó la mezcla resultante a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a TA y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió una mezcla de clorhidrato de guanidina (1,43 g, 14,95 mmol) y NaOCH_3 al 25 % en metanol (3,3 ml, 14,95 mmol) en 7 ml de etanol

y se calentó la mezcla resultante a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió sobre agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo a través de gel de sílice (CH_2Cl_2 al 30 % en hexanos con un 0,1 % de NH_4OH), para proporcionar 0,64 g de la 5-(2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, PF = 136-138 °C. EM (M+H) = 455.

Etapa 4. 5-(2,5-bis-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina y 5-(2-yodo-5-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

A una mezcla de la 5-(2,5-diyodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (2,043 g, 4,5 mmol), dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (0,316 g, 0,45 mmol) y CuI (43 mg, 0,225 mmol) en 14 ml de THF seco se le añadió el trimetilsililacetileno (0,441 g, 4,5 mmol) y después la diisopropiletilamina (7 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante 20 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se vertió sobre una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se cromatografió el residuo a través de gel de sílice (MeOH al 4 % en CH_2Cl_2 con un 0,1 % NH_4OH), para proporcionar 0,350 g de 5-(2,5-bis-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina como primera fracción y 0,41 g de 5-(2-yodo-5-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina como segunda fracción.

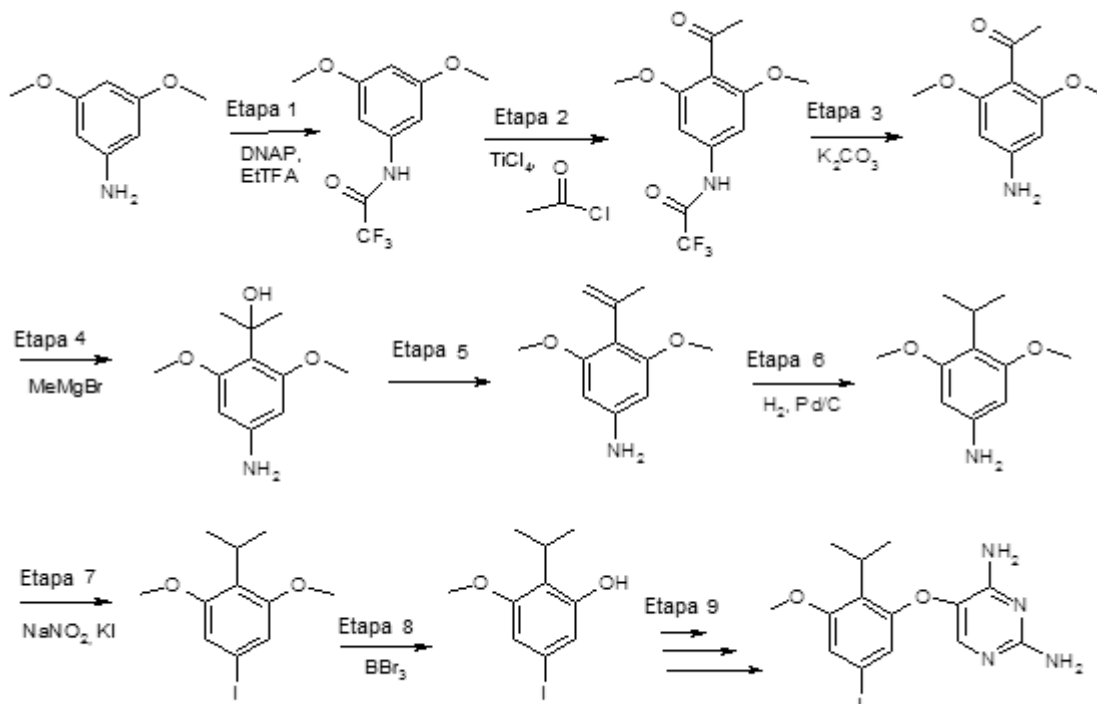
Etapa 5. 5-(2,5-dietinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina y 5-(5-etinil-2-yodo-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

Se agitó a TA durante 30 min una mezcla de 5-(2-yodo-5-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina (0,4 g, 2,36 mmol), fluoruro potásico (41 mg, 7,07 mmol) y HBr (2 gotas de una solución acuosa al 48 %) en DMF. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y EtOAc y se basificó con 1 ml de NH_4OH . Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Se cromatografió el residuo a través de gel de sílice (MeOH al 4 % en CH_2Cl_2 con un 0,1 % NH_4OH), para proporcionar 0,36 g de la 5-(5-etinil-2-yodo-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, PF = 156-159 °C, EM (M+H) = 352.

De forma similar, a partir de la 5-(2,5-bis-trimetilsilaniletinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina se preparó la 5-(2,5-dietinil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, PF = 125-129 °C, EM (M+H) = 251.

Ejemplo 8: 5-(5-yodo-2-isopropil-3-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

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



ESQUEMA G

Etapa 1 N-(3,5-dimetoxi-fenilo)-2,2,2-trifluoro-acetamida

5 A la 3,5-dimetoxianilina (20 g, 131 mmol) disuelta en THF anhidro (90 ml) se le añadieron la 4-(dimetilamino)piridina (1,6 g, 13,1 mmol) y el trifluoroacetato de etilo (47 ml, 392 mmol). Después de calentar a reflujo durante 48 horas, la mezcla de reacción enfriada se concentró y se repartió entre acetato de etilo (300 ml) y ácido clorhídrico 2 N (100 ml). Se lavó la fase de acetato de etilo con agua (100 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró, para proporcionar la N-(3,5-dimetoxi-fenilo)-2,2,2-trifluoro-acetamida (31,8 g, 98 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 Etapa 2. N-(4-acetil-3,5-dimetoxi-fenilo)-2,2,2-trifluoro-acetamida

15 A una solución de la N-(3,5-dimetoxi-fenilo)-2,2,2-trifluoro-acetamida (31,8 g, 130 mmol) en dicloroetano anhidro (450 ml), enfriada en un baño de hielo, se le añadió gota a gota durante 10 min una solución de cloruro de estaño (IV) (29,9 ml, 260 mmol, disueltos en 30 ml de dicloroetano anhidro). Se añadió lentamente el cloruro de acetilo (9,1 ml, 130 mmol), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 5 °C. Después de agitar a TA durante 3 horas, se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo. Se añadió agua (300 ml), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 25 °C y la reacción se agitó a TA durante 18 horas. Se extrajo la mezcla de reacción con DCM y se separó la fase orgánica, se lavó con agua, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexanos del 20 % al 30 %/acetato de etilo para proporcionar la N-(4-acetil-3,5-dimetoxi-fenilo)-2,2,2-trifluoro-acetamida (4,8 g, 13 %) en forma de un sólido de color blanco.

25 Etapa 3. 1-(4-amino-2,6-dimetoxi-fenilo)-etanona

30 A la N-(4-acetil-3,5-dimetoxi-fenilo)-2,2,2-trifluoro-acetamida (4,3 g, 14,8 mmol) disuelta en metanol (90 ml) se le añadió carbonato potásico anhidro (4,67 g, 33,8 mmol). Después de mantener la mezcla de reacción a reflujo durante 18 horas, se enfrió y se concentró a presión reducida. Se extrajo el material concentrado con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, para proporcionar la 1-(4-amino-2,6-dimetoxi-fenilo)-etanona (2,5 g, 87 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

35 Etapa 4. 2-(4-amino-2,6-dimetoxi-fenilo)-propan-2-ol

40 A una solución de bromuro de metil-magnesio (3 M en éter, 16,8 ml, 50,5 mmol) en THF anhidro (20 ml), enfriada en un baño de hielo, se le añadió la 1-(4-amino-2,6-dimetoxi-fenilo)-etanona (2,19 g, 11,2 mmol, disueltos en 65 ml de THF anhidro), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 10 °C. Después de agitar a TA durante 4 horas se añadió cloruro amónico al 10 % (20 ml), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 20 °C (utilizando un baño de hielo) durante la adición. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase de acetato de etilo con salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, para proporcionar el 2-(4-amino-2,6-dimetoxi-fenilo)-propan-2-ol (2,23 g, 94 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

45 Etapa 5. 4-isopropenil-3,5-dimetoxi-fenilamina

50 Se calentó a reflujo durante una noche una solución de 2-(4-amino-2,6-dimetoxi-fenilo)-propan-2-ol (2,2 g, 10,4 mmol) en cloroformo (100 ml). La mezcla de reacción enfriada se concentró a presión reducida, para proporcionar la 4-isopropenil-3,5-dimetoxi-fenilamina, que se utilizó directamente en la etapa siguiente.

55 Etapa 6. 4-isopropil-3,5-dimetoxi-fenilamina

60 Se hidrogena a TA durante una noche una solución de 4-isopropenil-3,5-dimetoxi-fenilamina (tomada directamente de la etapa 5) en etanol (200 ml) con una presión de H₂ de 1 psig (6,89 kPa) utilizando un catalizador de paladio al 10 % sobre carbón (200 mg). Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó el lecho con más etanol. Por concentración del líquido filtrado y purificación mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 70/30 de hexano/acetato de etilo se obtuvo la 4-isopropil-3,5-dimetoxi-fenilamina (1,4 g, 69 %) en forma de un sólido de color rosa pálido, EM (M+H) = 196.

65 Etapa 7. 5-yodo-2-isopropil-1,3-dimetoxi-benceno

70 A una suspensión de 4-isopropil-3,5-dimetoxi-fenilamina (1,28 g, 6,56 mmol) en ácido clorhídrico del 15 % (20 ml) se le añadió gota a gota a 0 °C el nitrito sódico (0,54 g, 7,87 mmol, disueltos en 4 ml de agua). Después de agitar durante 20 min se añadió lentamente a 0°C el yoduro potásico (1,09 g, 6,56 mmol, disueltos en 4 ml de agua). Después de agitar a TA durante 18 horas, se repartió la mezcla de reacción entre éter y una solución acuosa de bisulfito sódico al 10 %. Se lavó la fase etérea con agua, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con hexano se obtiene el 5-yodo-2-isopropil-1,3-dimetoxi-benceno (807 mg, 40 %) en forma de sólido

blanco, EM (M+H) = 307.

Etapas 8. 5-yodo-2-isopropil-3-metoxi-fenol

- 5 A una solución de 5-yodo-2-isopropil-1,3-dimetoxi-benceno (805 mg, 2,63 mmol) en DCM anhidro (26 ml) se le añadió a 0 °C el tribromuro de boro (2,63 ml, 2,63 mmol, solución 1M en DCM), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 0 °C durante la adición. Después de agitar a TA durante 18 horas se añadió lentamente agua (10 ml) a la mezcla de reacción. Después de agitar durante 30 min se recogió la fase de DCM, se secó con sulfato magnésico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice eluyendo con una mezcla 90/10 de hexano/acetato de etilo se obtuvo el 5-yodo-2-isopropil-3-metoxi-fenol (612 mg, 80 %) en forma de un aceite, EM (M+H) = 293.

Etapas 9. 5-(5-yodo-2-isopropil-3-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina

- 15 Siguiendo el procedimiento de los Etapas 2-4 del ejemplo 6 se convirtió el 5-yodo-2-isopropil-3-metoxi-fenol en la 5-(5-yodo-2-isopropil-3-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina, EM (M+H) = 401.

Ejemplo 10: Formulaciones

- 20 Las preparaciones farmacéuticas para la entrega por diversas vías se formularon del modo indicado en las tablas siguientes. La expresión "ingrediente activo" o "compuesto activo" utilizada en las tablas significa uno o más compuestos de fórmula I.

Composición para la administración oral

25

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

Se mezclaron los ingredientes y se distribuyeron en cápsulas que contenían 100 mg cada una; el contenido de una cápsula equivalía aproximadamente a la dosis diaria total.

30 Composición para la administración oral

Ingrediente	% p./p.
Ingrediente activo	20,0 %
Estearato magnésico	0,5 %
Croscarmelosa sódica	2,0 %
Lactosa	76,5 %
PVP (Polivinilpirrolidona)	1,0 %

- 35 Se combinaron los ingredientes y se granularon utilizando un disolvente tal como el metanol. Después se secó la formulación y conformó en forma de comprimidos (que contenían aproximadamente 20 mg del compuesto activo) con una máquina de formación de comprimidos apropiada.

Composición la administración oral

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

- 40 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 hacerla isotónica
Agua para inyectables	100 ml

Se disolvió el ingrediente activo en una porción del agua para inyectables. Después se añadió una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica. Se completó la solución hasta el peso deseado con el resto de agua para inyectables, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se empaquetó en condiciones estériles.

Formulación de supositorio

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

Se fundieron los ingredientes a la vez, se mezclaron sobre un baño de vapor y se vertieron en moldes, cuya capacidad total era de 2,5 g.

Formulación tópica

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

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

Formulaciones de pulverización nasal

Se prepararon como formulaciones de pulverización nasal varias suspensiones acuosas que contenían aproximadamente el 0,025-0,5 por ciento de compuesto activo. Las formulaciones contenían opcionalmente ingredientes inactivos, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica y dextrosa. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de nebulización nasal pueden entregarse a través de una bomba dosificada de pulverización nasal que entreguen aproximadamente 50-100 microlitros de formulación en cada pulsación. Un programa típico de dosificación sería de 2-4 pulverizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 11: Ensayo FLIPR (lector de placas de formación de imagen fluorimétrica = Fluorometric Imaging Plate Reader) de P2X₃/P2X_{2/3}

Se transfectaron células CHO-K1 con subunidades de receptor P2X₃ de rata o P2X_{2/3} humano, clonados y se sometieron a pases en matraces. 18-24 horas antes del experimento FLIPR las células se liberaron de sus frascos, se centrifugaron y se suspendieron de nuevo en un medio nutritivo a 2,5 x 10⁵ células/ml. Las células se dividieron en partes alícuotas en placas de 96 pocillos de paredes negras en una densidad de 50.000 células/pocillo y se incubaron a 37°C durante una noche con un 5 % de CO₂. En el día del ensayo se lavaron las células con un tampón FLIPR (solución salina equilibrada de Hank, sin calcio ni magnesio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2,5 mM; TF). Cada pocillo recibió 100 µl de TF y 100 µl del colorante fluorescente Fluo-3 AM [concentración final = 2 µM]. Después de 1 hora de incubación a 37°C con el colorante cargado se lavaron las células 4 veces con TF y se dejaron finalmente en cada pocillo 75 µl de TF.

Se añadieron a cada pocillo compuestos de ensayo (solución en DMSO a 10 mM y diluidos en series con TF) o vehículo (25 µl de una solución 4X) y se dejaron equilibrar a TA durante 20 min. Después se introdujeron las placas en el lector FLIPR y se obtuvo una medición de fluorescencia basal (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de añadir 100 µl de agonista o de vehículo a cada pocillo. El agonista es una solución 2X de α,β-meATP que produce a una concentración final de 1 µM (P2X₃) o 5 µM (P2X_{2/3}). Se midió la fluorescencia durante 2 min más en intervalos de 1 segundo después de la adición del agonista. Se realizó una adición final de ionomicina (concentración final = 5 µM) a cada pocillo de la placa de ensayo FLIPR para determinar la viabilidad

celular y la fluorescencia máxima del calcio citosólico unido al colorante. Se midió el pico de fluorescencia como respuesta a la adición del α, β -meATP (en ausencia y en presencia de los compuestos de ensayo) y se generaron curvas de inhibición utilizando una regresión no lineal. Como control positivo se utilizó PPADS, un antagonista convencional de P2X. Utilizando el procedimiento anterior, los compuestos de la invención presentaron actividad sobre el receptor P2X₃ y P2X_{2/3}. El compuesto 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-etinil-5-isopropil-fenol, por ejemplo, presentó una pCl₅₀ de aproximadamente 8,24 para el receptor P2X₃ y de aproximadamente 7,99 para el receptor P2X_{2/3}, utilizando el ensayo anterior.

Ejemplo 12: Ensayo "in vivo" para el asma y la función pulmonar

Se inmunizaron ratones BALB/cJ con un protocolo de inmunización convencional. Resumiendo, se inmunizaron los ratones (N = 8/grupo) por vía i.p. con ovoalbúmina (OVA; 10 μ g) en alumbre en los días 0 y 14. Después los ratones se expusieron con aerosol de OVA (al 5 %) en los días 21 y 22. Los animales recibieron el vehículo (p.o.) o un compuesto de la invención (100 mg/kg, p.o.) a partir del día 20. Se evaluó la función pulmonar en el día 23 utilizando el sistema Buxco para medir el PenH (del inglés *enhanced pause*, pauta potenciada) en respuesta a la exposición al aerosol de metacolina. Después se sacrificaron los ratones y se recogieron muestras de plasma al final del estudio.

Ejemplo 13: Ensayo de contracción de la vejiga inducida por volumen

Se anestesiaron con uretano (1,5 g/kg, vía s.c.) ratas Sprague-Dawley hembras (200-300 g). Los animales se traqueotomizaron y se les insertó una cánula en una arteria carótida y una vena femoral para la medición de la presión sanguínea y para la administración del fármaco, respectivamente. Se realizó una laparotomía y los uréteres se ligaron y se seccionaron transversalmente en zona próxima a la ligadura. Se ligó el meato uretral externo con hilo de sutura de seda y a la vejiga urinaria se le insertó una cánula por su cúpula para efectuar la infusión salina y medir la presión en la vejiga. Después de un período de estabilización de 15-30 minutos se infundió en la vejiga una solución salina a TA a 100 μ l/min hasta que se observaron contracciones de la vejiga inducidas por volumen (CVIV) continuas. Se disminuyó la velocidad de infusión a 3-5 μ l/min durante 30 min antes de que la vejiga se drenara y se dejara en reposo durante 30 min. Todas las infusiones posteriores se realizaron del modo indicado, excepto por que se mantuvo la velocidad de infusión menor únicamente durante 15 min, en lugar de 30 min. Se repitieron los ciclos de llenado y drenaje de la vejiga hasta que los volúmenes umbral (VU = el volumen necesario para desencadenar la primera contracción de vejiga de micción) variaron en menos del 10 % para dos líneas basales consecutivas y la frecuencia de contracción estuvo dentro en 2 contracciones durante un período de 10 minutos después de aplicar la velocidad de infusión más lenta. Una vez que se establecieron valores reproducibles de VU y CVIV la vejiga se drenó y a los animales se les administro el fármaco o el vehículo (0,5 ml/kg, i.v.) 3 min antes de iniciar la siguiente infusión programada.

Ejemplo 14: Ensayo de dolor provocado por formol

Se introdujeron ratas Sprague Dawley machos (180-220 g) en tubos cilíndricos de Plexiglas individuales y se dejan aclimatar al entorno del ensayo durante 30 min. Se les administró por vía subcutánea el vehículo, el fármaco o un control positivo (morfina: 2 mg/kg) a 5 ml/kg. 15 min después de la administración se les inyectó formol (al 5 % en 50 μ l) en la superficie plantar de la pata posterior derecha utilizando una jeringuilla de calibre 26. Inmediatamente después las ratas se volvieron a colocar en la cámara de observación. Los espejos colocados alrededor de la cámara permitieron observar sin impedimentos la pata en la que se ha inyectado el formol. Se registró la duración del comportamiento nocifensivo de cada animal mediante un observador ciego utilizando un temporizador de comportamiento automatizado. Se registraron por separado las lameduras de la pata posterior así como la sacudida/levantamiento de la misma en períodos de 5 min, durante un total de 60 min. La suma del tiempo pasado lamando o sacudiendo en segundos desde el tiempo de 0 a los 5 min se consideró como la fase temprana, mientras que para la fase tardía se tomó la suma de segundos dedicados a lamer o sacudir la pata entre los 15 y los 40 min. Se extrajo una muestra de plasma.

Ejemplo 15: Ensayo de dolor de colon

Se alojaron 1-2 ratas Sprague-Dawley machos adultos (350-425 g; Harlan, Indianapolis, IN) por jaula en un animalario. Las ratas se anestesiaron profundamente con pentobarbital sódico (45 mg/kg) administrado por vía intraperitoneal. Se les colocaron electrodos y se les sujetaron en la musculatura oblicua externa para el registro electromiográfico (EMG). Los cables de los electrodos se pasaron por vía subcutánea y se sacaron al exterior por la nuca para el futuro acceso. Después de la cirugía las ratas se alojaron por separado y se dejó que se recuperasen durante 4-5 días antes de iniciar el ensayo.

Se consigue la distensión del colon descendente y el recto mediante el inflado a presión controlada de un globo flexible de látex de 7-8 cm de longitud, atado alrededor de un tubo flexible. Se lubricó el globo, se insertó en el colon a través del ano y se fijó con esparadrappo el catéter del globo a la base de la cola. La distensión colorrectal (DCR) se consiguió abriendo una puerta de solenoide que conduce a un depósito de aire de presión constante. La presión intracolónica se controló y se hizo un seguimiento continuo de la misma mediante un dispositivo de control de presión. Se cuantificó la respuesta en forma de respuesta visceromotora (RVM), una contracción de la musculatura

abdominal y de las extremidades posteriores. Se cuantificó la actividad EMG producida por contracción de la musculatura oblicua externa utilizando un programa informático Spike2 (Cambridge Electronic Design). Cada prueba de distensión duró 60 s y se cuantificó la actividad EMG durante 20 s antes de la distensión (línea basal), durante 20 s de distensión y 20 s después de la distensión. El aumento del número total de conteos durante la distensión por encima de la línea basal se definió como la respuesta. Se obtuvieron respuestas basales estables a la DCR (10, 20, 40 y 80 mm de Hg, 20 segundos, separadas por 4 min) en ratas conscientes, no sedadas, antes de realizar tratamiento alguno.

Los compuestos se evaluaron para determinar sus 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 por tratamiento con zimosano en el interior del colon (1 ml, 25 mg/ml), instilado en el colon mediante una aguja de sonda insertada a una profundidad de unos 6 cm. Cada uno de los grupos experimentales estaba formado por 8 ratas.

Nocicepción visceral aguda: para evaluar los efectos del fármaco en la nocicepción visceral aguda se administraron 1 de 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) después de que se hubieran estabilizado las respuestas basales; se hizo el seguimiento de las respuestas a lo largo de los siguientes 60–90 min.

Hipersensibilidad visceral: para someter a ensayo los efectos del fármaco o del vehículo después del tratamiento intracolónico con zimosano, el tratamiento intracolónico se proporcionó después de que se hubieran estabilizado las respuestas basales. Antes de someter a ensayo el fármaco a las 4 horas, se evaluaron las respuestas a la distensión para establecer la presencia de hipersensibilidad. En las ratas tratadas con zimosano, la administración de 1 a 3 dosis de fármaco, vehículo o control positivo (morfina, 2,5 mg/kg) se realizó 4 horas después del tratamiento con zimosano y se hizo el seguimiento de las respuestas a la distensión durante los siguientes 60–90 min.

Ejemplo 16: Alodinia fría en ratas con lesión por constricción crónica del nervio ciático

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

Específicamente, las ratas se anestesiaron para la LCC; se localizó la trifurcación del nervio ciático y se colocan 4 ligaduras (hilo cromado 4-0 o 5-0) en circunferencia alrededor del nervio ciático, cerca de la trifurcación. Después, se dejó que las ratas se recuperasen de la cirugía. En los días 4-7 después de la cirugía se evaluó inicialmente si las ratas sufrían alodinia inducida por el frío colocando los animales individualmente en el baño de agua fría y se registró el total de levantamientos de la pata lesionada efectuados durante un período de tiempo de 1 min: la pata lesionada se levanta fuera del agua. No se registraron los levantamientos de pata asociados a la locomoción ni a la acomodación corporal. Se consideró que las ratas que mostraron 5 levantamientos por min o más en los días 4-7 posteriores a la cirugía presentaban alodinia fría y se utilizaron para los estudios posteriores. En los estudios agudos se administraron por vía subcutánea (s.c.) el vehículo, el compuesto de referencia o los compuestos de la presente invención 30 min antes del ensayo. Los efectos de la administración repetida de los compuestos de la presente invención en la alodinia fría se determinaron 14, 20 o 38 h después de la última dosis administrada por vía oral de la siguiente pauta: administración oral (p.o.) del vehículo, compuesto de referencia o un compuesto de la presente invención en intervalos de ~12 h (dos veces al día) durante 7 días.

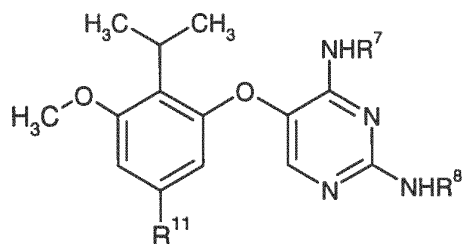
Ejemplo 17: Dolor óseo por cáncer en ratones C3H/HeJ

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

Específicamente, se cultivaron células tumorales NCTC 2472 (Colección Americana de Cultivos Tipo, ATCC), que previamente habían demostrado formar lesiones líticas en el hueso después de la inyección intramedular, y se conservaron de acuerdo con las recomendaciones de la ATCC. Se inyectaron directamente aproximadamente 10^5 células en la cavidad medular del fémur distal de ratones C3H/HeJ anestesiados. Empezando aproximadamente el día 7, se evaluaron los comportamientos nocifensivos espontáneos de los ratones (retrocesos y posturas defensivas), los comportamientos nocifensivos evocados por palpaciones (retrocesos y posturas defensivas), posturas defensivas forzadas ambulatorias y el uso de las extremidades. Se determinaron los efectos de los compuestos de la presente invención después de una única administración aguda (s.c.) en el día 7 – día 15. Se determinaron además los efectos de la administración repetida (dos veces al día) de los compuestos de la presente invención del día 7 - día 15 dentro de la hora 1 después de la primera dosis en los días 7, 9, 11, 13 y 15.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



(XII)

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

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

D es un oxígeno opcional;

R^1 es alquilo; alqueno; cicloalquilo; cicloalqueno; halo; haloalquilo o hidroxialquilo;

R^2 , R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; alqueno; amino; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxil; haloalcoxi; nitro; amino; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; ciano; arilo; heteroarilo; heterociclilo; heterociclilalcoxi; ariloxi; heteroariloxi; aralquilo; heteroaralquilo; fenilo; fenilo opcionalmente sustituido; $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^a$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^b$; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^c)_n-\text{R}^b$, en los que

m y n son cada uno independientemente 0 o 1,

Z es O o NR^c ,

R^a es hidrógeno; alquilo; arilo; aralquilo; heteroarilo; heteroaralquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; aminoalquilo; cianoalquilo; alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo;

R^b es hidrógeno, alquilo, hidroxil, alcoxi, amino, hidroxialquilo o alcoxialquilo y cada R^c es independientemente hidrógeno o alquilo;

o R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo de cinco o seis miembros que incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados entre O, S y N;

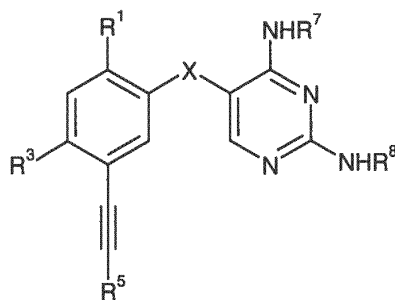
R^5 es hidrógeno; alquilo; arilo; aralquilo; heteroarilo; heteroaralquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilalquilo; aminoalquilo; cianoalquilo; alquilsililo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo;

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

R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno; alquilo; alcoxialquilo; aminoalquilo; aminosulfonilo; cicloalquilo; cicloalquilalquilo; haloalquilo; haloalcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilalquilo; aminocarbonilalquilo; hidroxycarbonilalquilo; hidroxialquilo; carbonilalquilo; arilo; aralquilo; arilsulfonilo; heteroarilo; heteroarilalquilo; heteroarilsulfonilo; heterociclilo; o heterociclilalquilo.

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

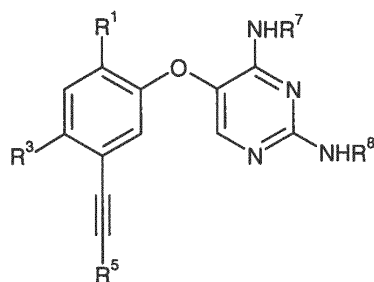
3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que dicho compuesto es de fórmula II



(II);

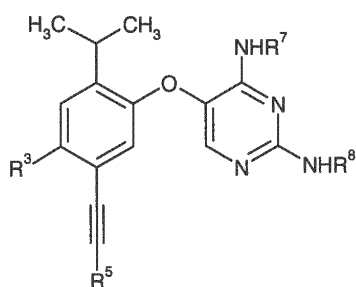
en la que X, R^1 , R^3 , R^5 , R^7 y R^8 son como se han definido en la reivindicación 1; o es de fórmula III

45



(III);

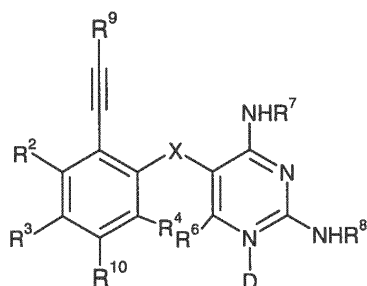
en la que R¹, R³, R⁵, R⁷ y R⁸ son como se han definido en la reivindicación 1; o es de fórmula IV



(IV);

5

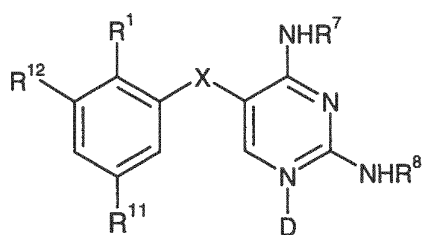
en la que R³, R⁵, R⁷ y R⁸ son como se han definido en la reivindicación 1; o es de fórmula VII:



(VII)

10

en la que X, D, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ y R⁸ son como se han definido en la reivindicación 1; o es de fórmula (X)



(X)

15

en la que X, D, R¹, R⁷, R⁸, R¹¹ y R¹² son como se han definido en la reivindicación 1.

4. Una composición farmacéutica que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable; y un compuesto de la Reivindicación 1.

20

5. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por un antagonista del receptor P2X₃ o P2X_{2/3}.

25

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha enfermedad es una enfermedad del tracto urinario seleccionada entre la reducción de la capacidad de la vejiga, la micción frecuente, la incontinencia apremiante, la incontinencia por estrés, la hiperreactividad de la vejiga, la hipertrofia prostática benigna, la prostatitis, la hiperreflexia del detrusor, la frecuencia urinaria, la nicturia, la necesidad imperiosa de orinar, la vejiga hiperactiva, la hipersensibilidad pélvica, la uretritis, la prostatitis, el síndrome de dolor pélvico, la prostatodinia, la cistitis o la hipersensibilidad idiopática de la vejiga; una afección con dolor, seleccionándose dicha afección con dolor entre 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 la cefalea en racimos, la lesión nerviosa, la neuritis, las neuralgias, la

intoxicación, la lesión isquémica, la cistitis intersticial, el dolor oncológico, la infección vírica, parasitaria o bacteriana, la lesión postraumática o el dolor asociado al síndrome del intestino irritable, un trastorno respiratorio seleccionado entre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma o el broncoespasmo, o un trastorno gastrointestinal seleccionado entre el síndrome del intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, el cólico biliar, el cólico renal, el SII con diarrea dominante y el dolor asociado a la distensión gastrointestinal.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 5- (5-Etínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina;
 5- (2-Isopropil-4-metoxi-5-feniletínil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (2-Isopropil-4-metoxi-5-prop-1-inil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (5-Etínil-4-fluoro-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- [2-Isopropil-4-metoxi-5- (3-metoxi-prop-1-inil)-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-2-iletínil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-3-iletínil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 4- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-but-3-in-1-ol,
 5- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pent-4-inonitrilo,
 5- (2-Isopropil-4-metoxi-5-pent-1-inil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (2-Isopropil-4-metoxi-5-piridin-4-iletínil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (2-Isopropil-4-metoxi-5-tiofen-3-iletínil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- [2-Isopropil-4-metoxi-5- (3-metil-3H-imidazol-4-iletínil)-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina,
 5- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-pent-4-in-1-ol,
 5- (4-Fluoro-2-isopropil-5-prop-1-inil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- [2-Isopropil-4-metoxi-5- (3-metilamino-prop-1-inil)-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina,
 3- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-prop-2-in-1-ol,
 5- (2-Isopropil-4-metoxi-5-trimetilsilaniletínil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina
 5- (5-Ciclopropiletínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 4- (2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-etínil-5-isopropil-fenol,
 5- (5-Etínil-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- [5-Etínil-4- (3-fluoro-benciloxi)-2-isopropil-fenoxi]-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (5-Etínil-2-isopropil-4-metoxi-bencil)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (2-Etínil-5-etínil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (2,5-Dietínil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (2,5-Dietínil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (5-Etínil-2-iodo-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (2-Etínil-5-iodo-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (5-Iodo-2-isopropil-3-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 2- [4- (2,4-Diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-etínil-5-isopropil-fenoxi]-etanol,
 5- (5-Etínil-2-isopropil-3-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 2- [4-Amino-5- (5-etínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-etanol,
 5- (5-Etínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²- (2-piperidin-1-il-etil)-pirimidina-2,4-diamina,
 N²- (2-Dimetilamino-etil)-5- (5-etínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina,
 2- [4-Amino-5- (5-etínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propan-1-ol,
 5- (5-Etínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²- (2-morfolin-4-il-etil)-pirimidina-2,4-diamina,
 1- [4-Amino-5- (5-etínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propan-2-ol,
 5- (5-Etínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²- (1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-pirimidina-2,4-diamina,
 5- (5-Etínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-N²- (tetrahidro-piran-4-il)-pirimidina-2,4-diamina,
 2- [4-Amino-5- (5-etínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propano-1,3-diol,
 5- (4-Cloro-5-etínil-2-isopropil-fenoxi)-pirimidina-2,4-diamina y
 3- [4-Amino-5- (5-etínil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2-ilamino]-propan-1-ol.