

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

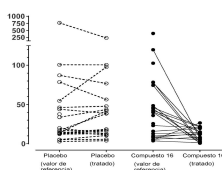


FIGURA 1

1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
MODULADORES DEL RECEPTOR P2X3 Y P2X2/3 DE DIAMINOPIRIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA TOS AGUDA, SUB-AGUDA O CRÓNICA			
2	Datos del Solicitante		
Nombre:	AFFERENT PHARMACEUTICALS INC.	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	2755 Campus Drive Suite 100,	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - SAN MATEO
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	

Número: 1071168233-											
3	Solicitantes										
<table><tr><th>Apellidos - Nombres o Razón Social</th><th>Tipo</th><th>Identificación</th></tr><tr><td>1. AFFERENT PHARMACEUTICALS INC.</td><td>NN</td><td>1071168233</td></tr></table>				Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación	1. AFFERENT PHARMACEUTICALS INC.	NN	1071168233		
Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación									
1. AFFERENT PHARMACEUTICALS INC.	NN	1071168233									
4	Datos del Inventor										
Nombre:		Anthony P. FORD,	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co							
Dirección:		3087 Ross Road,	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - PALO ALTO							
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: -		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica									
5	Inventor(es)										
<table><tr><th>Apellidos - Nombres</th><th>Domicilio</th></tr><tr><td>1. FORD, Anthony P.</td><td>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</td></tr><tr><td>2. MCCARTHY, Bruce G.</td><td>ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</td></tr></table>				Apellidos - Nombres	Domicilio	1. FORD, Anthony P.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	2. MCCARTHY, Bruce G.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
Apellidos - Nombres	Domicilio										
1. FORD, Anthony P.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA										
2. MCCARTHY, Bruce G.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA										
6	Datos Inventor(es)										
<table><tr><th>País de Residencia</th><th>Departamento/Estado</th><th>Ciudad</th><th>Dirección</th></tr><tr><td>1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA</td><td>CALIFORNIA</td><td>PALO ALTO</td><td>3087 Ross Road,</td></tr></table>				País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección	1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	PALO ALTO	3087 Ross Road,
País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección								
1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	PALO ALTO	3087 Ross Road,								

2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN FRANCISCO	251 Bonview Street,
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 66783790-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/052389	Fecha Solicitud:	22/08/2014
Número Publicacion:		WO 2015/027212	Fecha Publicacion:	26/02/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/869,174	(32) Fecha 23/08/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		17	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas

☐ Universidades públicas o privadas

☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones

☒ Descripción

☒ Dibujos y/o Figuras

☒ Resumen

☐ Certificado Depósito Material Biológico

☐ Uso de Conocimiento tradicional

☐ Listado de secuencias

☒ Artes finales 12 x 12 cm

☐ Poderes, si fuere el caso

☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad

☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

☒ Otros Anexos

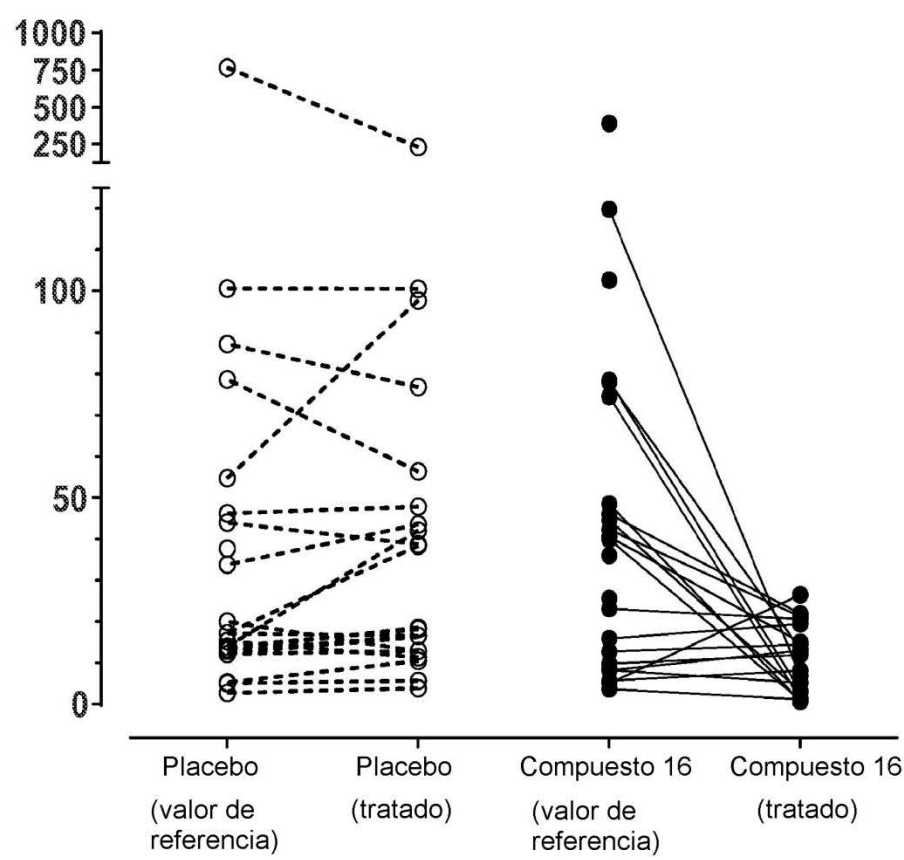


FIGURA 1

MODULADORES DEL RECEPTOR P2X3 Y P2X2/3 DE DIAMINOPIRIDINA
PARA EL TRATAMIENTO DE LA TOS AGUDA, SUB-AGUDA O CRÓNICA

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 **[01]** Esta solicitud reclama el beneficio bajo 35 U.S.C. §119(e) de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos Número de Serie 61/869174, la descripción de la cual se incorpora en la presente para referencia en su totalidad.

10 CAMPO DE LA INVENCION

[02] Esta invención pertenece a los compuestos y métodos para el tratamiento de enfermedades asociadas con los receptores purinérgicos P2X, y más en particular a métodos para utilizar antagonistas de P2X3 y/o P2X2/3 para el
15 tratamiento de la tos, tos crónica y la necesidad de toser en padecimientos y trastornos respiratorios.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[03] El tracto respiratorio o vías aéreas, participa en
20 el proceso vital del intercambio de gases para apoyar la demanda de captación de oxígeno y eliminación de dióxido de carbono. Los nervios autónomos vagos controlan los músculos lisos del árbol traqueobronquial, y de este modo son calibre de las vías aéreas, así como de la liberación y movimiento de
25 secreciones (moco y fluido). El control se coordina dentro de

los núcleos del tronco cerebral que regulan el flujo de salida voluntario y autónomo, que depende de una entrada rica en señales sensoriales vagales desde los tejidos de las vías aéreas que a su vez transmiten una sensación consciente y accionan reflejos autónomos. Las fibras sensoriales vagales surgen en su mayoría de los cuerpos celulares dentro de los ganglios yugulares y nudosos, y su actividad se regula por un margen de sustancias químicas (Carr y Undem **(2003)** *Respirology* 8(3):291-301). Una de tales sustancias es el ATP, que sensibiliza los aferentes vagales y sirve como una señal en las vías aéreas mecanosensora convergente (Weigand, Ford y Undem **(2012)** *J Physiol.* 590(16):4109-20).

[04] El ATP activa los purinoceptores (por ejemplo, P2X3 y P2X2/3), los cuales median muchos papeles fisiológicos y patológicos (véase, Bumstock **(1993)** *Drug Dev. Res.* 28:195-206). El ATP estimula y sensibiliza las terminaciones nerviosas sensoras que resultan en sensaciones intensas tales como dolor, incomodidad, urgencia, picazón y necesidad y un incremento pronunciado de la descarga nerviosa sensorial, en gran medida mediante la activación del receptor de P2X3 en las fibras nerviosas aferentes que inervan tejidos y órganos de roedores y humanos, especialmente las vísceras huecas.

[05] Los datos sugieren que el ATP puede liberarse desde las células epiteliales e intersticiales de los órganos huecos (tales como vías aéreas, vejiga) como resultado de una

distensión, movimiento, presión o inflamación (Bumstock **(1999)** J. Anatomy 194:335-342; y Ferguson et al. **(1997)** J. Physiol. 505:503-511). El ATP sirve de este modo en un papel de transmitir información a las neuronas sensoras ubicadas en los compartimentos epitelial y subepitelial, por ejemplo, lámina propia subepitelial (Namasivayam, et al. **(1999)** BJU Inti. 84:854-860; Weigand, Ford y Undem **(2012)** J Physiol. 590(16):4109-20).

[06] Undem y sus colaboradores han informado que los receptores de P2X3 y P2X2/3 se expresan ampliamente y modulan la función de las fibras aferentes nudosas y yugulares en las vías aéreas de mamíferos (Weigand, Ford y Undem **(2012)** J Physiol. 590(16):4109-20). Adicionalmente, en un modelo de ATP o de potenciación de histamina por la tos inducida por el ácido cítrico en cobayos, se implicaron los receptores de la subfamilia P2X aunque no se dedujo la contribución de los receptores de P2X3 o P2X2/3 (Kamei, Takahashi, Yoshikawa, Saitoh **(2005)** Eur J Pharmacol. 528(158-161); Kamei y Takahashi **(2006)** Eur J Pharmacol. 547:160-164). Finalmente, se ha mostrado en estudios en humanos que los pacientes con una enfermedad de vías aéreas asociada con tos y disnea (tal como asma, COPD o fibrosis pulmonar) tiene un exceso en las concentraciones de ATP en sus fluidos de vías aéreas (Esther, Alexis y Picher, **(2011)** Subcell. Biochem. 55:75-93; Lommatzsch et al. **(2010)** Am J Respir Crit Care Med.

181(9):928-34), y que la inhalación de ATM nebulizado por
pacientes asmáticos es capaz de activar sensaciones en las
vías aéreas que llevan a la necesidad de toser y precipitar
la tos misma (Pellegrino et al. **(1996)** J Appl Physiol.
5 81(2):964-75.; Basoglu et al. **(2005)** Chest. 128(4): 1905-9),
aunque no se ha dilucidado el sitio de acción de este efecto
del ATP, y los receptores implicados.

[07] En consecuencia, existe una necesidad de métodos
para tratar enfermedades, padecimientos y trastornos mediados
10 por receptores de P2X3 y/o P2X2/3, así como una necesidad
para compuestos que actúen como moduladores de receptores de
P2X, incluyendo antagonistas de los receptores de P2X3 y
P2X2/3. Tales enfermedades y trastornos se muestran en la
presente para incluir tos, tos crónica y necesidad de toser,
15 incluyendo tos asociada con una enfermedad o trastorno
respiratorio. La tos crónica es preocupante y funcionalmente
incapacitante, y no han aparecido tratamientos con licencia
novedosos para la tos en aproximadamente 50 años. La presente
invención satisface estas necesidades, así como otras.

20

COMPENDIO DE LA INVENCION

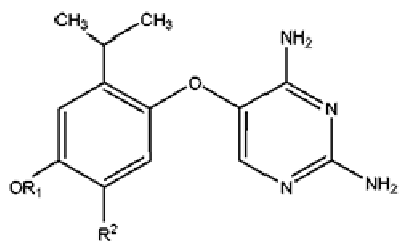
[08] Esta invención pertenece a compuestos para su uso
en el tratamiento de enfermedades impulsada por o mediadas
por la activación del receptor de P2X3 o P2X2/3, y más
25 particularmente a compuestos para su uso como antagonistas de

P2X3 y/o P2X3 - P2X2/3 selectivos para el tratamiento de signos comunes, síntomas y morbilidad de enfermedades mediadas por receptores de P2X3 y/o P2X2/3. Tales compuestos también pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento.

[09] La invención proporciona compuestos para su uso en tratar enfermedades respiratorias impactadas por la tos utilizando un antagonista receptor de P2X3 y/o P2X3-P2X2/3 doble. Estos compuestos también pueden utilizarse en la fabricación de un medicamento para tratar tal enfermedad. Más específicamente, las enfermedades respiratorias pueden incluir tos aguda o subaguda, necesidad de toser, y tos crónica. Estas enfermedades respiratorias pueden corregirse en gran medida por el antagonismo de los receptores que contienen P2X3 (por ejemplo, P2X3 y P2X2/3). Más aún, los compuestos ejemplificados en la presente (por ejemplo, antagonistas de P2X3/P2X2/3 de diaminopirimidina) son altamente efectivos en atenuar los síntomas relacionados con la tos de muchas enfermedades respiratorias incluyendo tos aguda y subaguda, necesidad de toser, y tos crónica.

[10] En consecuencia, en un aspecto, la presente invención se dirige a un método para tratar tos o la necesidad de toser asociada con una enfermedad respiratoria en un sujeto en necesidad del mismo. El método puede comprender administrar al sujeto en necesidad del mismo una

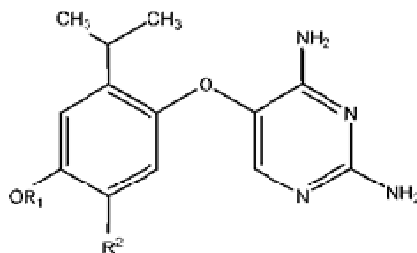
cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I):



[11] (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[12] En una o más modalidades, R₁ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido. En una o más modalidades, R² es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

[13] En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en tratar un sujeto para los o la necesidad de toser asociada con una enfermedad respiratoria, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula

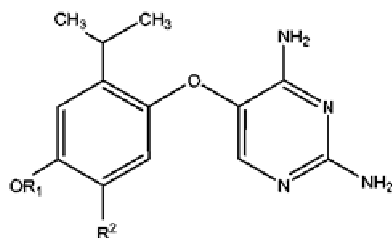


(I): (Fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R₁ es

hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y

[14] en donde, R² es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

[15] En un aspecto, la presente invención se proporciona para el uso de un compuesto de la Fórmula (I)



para la fabricación de un medicamento para tratar tos o la necesidad de toser asociada con una enfermedad respiratoria en un paciente en necesidad del mismo, en donde:

[16] R¹ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido; y

[17] R² es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

[18] En una o más modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, la tos crónica es idiopática o una tos resistente al tratamiento. La tos puede ser una tos durante

el día.

[19] En una o más modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, el compuesto de la Fórmula (I) se administra en alrededor de 600 mg dos veces al día. El
5 compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse durante aproximadamente 2 semanas. Por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (I) se administra en alrededor de 600 mg dos veces al día durante alrededor de dos semanas.

[20] En una o más modalidades de cualquiera de los
10 aspectos anteriores, la tos crónica es una tos crónica refractaria. En una o más modalidades, de cualquiera de los aspectos anteriores, la tos crónica se reduce por alrededor de 50-90% (por ejemplo, alrededor de 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, u 85%).

[21] En una o más modalidades de cualquiera de los
15 aspectos anteriores, el compuesto antagonista de P2X3 o P2X2/3 se selecciona de los Compuestos 1-38. Por ejemplo, el compuesto puede seleccionarse de los Compuestos 6, 7, 13, 16, 20, 27, 34 y 37 (por ejemplo, el compuesto puede ser el
20 Compuesto 16).

[22] En una o más modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, R^1 es hidrógeno o metilo.

[23] En una o más modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, R^2 es haloalquilo, aminosulfonilo,
25 alquilsulfonilo, alquilcarbonilo o carboxialquilo.

[24] En una o más modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, R^2 es haloalquilo, en donde además el alquilo es metilo.

[25] En una o más modalidades de cualquiera de los
5 aspectos anteriores, R^2 es aminosulfonilo.

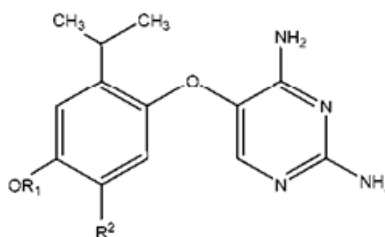
En una o más modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, R^2 es carboxialquilo. En una o más modalidades de cualquiera de los aspectos anteriores, R^2 es alquilcarbonilo.

[26] En una o más modalidades, el síntoma, padecimiento
10 o trastorno respiratorio se atenúa por un antagonista receptor de P2X3 o P2X3-P2X2/3. La enfermedad respiratoria puede seleccionarse de muchas condiciones donde prevalece la hipersensibilidad a la tos, y pueden incluir una tos no explicada o tos asociada con una infección respiratoria
15 superior, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, o fibrosis pulmonar idiopática.

[27] En una o más modalidades, la tos es tos subaguda o crónica, tos resistente al tratamiento, tos crónica idiopática, tos post-viral, tos iatrogénica, tos asociada con
20 goteo post-nasal, tos asociada con una infección respiratoria superior, asma y/o COPD, tos asociada con enfermedad intersticial, tos asociada con enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) y/o tos asociada con fumar o una forma de bronquitis. La tos iatrogénica puede inducirse por un
25 inhibidor de ACE. Adicionalmente, la enfermedad intersticial

puede ser fibrosis pulmonar.

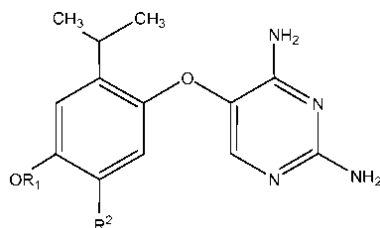
[28] En otro aspecto, la presente invención se dirige a un método para tratar tos crónica en un paciente en necesidad del mismo. El método puede comprender administrar una
5 cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I):



[29] (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una o más modalidades, R^1 es hidrógeno o alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido.

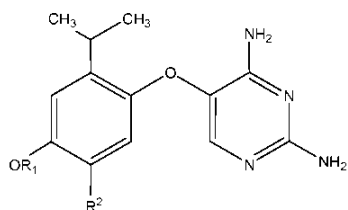
[30] En una o más modalidades, R^2 es: alquilo; alqueno; alquino; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxilo; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

[31] En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en tratar la tos crónica en un paciente en necesidad del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I):



(Fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es hidrógeno o alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido, y en donde, R^2 es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxil; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

[32] En otro aspecto, la presente invención se proporciona para el uso de un compuesto de la Fórmula (I)



[33] (Fórmula (I))

[34] para la fabricación de un medicamento para tratar tos crónica en un paciente en necesidad del mismo,

[35] en donde:

[36] R^1 es hidrógeno o alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

[37] R^2 es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxil; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo;
hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo;
arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

[38] En una o más modalidades de Cualquiera de los
5 aspectos anteriores, la tos crónica es idiopática o una tos
resistente al tratamiento. La tos puede ser una tos durante
el día.

[39] En una o más modalidades de Cualquiera de los
aspectos anteriores, el compuesto de la Fórmula (I) se
10 administra en alrededor de 600 mg dos veces al día. El
compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse durante
aproximadamente 2 semanas. Por ejemplo, el compuesto de la
Fórmula (I) se administra en alrededor de 600 mg dos veces al
día durante alrededor de dos semanas.

15 **[40]** En una o más modalidades de Cualquiera de los
aspectos anteriores, la tos crónica es una tos crónica
refractaria. En una o más modalidades, de Cualquiera de los
aspectos anteriores, la tos crónica se reduce por alrededor
de 50-90% (por ejemplo, alrededor de 55%, 60%, 65%, 70%, 75%,
20 80%, u 85%).

[41] En una o más modalidades de Cualquiera de los
aspectos anteriores, el compuesto antagonista de P2X3 o
P2X2/3 se selecciona de los Compuestos 1-38. Por ejemplo, el
compuesto puede seleccionarse de los Compuestos 6, 7, 13, 16,
25 20, 27, 34 y 37 (por ejemplo, el compuesto puede ser el

Compuesto 16).

[42] En una o más modalidades de Cualquiera de los aspectos anteriores, R^1 es hidrógeno o metilo.

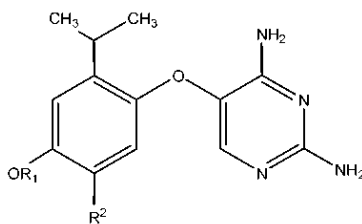
[43] En una o más modalidades de Cualquiera de los
5 aspectos anteriores, R^2 es haloalquilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo o carboxialquilo.

[44] En una o más modalidades de Cualquiera de los aspectos anteriores, R^2 es haloalquilo, en donde además alquilo es metilo.

10 **[45]** En una o más modalidades de Cualquiera de los aspectos anteriores, R^2 es aminosulfonilo.

En una o más modalidades de Cualquiera de los aspectos anteriores, R^2 es carboxialquilo. En una o más modalidades de Cualquiera de los aspectos anteriores, R^2 es alquilcarbonilo.

15 **[46]** En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar la hipersensibilidad neuronal subyacente a la tos aguda, subaguda o crónica. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I):

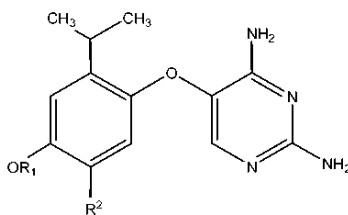


20 **[47]** (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[48] En una o más modalidades, R^1 es hidrógeno o alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido.

En una o más modalidades, R^2 es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxialquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

[49] En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para su uso en tratar la hipersensibilidad neuronal subyacente a la tos aguda, subaguda o crónica en un paciente en necesidad del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (I)



[50] (Fórmula (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

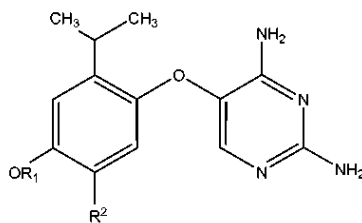
[51] en donde:

[52] R^1 es hidrógeno o alquilo de C_1 - C_6 opcionalmente sustituido; y

[53] R^2 es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxialquilo; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo;

hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo;
arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

[54] En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I)



5 **[55]** (Fórmula (I))

[56] para la fabricación de un medicamento para tratar la hipersensibilidad neuronal subyacente a la tos aguda, subaguda o crónica en un paciente en necesidad del mismo,

[57] en donde:

10 **[58]** R^1 es hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

[59] R^2 es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxí; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo;

15 hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

[60] En una o más modalidades de Cualquiera de los aspectos anteriores, la tos crónica es idiopática o una tos resistente al tratamiento. La tos puede ser una tos durante
20 el día.

[61] En una o más modalidades, de Cualquiera de los

aspectos anteriores, el compuesto de la Fórmula (I) se administra en alrededor de 600 mg dos veces al día. El compuesto de la Fórmula (I) puede administrarse durante aproximadamente 2 semanas. Por ejemplo, el compuesto de la
5 Fórmula (I) se administra en alrededor de 600 mg dos veces al día durante alrededor de dos semanas.

[62] En una o más modalidades, de Cualquiera de los aspectos anteriores, la tos crónica es una tos crónica refractaria. En una o más modalidades, de Cualquiera de los
10 aspectos anteriores, la tos crónica se reduce por alrededor de 50-90% (por ejemplo, alrededor de 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, u 85%).

[63] En una o más modalidades de Cualquiera de los aspectos anteriores, el compuesto antagonista de P2X3 o
15 P2X2/3 se selecciona de los Compuestos 1-38. Por ejemplo, el compuesto puede seleccionarse de los Compuestos 6, 7, 13, 16, 20, 27, 34 y 37 (por ejemplo, el compuesto puede ser el Compuesto 16).

[64] En una o más modalidades de Cualquiera de los
20 aspectos anteriores, R^1 es hidrógeno o metilo.

[65] En una o más modalidades de Cualquiera de los aspectos anteriores, R^2 es haloalquilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo o carboxialquilo.

[66] En una o más modalidades de cualquiera de los
25 aspectos anteriores, R^2 es haloalquilo, en donde además

alquilo es metilo.

[67] En una o más modalidades de Cualquiera de los aspectos anteriores, R^2 es aminosulfonilo.

[68] En una o más modalidades de Cualquiera de los
5 aspectos anteriores, R^2 es carboxialquilo. En una o más modalidades de Cualquiera de los aspectos anteriores, R^2 es alquilcarbonilo.

[69] En una o más modalidades, la invención se relaciona con un método para tratar los síntomas de la tos y la
10 necesidad de toser asociada con una enfermedad respiratoria al administrar un compuesto de la Fórmula (I). La invención también se relaciona con compuestos para el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en tratar los síntomas de la tos y la necesidad de toser asociada con una enfermedad
15 respiratoria en un sujeto en necesidad del mismo. La invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar los síntomas de la tos y la necesidad de toser asociada con una enfermedad respiratoria en un sujeto en
20 necesidad del mismo. Por ejemplo, la invención se relaciona con un método de tratamiento de los síntomas de la tos crónica y/o la necesidad de toser asociada con una enfermedad o trastorno respiratorio mediado por un antagonista receptor de P2X3 o P2X2/3 al administrar un compuesto de la Fórmula
25 (I). La invención también se relaciona con compuestos de la

Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de los síntomas de la tos crónica y/o la necesidad de toser asociada con una enfermedad o trastorno respiratorio mediado por un antagonista receptor de P2X3 o P2X2/3. La invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síntomas de la tos crónica y/o la necesidad de toser asociada con una enfermedad o trastorno respiratorio mediado por un antagonista receptor de P2X3 o P2X2/3.

10 **[70]** En una o más modalidades, la invención se relaciona con métodos para reducir la tos crónica durante el día en la tos idiopática/resistente al tratamiento crónica. La invención también se relaciona con un método de tratar la hipersensibilidad neuronal subyacente a la tos crónica. La invención también se relaciona con compuestos de la Fórmula (I) para su uso en reducir la tos crónica durante el día en la tos idiopática/resistente al tratamiento crónica, y para tratar la hipersensibilidad neuronal subyacente a la tos crónica. La invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar para reducir la tos crónica durante el día en la tos idiopática/resistente al tratamiento crónica, y para tratar la hipersensibilidad neuronal subyacente a la tos crónica.

25 **[71]** En una o más modalidades, los métodos de la

invención se relacionan con tratar, prevenir o mejorar las enfermedades y trastornos respiratorios descritos en la presente, o síntoma de los mismos descritos en la presente en un paciente en necesidad del mismo al administrar un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-39. Por ejemplo, el compuesto se selecciona de los Compuestos 6, 7, 13, 17, 21, 28, 35 y 38. Por ejemplo, el compuesto es el Compuesto 16. La invención también se relaciona con el uso de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-39 para tratar, prevenir o mejorar las enfermedades y trastornos respiratorios descritos en la presente. La invención también se relaciona con el uso de un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-39 en la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir o mejorar las enfermedades y trastornos respiratorios descritos en la presente. Por ejemplo, el compuesto se selecciona de los Compuestos 6, 7, 13, 17, 21, 28, 35 y 38. Por ejemplo, el compuesto es el Compuesto 16.

[72] La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención y métodos para preparar las mismas.

[73] Como se establece en la Descripción Detallada siguiente, la presente invención caracteriza una clase de antagonistas de P2X3 y P2X2/3 para tratar o mejorar la tos y necesidad de toser, incluyendo tos crónica. La presente invención tiene la ventaja de dirigir la causa raíz

accionando la hipersensibilidad a la tos en estas enfermedades en lugar de suprimir solamente la modulación central de la percepción del síntoma. Por ejemplo, la presente invención ofrece métodos para reducir la actividad de los nervios aferentes que últimamente accionan la necesidad de toser persistente e inapropiada en un sujeto sensibilizado (por ejemplo, un humano). La presente invención también tiene la ventaja de proporcionar antagonistas de P2X3 y P2X2/3 altamente selectivos. Las características y ventajas adicionales se establecen en la Descripción Detallada siguiente y serán aparentes por aquel con experiencia en la técnica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[74] La Figura 1 es una gráfica que representa el efecto del Compuesto 16 sobre la frecuencia de la tos durante el día (tose por hora) en pacientes con una tos crónica resistente al tratamiento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

[75] A menos que se establezca de otro modo, los siguientes términos utilizados en esta Solicitud, incluyendo la especificación y reivindicaciones, tiene las definiciones proporcionadas a continuación. Debe observarse que, como se

utiliza en la especificación y reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "uno", y "el", incluyen los referentes plurales a menos que se indique claramente de otro modo.

5 **[76]** "Agonista" se refiere a un compuesto que intensifica la actividad de otro Compuesto o sitio receptor.

[77] "Alquilo" significa la fracción de hidrocarburo monovalente saturado lineal o ramificado, que consiste únicamente de átomos de Carbono e hidrógeno, que tiene de uno
10 a doce átomos de Carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de Carbono, es decir, alquilo de C₁-C₆. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo,
15 y similares.

[78] "Alquenilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de Carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de Carbono, que contiene al menos un enlace doble, por
20 ejemplo, etenilo, propenilo, y similares.

[79] "Alquinilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de dos a seis átomos de Carbono o un radical hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis átomos de Carbono, que contiene al menos un triple enlace,
25 por ejemplo, etinilo, propinilo, y similares.

[80] "Alquilenos" significa un radical hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de Carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de Carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno, y similares.

[81] "Alcoxi" significa una fracción de la Fórmula $-OR$, en donde R es una fracción alquilo como se define en la presente. Ejemplos de fracciones alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, isopropoxi, y similares.

[82] "Alcoxialquilo" significa una fracción de la Fórmula R^a-O-R^b- , donde R^a es alquilo y R^b es alquilenos como se define en la presente. Los grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen, a manera de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo, y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

[83] "Alquilcarbonilo" significa una fracción de la Fórmula $-R'-R''$, donde R' es $(C=O)$ y R'' es alquilo como se define en la presente.

[84] "Alquilsulfonilo" significa una fracción de la Fórmula $-R'-R''$, donde R' es $-SO_2-$ y R'' es alquilo como se define en la presente.

[85] "Alquilsulfonilalquilo" significa una fracción de la Fórmula $-R'-R''-R'''$, donde R' es alquilenos, R'' es $-SO_2-$ y R''' es alquilo como se define en la presente.

[86] "Alquilamino" significa una fracción de la Fórmula -NR-R' en donde R es hidrógeno o alquilo y R' es alquilo como se define en la presente.

[87] "Alquilsulfanilo" significa una fracción de la
5 Fórmula -SR en donde R es alquilo como se define en la presente.

[88] "Amino" significa una fracción de la Fórmula -NHR en donde R puede ser hidrógeno o alquilo.

[89] "Amido" significa una fracción de la Fórmula -
10 NR(CO)R'- en donde R y R' puede ser H o alquilo como se define en la presente.

[90] "Hidroxi" significa una fracción de la Fórmula -OH.

[91] "Haloalcoxi" significa un grupo de la Fórmula -OR, en donde R es un grupo haloalquilo como se define en la
15 presente.

[92] "Nitro" significa un grupo de la Fórmula -NO₂. "Alquilcarbonilo" se refiere a un grupo de la Fórmula -(CO)R en donde R es un grupo alquilo como se define en la presente.

[93] "Aminoalquilo" significa un grupo -R-R' en donde R'
20 es amino y R es alquilenos como se define en la presente. "Aminoalquilo" incluye aminometilo, aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo, y similares. La fracción amino del "aminoalquilo" puede sustituirse una o dos veces con alquilo para proporcionar "alquilaminoalquilo" y
25 "dialquilaminoalquilo", respectivamente. "alquilaminoalquilo"

incluye metilaminometilo, metilaminoetilo, metilaminopropilo, etilaminoetilo y similares. "Dialquilaminoalquilo" incluye dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dimetilaminopropilo, N-metil-N-etilaminoetilo, y similares.

5 **[94]** "Aminosulfonilo" significa un grupo $-SO_2-NRR'$ en donde Cada uno de R y R' independientemente es hidrógeno o alquilo como se define en la presente.

[95] "Alquilsulfonilamido" significa una fracción de la Fórmula $-NR'SO_2-R$ en donde R es alquilo y R' es hidrógeno o
10 alquilo.

[96] "Alquinilalcoxi" significa un grupo de la Fórmula $-O-R-R'$ en donde R es alquilenos y R' es alquinilo como se define en la presente.

[97] "Arilo" significa una fracción hidrocarburo
15 aromático cíclico monovalente que consiste de un anillo mono-, bi- o tricíclico. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente como se define en la presente. Ejemplos de fracciones arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azulenilo,
20 oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo,
25 benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo,

etilendioxifenilo opcionalmente sustituido, y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos.

[98] "Arilsulfonilo" significa un grupo de la Fórmula -SO₂-R en donde R es arilo como se define en la presente.

5 **[99]** "Antagonista" se refiere a un compuesto que disminuye o previene la acción de otro compuesto o sitio receptor.

[100] "Cianoalquilo" significa una fracción de la Fórmula -R'-R'', donde R' es alquileo como se define en la presente y
10 R'' es ciano o nitrilo.

[101] Los términos "halo", "halógeno" y "haluro", que pueden utilizarse de forma intercambiable, refiriéndose a un sustituyente de flúor, cloro, bromo, o yodo.

[102] "Haloalquilo" significa alquilo como se define en
15 la presente en el cual uno o más átomos de hidrógeno se ha remplazado con el mismo halógeno o diferente. Los haloalquilos ejemplares incluyen -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, perfluoroalquilo (por ejemplo, -CF₃), y similares.

[103] "Hidroxialcoxi" significa una fracción de la
20 Fórmula -OR en donde R es hidroxialquilo como se define en la presente.

[104] "Hidroxialquilamino" significa una fracción de la Fórmula -NR-R' en donde R es hidrógeno o alquilo y R' es hidroxialquilo como se define en la presente.

25 **[105]** "Hidroxialquilaminoalquilo" significa una fracción

de la Fórmula $-R-NR'-R''$ en donde R es alquileo, R' es hidrógeno o alquilo, y R'' es hidroxialquilo como se define en la presente.

[106] "Hidroxicarboniloalquilo" o "carboxialquilo"

5 significa un grupo de la Fórmula $-R-(CO)-OH$, donde R es alquileo como se define en la presente.

[107] "Hidroxialquiloxicarboniloalquilo" o

"hidroxialcoxicarboniloalquilo" significa un grupo de la Fórmula $-R-C(O)-O-R-OH$ en donde Cada R es alquileo y puede
10 ser el mismo o diferente.

[108] "Hidroxialquilo" significa una fracción alquilo como se define en la presente, se sustituye con uno o más, de preferencia uno, dos o tres grupos hidroxil, siempre que el mismo átomo de Carbono no lleve más de un grupo hidroxil.

15 Ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, hidroximetil, 2-hidroxietil, 2-hidroxipropil, 3-hidroxipropil, 1-(hidroximetil)-2-metilpropil, 2-hidroxibutil, 3-hidroxibutil, 4-hidroxibutil, 2,3-dihidroxipropil, 2-hidroxil-1-hidroximetiletil, 2,3-dihidroxibutil, 3,4-dihidroxibutil y
20 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropil.

[109] "Carboxil" significa un grupo de la Fórmula $-O-C(O)-OH$.

[110] "Sulfonamido" significa un grupo de la Fórmula $-SO_2-NRR''$ en donde Cada uno de R' y R'' independientemente es

25 hidrógeno o alquilo.

[111] "Opcionalmente sustituido", por ejemplo cuando se utiliza con el término alquilo, significa un grupo alquilo que se sustituye opcional e independientemente con uno a tres sustituyentes, de preferencia uno o dos sustituyentes seleccionados de Cualquiera de los sustituyentes definidos en la presente, por ejemplo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo, hidroxialquilo, halo, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, acilamino, monoalquilamino, dialquilamino, haloalquilo, haloalcoxi, heteroalquilo, -COR (donde R es hidrógeno, alquilo, fenilo o fenilalquilo), -(CR'R'')_n-COOR (donde 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 (donde 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).

[112] "Grupo saliente" significa el grupo con el significado convencionalmente asociado con este en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo que se desplaza bajo condiciones de reacción de sustitución. Ejemplos de grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, alcano o arilensulfonilo, tales como metansulfonilo, etansulfonilo, tiometilo,

bencensulfoniloxi, tosiloxi, y tieniloxi, dihalofosfinoiloxi, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropiloxi, aciloxi, y similares.

[113] "Modulador" significa una molécula que interactúa con un objetivo. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, agonistas, antagonistas, y similares, como se definen en la presente.

[114] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrita posteriormente pero que no ocurre necesariamente, y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los cuales no.

[115] "Enfermedad" y "Estado de enfermedad" significan cualquier enfermedad, padecimiento, síntoma, trastorno o indicación.

[116] "Solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" significa que el solvente es inerte bajo las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo, incluyendo por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, dietiléter, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, ter-butanol, dioxano, piridina, y similares. A menos que se especifique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la

presente invención son solventes inertes.

[117] "Farmacéuticamente aceptable" significa aquel que es útil en preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y ni biológicamente ni
5 indeseable de otro modo e incluye aquel que es aceptable para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico humano.

[118] Las "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto significa sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en la presente, y que posee la
10 actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: sales ácidas de adición formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético,
15 ácido bencensulfónico, benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etansulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-
hidroxietansulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido
20 málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluensulfónico, ácido trimetilacético, y
similares; o sales formadas cuando un protón ácido presente
25 en el compuesto original se reemplaza ya sea por un ion

metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de tierras alcalinas, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-
5 metilglucamina, trietanolamina, trometamina, y similares. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de Calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio e hidróxido de sodio.

[119] Las sales farmacéuticamente aceptable preferida son
10 las sales formadas de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, zinc, y magnesio.

[120] Deberá entenderse que todas las referencias a las
15 sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solventes (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definen en la presente, de la misma sal ácida de adición.

[121] "Grupo protector" o "grupo de protección" significa
20 el grupo que bloquea de forma selectiva un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se lleve a cabo de forma selectiva en otro sitio reactivo no protegido en el significado convencionalmente asociado con esto en la química sintética. Ciertos procesos de esta
25 invención dependen de los grupos protectores para bloquear

los átomos de nitrógeno y/u oxígeno reactivos presentes en los reactivos. Por ejemplo, los términos "grupo protector amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan de forma intercambiable en la presente y se refieren a aquellos grupos
5 orgánicos pretendidos para proteger el átomo de nitrógeno contra reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de nitrógeno ejemplares incluyen, pero no se limitan a, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-
10 metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, *ter*-butoxicarbonilo (BOC), y similares. EL artesano en la técnica sabrá cómo elegir un grupo para facilidad de eliminación y para la capacidad de resistir las siguientes reacciones.

[122] "Solvato" o "solvatos" significan formas de adición
15 de solventes que contienen ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos tienen una tendencia para atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando de este modo un solvato. Si el solvente es agua, el
20 solvato formado es un hidrato; cuando el solvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias e las cuales el agua retiene su estado molecular como H₂O, tal combinación es capaz de formar uno o
25 más hidratos.

[123] "Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la Clase Mammalia incluido, pero no limitado a, humanos; primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, y cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones, y cobayos; y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, y similares. El término "sujeto" no denota una edad o sexo particular.

[124] "Trastorno respiratorio relacionado con la tos" o "enfermedad respiratoria" se refiere sin limitación a, síndrome de hipersensibilidad a la tos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica ("COPD" por sus siglas en ingles), asma, broncoespasmo, y similares. Los trastornos respiratorio incluyen, por ejemplo, tos subaguda o crónica, tos resistente al tratamiento, tos crónica idiopática, tos asociada con una infección respiratoria superior, tos post-viral, tos iatrogénica (por ejemplo, como se induce por los inhibidores ACE), fibrosis pulmonar idiopática o tos asociada con fumar o una forma de bronquitis. Los trastornos respiratorios pueden incluir la necesidad de toser asociada con cualquier enfermedad respiratoria, por ejemplo la necesidad de toser asociada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD),

asma variante con tos, enfermedad pulmonar intersticial, o tos ferina.

[125] Se entiende que "tos aguda" significa una tos que tiene hasta dos semanas de duración. Por ejemplo, una tos
5 aguda puede ser el resultado de una enfermedad aguda, tal como un resfriado o gripe. Una tos aguda desaparecerá cuando se elimina la causa subyacente (por ejemplo, resfriado o gripe).

[126] Se entiende que "tos subaguda" significa una tos
10 que dura entre dos y ocho semanas. En algunos casos, una tos subaguda después de un período en el cual un sujeto se infecta con una enfermedad (por ejemplo, resfriado o gripe). Una tos subaguda es una que a menudo permanece después que se ha eliminado la causa subyacente. Por ejemplo, una tos
15 subaguda se encuentra post-infección (por ejemplo, infección post-viral).

[127] "Tos crónica" se refiere a una tos persistente o refractaria que dura más de ocho semanas que puede no tener una causa subyacente obvia y puede no estar asociada con
20 otras enfermedades respiratorias, tales como asma o COPD (es decir, idiopática). La tos crónica también se caracteriza en que no hay características distintivas para definir y diagnosticar esto, en contraste con otras enfermedades respiratorias (por ejemplo, COPD). Otras características de
25 tos crónica es que un sujeto que sufre de tos crónica puede

ser aparentemente normal en muchos otros aspectos. La tos crónica se caracteriza por toser de forma frecuente (por ejemplo, al menos 5-10 tosidadas por hora durante el día), y la tos molesta durante el sueño. La tos crónica puede durar por un período de años, incluyendo durante una década.

[128] Para determinar si un sujeto esta afligido por una tos crónica, un profesional o clínico puede realizar una prueba en tres etapas. En primer lugar, el sujeto puede tratarse para goteos post-nasales putativos. En algunos casos, tal tratamiento toma la forma de una antihistamina. En segundo lugar, el sujeto puede tratarse con un inhibidor de la bomba de protones (por ejemplo, para tratar una enfermedad putativa gastroesofágica tal como enfermedad por reflujo). En tercer lugar, un sujeto puede tratarse con esteroides (por ejemplo, para tratar un cao putativo de asma).

[129] Si un sujeto continúa desplegando una tos crónica después del régimen de tratamiento en tres etapas, se dice que la tos puede ser tos crónica y probablemente es refractaria. Se entenderá que los pacientes que sufren de tos refractaria a menudo han sufrido tanto de tos aguda como de subaguda antes de diagnosticarse con tos crónica.

[130] Una "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento del estado de enfermedad. La

"cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad que se trata, la severidad de la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el juicio del médico o profesional veterinario que atiende, y otros factores.

[131] Cuando los términos "aquellos definidos en lo anterior" y "aquellos definidos en la presente" hacen referencia a una variable, incorporan para referencia la definición amplia de la variable, así como las definiciones preferidas, más preferidas y muy preferidas, si las hay.

[132] "Tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye:

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

(ii) mejorar el estado de enfermedad, es decir, provocar una regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o sus síntomas clínicos.

[133] "Prevenir" o "prevención" de un estado de enfermedad incluyen provocar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que pueda exponerse a o predisponerse al estado de enfermedad, sino que aún no experimenta o despliega síntomas del estado de enfermedad. Por ejemplo, tratar o prevenir una enfermedad o trastorno respiratorio incluye tratar o prevenir los síntomas

del trastorno, tal como tos y/o la necesidad de toser asociada con una enfermedad respiratoria.

[134] Cuando los términos "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar" se refieren a una reacción química, significa agregar o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Deberá apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado no necesariamente resulta directamente de la combinación de dos reactivos que se agregaron inicialmente, es decir, pueden ser uno o más intermediarios que se producen en la mezcla que lleva últimamente a la formación del producto indicado y/o deseado.

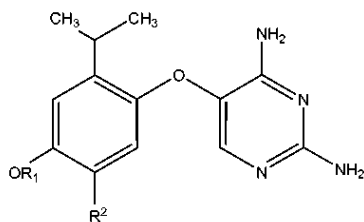
Nomenclatura y Estructuras

[135] En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud se basa en AUTONOM™ v.4.0; un sistema computarizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente se prepararon utilizando ISIS® versión 2.2. Cualquier Valencia abierta que aparezca en un átomo de Carbono, oxígeno o nitrógeno en las estructuras en la presente, indican la presencia de un átomo de hidrógeno.

[136] Todas las patentes y publicaciones identificadas en la presente se incorporan en la presente para referencia en su totalidad.

Métodos

[137] La invención proporciona compuestos y métodos para tratar una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista receptor de P2X3 o P2X2/3, el método comprende administrar a
5 un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I):

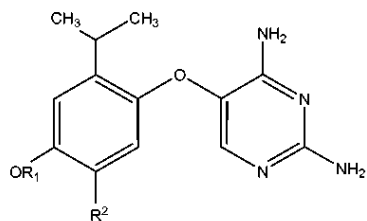


en donde:

[138] R^1 es hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente
10 sustituido;

[139] R^2 es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxí; hidroxí; haloalcoxí; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxí; alquinilalcoxí; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.
15

[140] La invención proporciona un compuesto para su uso en tratar una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista receptor de P2X3 o P2X2/3 en un paciente en necesidad del mismo, en donde el compuesto es un compuesto de
20 la Fórmula (I)



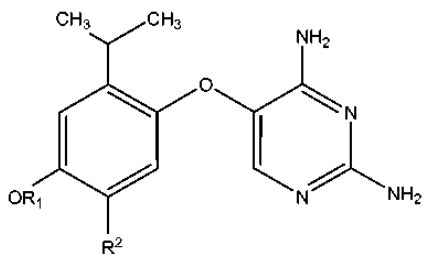
[141] (Fórmula (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

[142] en donde:

[143] R¹ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente
5 sustituido; y

[144] R² es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxil; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.
10

[145] La presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I)



[146] (Fórmula (I))

[147] para la fabricación de un medicamento para tratar
15 una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista receptor de P2X3 o P2X2/3 en un paciente en necesidad del

mismo,

[148] en donde:

[149] R^1 es hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido; y

5 **[150]** R^2 es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxil; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo; arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

10 **[151]** Enfermedades respiratorias ejemplares que pueden tratarse con los compuestos y métodos de la invención incluyen tos aguda, subaguda o crónica, tos resistente al tratamiento, tos crónica idiopática, tos post-viral, tos ferina, tos iatrogénica (por ejemplo, como se induce por
15 inhibidores ACE), fibrosis pulmonar idiopática o tos asociada con fumar o una forma de bronquitis. Una enfermedad que puede tratarse por la invención incluye la necesidad de toser asociada con cualquier enfermedad respiratoria, por ejemplo la necesidad de toser asociada con enfermedad pulmonar
20 obstructiva crónica (COPD), o asma. Por ejemplo, la invención se relaciona con un método para tratar los síntomas de la tos y la necesidad de toser asociada con una enfermedad respiratoria. La presente invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en tratar los
25 síntomas de la tos y la necesidad de toser asociada con una

enfermedad respiratoria. La presente invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para tratar los síntomas de la tos y la necesidad de toser asociada con una enfermedad
5 respiratoria.

[152] Por ejemplo, la invención se relaciona con un método de tratamiento de los síntomas de la tos y/o la necesidad de toser asociada con una enfermedad o trastorno respiratorio mediado por un antagonista receptor de P2X3 o
10 P2X2/3. La invención se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de los síntomas de la tos y/o la necesidad de toser asociada con una enfermedad o trastorno respiratorio mediado por un antagonista receptor de P2X3 o P2X2/3. La invención también se relaciona con el
15 uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síntomas de la tos y/o la necesidad de toser asociada con una enfermedad o trastorno respiratorio mediado por un antagonista receptor de P2X3 o P2X2/3.

20 **[153]** La presente invención también proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad respiratoria, en donde los síntomas respiratorios son mediados por la activación de un receptor de P2X3 y/o P2X2/3. La invención proporciona un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de
25 una enfermedad respiratoria, en donde los síntomas

respiratorios son mediados por la activación de un receptor de P2X3 y/o P2X2/3. La invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en el tratamiento de una enfermedad respiratoria, en donde los síntomas respiratorios son mediados por la activación de un receptor de P2X3 y/o P2X2/3.

[154] El método puede incluir administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I). El método puede incluir administrar cualquiera de las modalidades de la Fórmula (I) establecidas en la presente. El compuesto de la Fórmula (I) para su uso puede utilizarse en una cantidad efectiva. El compuesto de la Fórmula (I) puede utilizarse en una cantidad efectiva para la fabricación de un medicamento.

[155] La presente invención también proporciona compuestos para su uso en tratar los síntomas respiratorios mediados por la activación de un receptor de P2X3 y/o P2X2/3 (por ejemplo, tos o tos crónica). La presente invención también proporciona que los compuestos de la presente invención puedan utilizarse en la fabricación de un medicamento para su uso en tratar una enfermedad respiratoria mediada por la activación de un receptor de P2X3 y/o P2X2/3 y sensibilización (por ejemplo, tos o tos crónica).

[156] En ciertas modalidades de la invención, la enfermedad respiratoria que se trata o previene puede ser tos

crónica. Por ejemplo, la invención se relaciona con métodos para reducir la tos durante el día en tos idiopática/resistente al tratamiento crónica. En algunas modalidades, un sujeto con tos crónica tiene tanto como 40
5 tosidas por hora o más durante un período de 24 horas (por ejemplo, al menos 25 tosidas por hora). En algunas modalidades, la tos crónica no se provoca obviamente por una enfermedad o malestar subyacente. Por ejemplo, la tos crónica puede provocarse por sobreactivación endógena persistente de
10 un receptor de P2X3 o uno de P2X2/3. Tal activación no debe ser el resultado de un malestar separado. En ciertas modalidades de la invención, el síntoma o trastorno que se trata es la hipersensibilidad neuronal subyacente a la tos crónica.

15 **[157]** Sin desear estar limitado por ninguna teoría particular, en algunas modalidades, la presente invención puede trabajar al antagonizar y ultimadamente modular (por ejemplo, reducir) la actividad de los receptores de P2X3 y/o P2X2/3. Esto a su vez puede tener el efecto de modular (por
20 ejemplo, desregular) la función de las fibras aferentes nodosa y yugular en las vías aéreas de mamíferos. Este proceso puede tener el efecto global de reducir las señales neuronales que desencadenan la necesidad de toser, por ejemplo, en un paciente que sufre de tos aguda, subaguda o
25 crónica. Sin desear estar limitado por ninguna teoría, el

Compuesto 16 puede ser un tratamiento eficaz para la tos crónica. Además, sin desear estar limitado por la teoría, los moduladores del receptor de P2X3 descritos en la presente pueden ajustar y/o atenuar la hipersensibilidad neuronal
5 subyacente a la tos crónica.

[158] En muchas modalidades de la invención, el trastorno que se trata o previene es la necesidad de toser asociada con una enfermedad respiratoria.

[159] Por ejemplo, la invención se relaciona con tratar,
10 prevenir o mejorar las enfermedades y trastornos respiratorios descritos en la presente, o síntoma de los mismos descritos en la presente en un paciente en necesidad del mismo al administrar un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-39. Por ejemplo, el compuesto se selecciona de
15 los Compuestos 6, 7, 13, 17, 21, 28, 35 y 38. Por ejemplo, el compuesto es el Compuesto 16.

[160] En algunos casos, las modalidades preferidas de un grupo pueden combinarse con las modalidades preferidas de otro grupo. Por ejemplo, en una modalidad preferida R^1 es -
20 CH_3 . En otra modalidad preferida, R^2 es $-\text{SO}_2\text{NH}_2$. De acuerdo con la presente invención, las dos modalidades preferidas descritas en lo anterior pueden combinarse para proporcionar un compuesto preferido en donde R^1 es $-\text{CH}_3$ y R^2 es $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

[161] En ciertas modalidades de la Fórmula (I), R^1 es
25 metilo.

[162] En ciertas modalidades de la Fórmula (I), R^1 es hidrógeno.

[163] En ciertas modalidades de la Fórmula (I), R^2 es haloalquilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo
5 o carboxialquilo.

[164] En ciertas modalidades de la Fórmula (I), R^2 es haloalquilo, donde alquilo es metilo.

[165] En ciertas modalidades de la Fórmula (I), R^2 es aminosulfonilo.

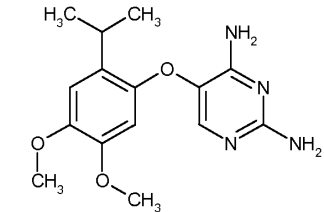
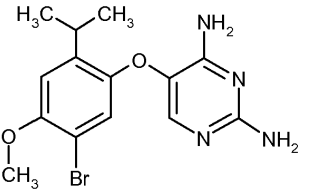
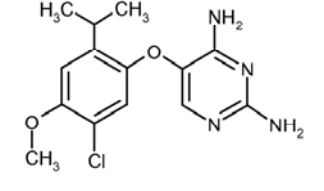
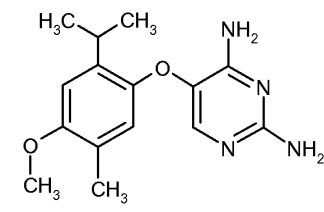
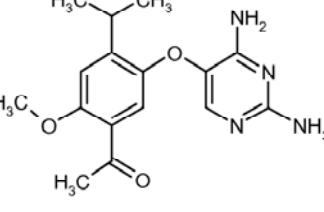
10 **[166]** En ciertas modalidades de la Fórmula (I), R^2 es carboxialquilo.

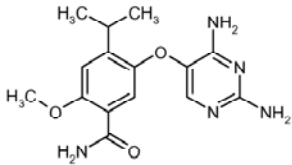
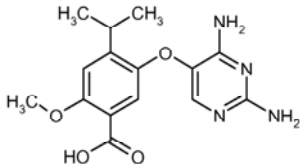
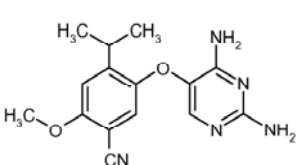
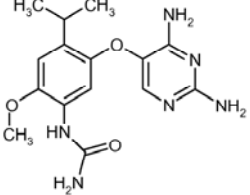
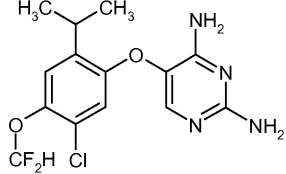
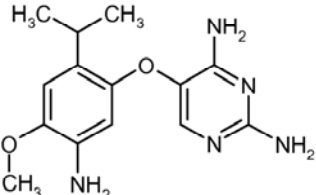
[167] En ciertas modalidades de la Fórmula (I), R^2 es alquilcarbonilo.

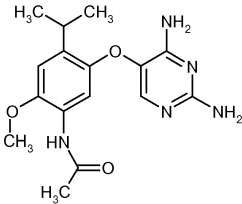
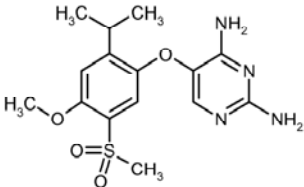
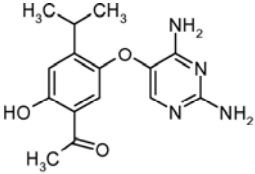
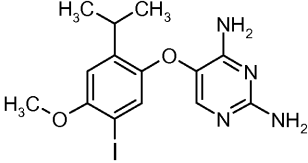
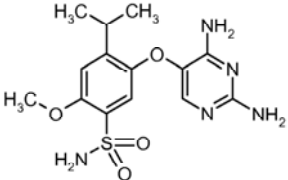
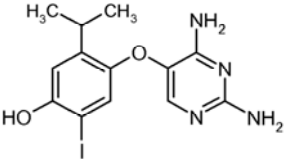
[168] Donde R^1 o R^2 es alquilo o contiene una fracción
15 alquilo, tal alquilo es de preferencia alquilo inferior, es decir, alquilo de C_1-C_6 , y de mayor preferencia alquilo de C_1-C_4 .

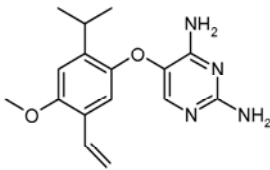
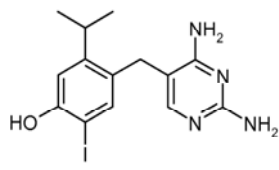
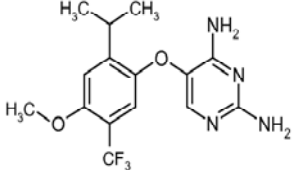
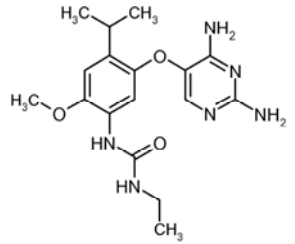
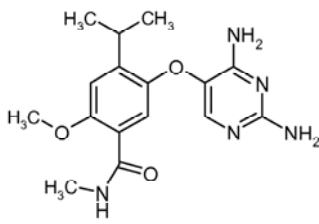
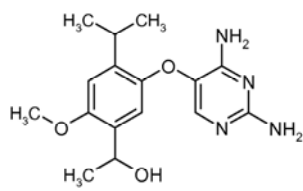
Los compuestos representativos de acuerdo con la invención se muestran en la Tabla 1.

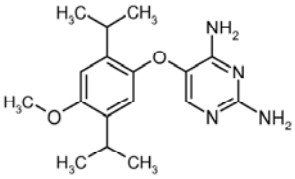
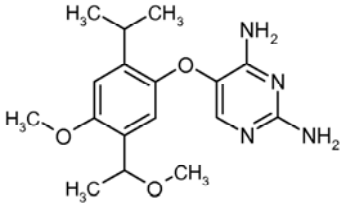
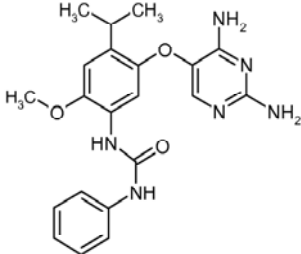
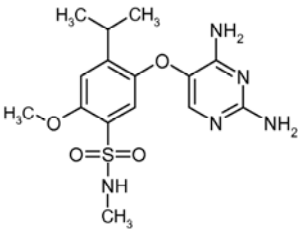
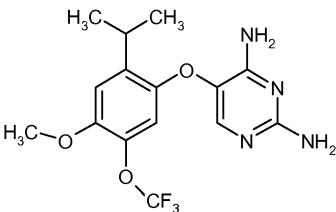
TABLA I

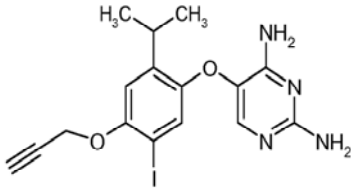
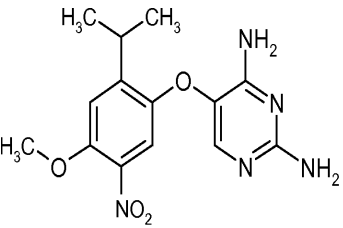
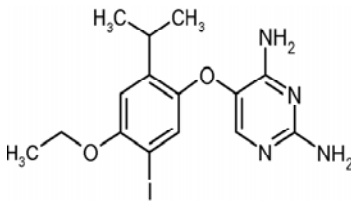
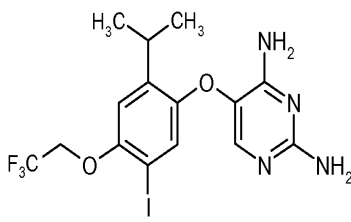
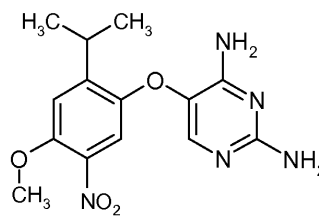
No.	Estructura	Nombre
1		5-(2-isopropil-4,5-dimetoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
2		5-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
3		5-(5-Cloro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
4		5-(2-isopropil-4-metoxi-5-metil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
5		1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona

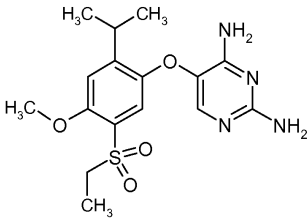
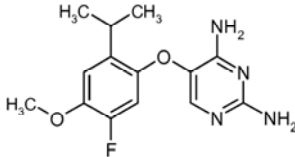
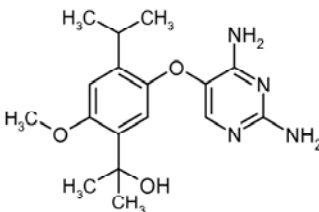
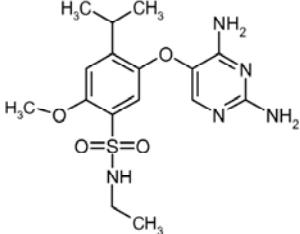
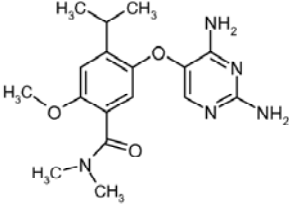
No.	Estructura	Nombre
6		5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida
7		ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzoico
8		5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo
9		[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-urea
10		5-(5-Cloro-4-difluorometoxi-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
11		5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

No.	Estructura	Nombre
12		N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-acetamida
13		5-(2-isopropil-5-metansulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
14		1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-hidroxi-4-isopropil-fenil]-etanona
15		5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
16		5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencensulfonamida
17		4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol

No.	Estructura	Nombre
18		5-(2-isopropil-4-metoxi-5-vinil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
19		4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilmetil)-2-yodo-5-isopropil-fenol
20		5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
21		1-[5-(2,4-diamino-piridin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-etil-urea
22		5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-benzamida
23		1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanol

No.	Estructura	Nombre
24		5-(2,5-diisopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
25		5-[2-isopropil-4-metoxi-5-(1-metoxi-etil)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
26		1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-fenil-urea
27		5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-metil-bencensulfonamida
28		5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trifluorometoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

No.	Estructura	Nombre
29		5-(5-yodo-2-isopropil-4-prop-2-iniloxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
30		5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
31		5-(4-etoxy-5-yodo-2-isopropil-fenoxi-pirimidin-2,4-diamina
32		5-[5-yodo-2-isopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxy)-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina
33		5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

No.	Estructura	Nombre
34		5-(5-etansulfonil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
35		5-(5-fluoro-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
36		2-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-propan-2-ol
37		5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-etil-4-isopropil-2-metoxi-bencensulfonamida
38		5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida

Síntesis

[169] Los compuestos de la presente invención pueden elaborarse por una variedad de métodos representados en los esquemas de reacción sintéticos ilustrativos mostrados y
5 descritos a continuación. La síntesis de Compuestos para su uso en la invención también puede realizarse de acuerdo con las enseñanzas presentadas, por ejemplo, en las Patentes de los Estados Unidos 7,858,632, 8,008,313; 8,003,788; 7,531,547; 7,741,484 y 7,799,796, cada una de las cuales se
10 incorpora específicamente para referencia en su totalidad.

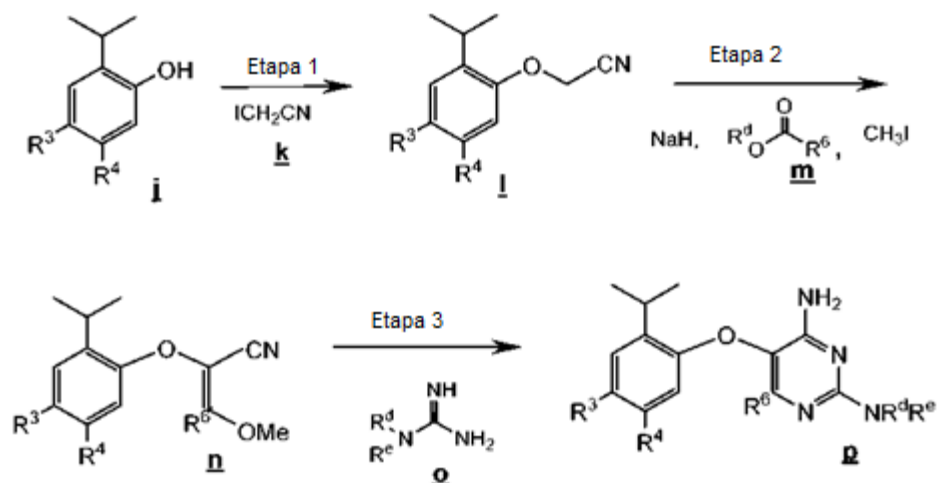
[170] Los materiales y reactivos de partida utilizados en preparar estos compuestos generalmente se encuentran ya sea disponibles a partir de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan por métodos conocidos por
15 aquellos con experiencia en la técnica al seguir los procedimientos establecidos 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**,
20 Volúmenes 1-5 y Suplementos; y *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, **1991**, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintéticos solamente son ilustrativos de algunos métodos por los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden hacerse diversas
25 modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos y se

sugerirán a aquel con experiencia en la técnica que se ha referido en la descripción contenida en esta Solicitud.

[171] Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintéticos pueden aislarse y purificarse si se desea, utilizando técnicas convencionales que incluyen pero no se limitan a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía, y similares. Tales materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

10 **[172]** A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en la presente de preferencia se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a una presión atmosférica en un margen de temperatura de reacción de alrededor de -78°C a alrededor de 150°C , de mayor preferencia de alrededor de 0°C a alrededor de 125°C , y de mayor preferencia y de forma conveniente de alrededor de temperatura ambiente (o ambiental), por ejemplo, alrededor de 20°C .

[173] El Esquema A siguiente ilustra otro procedimiento sintético útil para preparar los compuestos específicos de la Fórmula (I) anterior, en donde R^3 , R^4 , R^d , y R^e son como se definen en la presente.



ESQUEMA A

- [174]** En la etapa 1 del Esquema A, se lleva a cabo una O-
alquilación por la reacción del fenol **i** con un
haloacetonitrilo tal como yodoacetonitrilo **k**, para
5 proporcionar el cianoéter **l**. Numerosos fenoles **i** sustituidos
se encuentran ya sea comercialmente disponibles o pueden
prepararse por técnicas bien conocidas en el arte para su uso
en la etapa 1. Por ejemplo, los aldehídos sustituidos pueden
convertirse en los fenoles **i** correspondientes mediante la
10 oxidación de Baeyer-Villiger utilizando un perácido tal como
mCPBA, como se ilustra en los siguientes ejemplos
experimentales. La alquilación de la etapa 1 puede efectuarse
en presencia de una base leve bajo condiciones de un solvente
aprótico polar.
- 15 **[175]** En la etapa 2, un compuesto **n** de éter de Cianoenol
se forma por el tratamiento de Cianoéter **l** con una base
fuerte tal como hidruro de sodio, seguida por la introducción

del éster m para formar un enolato (no mostrado), que a su vez se alquila por la adición de yodometano u otro haluro de alquilo. Esta etapa puede llevarse a cabo bajo condiciones de un solvente aprótico polar.

5 **[176]** En la etapa 3, el éter decianoenol n se hace reaccionar con un compuesto de guanidina o en presencia de una base, bajo condiciones apróticas polares para producir diaminopirimidina (p). La diaminopirimidina (p) es un compuesto de la Fórmula (I) útil en los métodos de la
10 invención.

[177] Numerosas variaciones sobre el procedimiento del Esquema A son posibles y serán fácilmente aparente para aquel con experiencia en la técnica.

[178] Detalles específicos para producir compuestos de la
15 invención se describen en la siguiente sección de Ejemplos.

Usos

[179] La invención proporciona métodos para tratar una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista receptor
20 de P2X3 o P2X2/3, el método comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de la Fórmula (I) para el uso en tratar una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista receptor
25 de P2X3 o P2X2/3. La invención también proporciona un

compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad respiratoria mediada por un antagonista receptor de P2X3 o P2X2/3.

[180] Las enfermedades respiratorias ejemplares que se
5 tratan con la invención incluyen tos subaguda o crónica, tos
resistente al tratamiento, tos crónica idiopática, tos post-
viral, tos iatrogénica (por ejemplo, como se induce por
inhibidores de ACE), fibrosis pulmonar idiopática o tos
asociada con fumar o una forma de bronquitis. Una enfermedad
10 que se trata por la invención incluye necesidad de toser
asociada con cualquier enfermedad respiratoria, por ejemplo,
necesidad de toser asociada con enfermedad pulmonar
obstructiva crónica (COPD), asma o broncoespasmo.

[181] En ciertas modalidades de la invención, la
15 enfermedad respiratoria puede ser tos crónica.

[182] En muchas modalidades de la invención, la
enfermedad es la necesidad de toser asociada con una
enfermedad respiratoria.

[183] En una o más modalidades, los compuestos de la
20 presente invención pueden resultar en una reducción de los
conteos objetivo de tos durante el día en un sujeto con tos
crónica (por ejemplo, tos crónica refractaria). Por ejemplo,
la administración de los compuestos de la presente invención
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos a un
25 sujeto en necesidad del mismo pueden resultar en una

reducción en los conteos objetivo de tos durante el día de entre 1% y 99%. Por ejemplo, el conteo objetivo de tos durante el día puede reducirse por entre 50% y 90%, o el conteo de tos puede reducirse por 75%. Además, puede encontrarse una reducción significativa durante el día, y una frecuencia total de Conteo de tos por 2 h, así como un registro de severidad en la tos.

Administración y Composición Farmacéutica

10 **[184]** Por ejemplo, la invención se relaciona con un método para tratar los síntomas de la tos y la necesidad de toser asociada con una enfermedad respiratoria al administrar un compuesto de la Fórmula (I). La invención también se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en
15 tratar los síntomas de la tos y la necesidad de toser asociada con una enfermedad respiratoria. La invención también se relaciona con el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para tratar los síntomas de la tos y la necesidad de toser asociada con una
20 enfermedad respiratoria.

[185] Por ejemplo, la invención se relaciona con un método de tratamiento de los síntomas de la tos y/o la necesidad de toser asociada con una enfermedad o trastorno respiratorio mediado por un antagonista receptor de P2X3 o
25 P2X2/3 al administrar un compuesto de la Fórmula (I). La

invención se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en el tratamiento de los síntomas de la tos y/o necesidad de toser asociada con una enfermedad o trastorno respiratorio mediado por un antagonista receptor de P2X3 o P2X2/3. La invención se relaciona con el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síntomas de la tos y/o necesidad de toser asociada con una enfermedad o trastorno respiratorio mediado por un antagonista receptor de P2X3 o P2X2/3.

10 **[186]** Por ejemplo, la invención se relaciona con métodos para reducir la tos durante el día en la tos idiopática/crónica resistente al tratamiento. La invención también se relaciona con un método para tratar la tos crónica subyacente a la hipersensibilidad neuronal. La invención se relaciona con un compuesto de la Fórmula (I) para su uso en reducir la tos durante el día en la tos idiopática/crónica resistente al tratamiento, o para la tos crónica subyacente a la hipersensibilidad neuronal. La invención se relaciona con el uso de un compuesto de la Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para reducir la tos durante el día en la tos idiopática/crónica resistente al tratamiento, o para la tos crónica subyacente a la hipersensibilidad neuronal.

20 **[187]** Por ejemplo, la invención se relaciona con tratar, prevenir o mejorar enfermedades y trastornos respiratorios descritos en la presente, o síntomas de los mismos descritos

en un paciente en necesidad de los mismos al administrar un compuesto seleccionado de los Compuestos 1-39. Por ejemplo, el compuesto se selecciona de los Compuestos 6, 7, 13, 17, 21, 28, 35 y 38. Por ejemplo, el compuesto es el Compuesto
5 16.

[188] La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente
10 aceptable de la misma, junto con al menos un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

[189] En general, los compuestos de la invención son adecuados para su administración en una cantidad
15 terapéuticamente efectiva por cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que sirven utilidades similares. Los márgenes de dosificación adecuados son típicamente de 1-1000 mg al día o dos veces al día, de preferencia de 100-900 mg al día o dos veces al día, y de
20 mayor preferencia de 500-700 mg al día o dos veces al día, dependiendo de numerosos factores tales como la severidad de la enfermedad que se trata, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación hacia la cual se dirige la
25 administración, y las preferencias y experiencia del médico

profesional implicado. Los márgenes de dosificación adecuados también pueden incluir dosificaciones que comprenden de 1-1000 mg múltiples veces (por ejemplo, 3-4 veces) por día.

[190] Por ejemplo, en algunas modalidades, los compuestos de la invención pueden administrarse a una dosificación de alrededor de 600 mg dos veces al día. En algunas modalidades, los compuestos de la invención pueden administrarse a una dosificación de alrededor de 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 500 mg, 550 mg, 650 mg, 700 mg, 800 mg, 900 mg, o 1000 mg dos veces al día.

[191] La duración del tratamiento puede tardar de días, semanas, meses o años. En algunas modalidades, el tratamiento (por ejemplo, la administración de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) tarda hasta dos semanas. En algunas modalidades, el tratamiento tarda un mes. En algunas modalidades, el tratamiento puede proceder de forma indefinida. En algunas modalidades de la presente invención, un sujeto puede tratarse con un compuesto de la Fórmula (I) a una dosificación de 600 mg dos veces al día durante dos semanas.

[192] Aquel con experiencia ordinaria en la técnica de tratar tales enfermedades será capaz sin una experimentación indebida y en dependencia del conocimiento personal y la descripción de esta Solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente

invención para una enfermedad dada.

[193] Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas que incluyen aquellas adecuadas para su administración oral (incluyendo bucal y
5 sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, o parenteral (incluyendo intramuscular, intra-arterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para su administración por inhalación o insuflación. La manera de administración preferida generalmente es oral
10 utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de aflicción.

[194] Un compuesto o los compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes, portadores o diluyentes convencionales, puede Colocarse en forma de Composiciones
15 farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitarias pueden estar comprendidas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitarias pueden
20 contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo acorde Con el margen de dosificación diaria pretendido que se emplea. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación
25 sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones,

emulsiones, elíxires, o cápsulas rellenas para su uso oral; o en forma de supositorios para su administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para su uso parenteral. Las fórmulaciones que contienen alrededor
5 de un (1) miligramo de ingrediente activo o más ampliamente, alrededor de 0.01 a alrededor de Cien (100) miligramos por tableta, son en consecuencia formas de dosificación unitarias representativas adecuadas.

[195] Los compuestos de la invención pueden formularse en
10 una amplia variedad de formas de dosificación para su administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas como el componente activo. Los portadores
15 farmacéuticamente aceptables pueden ser ya sea sólido o líquido. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos, supositorios, y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes
20 saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservadores, agentes desintegrantes de tableta, o un material encapsulante. En los polvos, el polvo generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente
25 dividido. En las tabletas, el componente activo generalmente

se mezcla con el portador que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas de preferencia contienen de alrededor de uno (1) a alrededor de setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los portadores adecuados incluyen pero no se limitan a carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, mantequilla de Cacao, y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con un material encapsulante como un portador, proporcionando una cápsula en la cual el componente activo con o sin portadores se rodea por un portador, el cual se encuentra en asociación con ésta. De forma similar, se incluyen trociscos y grageas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, trociscos y grageas pueden encontrarse como formas sólidas para su administración oral.

[196] Otras formas adecuadas para su administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida que pretenden convertirse dentro de poco antes de su uso en preparaciones de forma líquida. 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 sorbitán, o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse al disolver el componente activo en agua y agregar
5 colorantes, sabores, estabilizadores, y agentes espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse al dispersar el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros
10 agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, reguladores, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes
15 solubilizantes, y similares.

[197] Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración tópica en la epidermis como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Los ungüentos y cremas, por ejemplo, pueden formularse con una
20 base acuosa u oleosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes, o
25 agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para su

administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden agentes activos en una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y los enjuagues bucales comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

[198] Los compuestos en cuestión pueden formularse para su administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero, pipeta o aerosol. Las formulaciones pueden proporcionarse en una sola o múltiples formas. En el último caso de un gotero o pipeta, esto puede lograrse al administrar al paciente un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un aerosol, esto puede lograrse por ejemplo, por medio de una bomba de aspersión con medición de la atomización.

[199] Los compuestos de la invención pueden formularse para su administración en aerosol, particularmente en el tracto respiratorio e incluir su administración intranasal. El compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño por ejemplo, del orden de cinco (5) micras o menos. Tal tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, por micronización. El ingrediente

activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas
5 adecuado. El aerosol también puede contener de forma conveniente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis del Fármaco puede controlarse por una válvula de medición. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en una forma de un polvo seco, por ejemplo una
10 mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en una forma de dosis
15 unitaria por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de por ejemplo, gelatina o paquetes de blíster desde los cuales el polvo puede administrarse por medio de un inhalador.

[200] Las preparaciones farmacéuticas pueden encontrarse en las formas de dosificación unitarias. En tal forma, la
20 preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empacada, el paquete contiene cantidades discretas de preparación, tales como tabletas empacadas, cápsulas, y polvos en frascos o
25 ámpulas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser

una cápsula, tableta, oblea, comprimido oral o gragea misma, o puede tener el número apropiado de cualquiera de estos en forma empacada.

[201] Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus
5 fórmulaciones se describen en *Remington: The Science y Practice of Pharmacy 1995*, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19^a edición, Easton, Pensilvania. Las fórmulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen a
10 continuación.

EJEMPLOS

[202] Las siguientes preparaciones y ejemplos se proporcionan para permitir a aquellos con experiencia en la
15 técnica entender más claramente y practicar la presente invención. No deberán considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino solamente como que son ilustrativos y representativos de la misma.

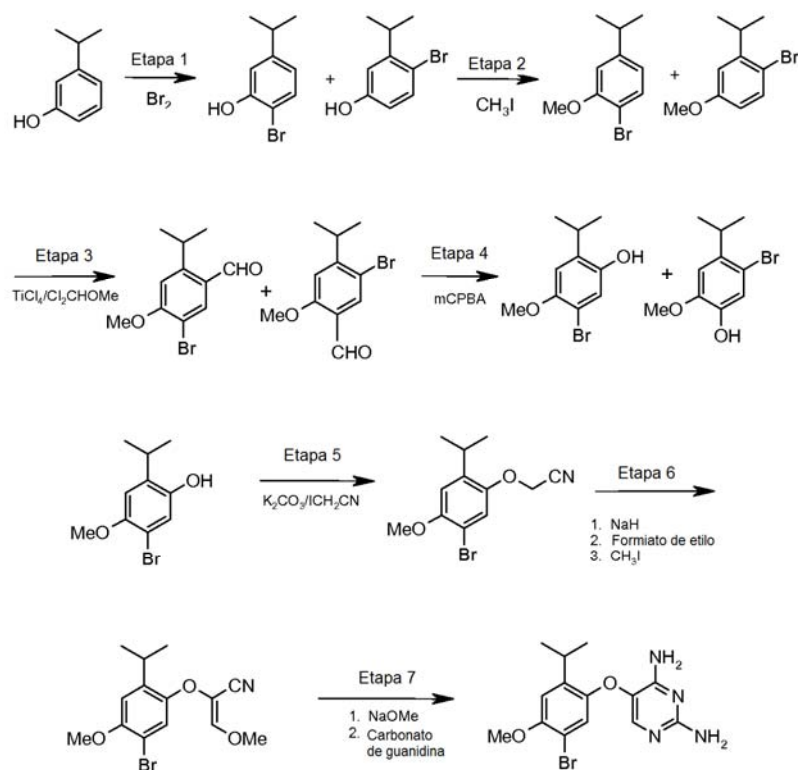
20

Ejemplo 1

5-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-enoxi)-pirimidin-2,4-diamina

[203] El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en el Esquema B.

25



Esquema B

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

[204] Una solución de 3-isopropil-fenol (4.975 g, 36.5 mmoles) en 37 mL de CCl_4 se enfrió a -20°C . Se disolvió bromo (1.9 mL, 38.4 mmoles) en 5.0 mL de CCl_4 y se agregó por goteo en tal tasa que la temperatura interna se mantuvo debajo de -10°C . A la mezcla se le permitió calentarse a temperatura ambiente. Después de 12 horas, la mezcla se tomó en 100 mL de CH_2Cl_2 , se lavó con H_2O y después con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar 8.663 g de una mezcla 1:1 de 2-bromo-5-isopropil-fenol y 4-bromo-5-isopropil-fenol

como un aceite oscuro). Estos dos isómeros fueron inseparables y se utilizaron juntos en la etapa 2 siguiente.

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

5 **[205]** A una mezcla de 2-bromo-5-isopropil-fenol y 4-bromo-5-isopropil fenol de la etapa 1 (8.663 g, 40.3 mmoles), K_2CO_3 (16.710 g, 120.9 mmoles) en 50 mL DMF, se agregó yodometano (3.0 mL, 48.3 mmoles) con agitación mecánica. La mezcla se calentó a 50°C durante 4 horas. Después de
10 enfriarse a temperatura ambiente, se agregaron 300 mL de H_2O y la solución se extrajo con ter dietílico (Et_2O), se lavó con H_2O y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar 1-bromo-4-isopropil-
15 2-metoxi-benceno y 1-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benceno (6.621 g, 72%) como una mezcla inseparable 1:1 en forma de un aceite amarillo pálido. Esta mezcla de regioisómeros se utilizó directamente en la etapa 3 siguiente.

20 Etapa 3. 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehido

[206] A una solución de 1-bromo-4-isopropil-2-metoxi-benceno y 1-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benceno de la etapa 2 (6.621 g, 28.9 mmoles) en 100 mL 1,2-dicloroetano se agregó $TiCl_4$ (6.3 mL, 57.8 mmoles) a 0°C. Después de 10 minutos, se
25 agregó diclorometoximetano (Cl_2CHOMe) (2.6 mL, 28.9 mmoles) y

la mezcla se calentó hasta reflujo. Después de 3 horas, la mezcla se enfrió y vertió sobre hielo y se acidificó con 50 mL de HCl 2 M. La suspensión resultante se extrajo con CH₂Cl₂, y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se
5 secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar un aceite verde oscuro. La purificación mediante cromatografía instantánea (hexano/acetato de etilo 96:4) proporcionó 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído y 5-bromo-4-isopropil-2-metoxi-benzaldehído (2.876 g, 39%,
10 6.621 g, 72%) como una mezcla 1:1 de isómeros inseparables en forma de un aceite naranja, el cual se utilizó directamente en la etapa 4.

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

15 **[207]** A una solución de 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-benzaldehído y 5-bromo-4-isopropil-2-metoxi-benzaldehído de la etapa 3 (2.87 g, 11.2 mmoles) en 25 mL CH₂Cl₂ se agregó mCPBA (2.31 g, 13.4 mmoles). Después de 16 horas, la mezcla se tomó en 150 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con NaHCO₃ saturado, y
20 después con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar un aceite que se tomó en 50 mL de MeOH y 30 mL de NaOH 4 M. Después de 2 horas, la mezcla se evaporó, se diluyó con agua y acidificó a un pH = 1 con HCl concentrado.
25 La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 mL) y se

lavó con 100 mL de salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y evaporó para proporcionar una mezcla de 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenol y 2-bromo-5-isopropil-4-metoxi-fenol como un residuo naranja. Estos regioisómeros pudieron separarse por cromatografía instantánea (gradiente: hexano, 7:3, hexano/ CH_2Cl_2 1:1) para proporcionar 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenol (0.929 g, 34%) como un aceite amarillo el cual se utilizó en la siguiente etapa, y 2-bromo-5-isopropil-4-metoxi-fenol (0.404 g, 15%) como un sólido amarillo.

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

[208] A una mezcla de 5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenol de la etapa 4 (0.831 g, 3.4 mmoles) y K_2CO_3 (0.562 g, 4.1 mmoles) en 17 mL de dimetilformamida (DMF) se agregó yodoacetonitrilo (0.594 g, 3.6 mmoles). La mezcla se calentó a 60°C durante 30 minutos y después se le permitió enfriarse a temperatura ambiente. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se tomó en 50 mL de H_2O y se extrajo con tolueno/acetato de etilo 1:1, se lavó con H_2O y después con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron en vacuo para proporcionar un sólido sin purificar. La purificación mediante cromatografía instantánea (hexano/ CH_2Cl_2 1:1) proporcionó (5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-acetonitrilo (0.611 g,

63%) como un sólido blanco.

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

5 **[209]** Se lavó hidruro de sodio (0.122 g, 5.0 mmoles, 60%
p/p) con hexanos secos y se evaporó bajo una corriente de
nitrógeno. Se agregaron 10 mL de THF y la mezcla se enfrió a
0°C. Se agregó en porciones (5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-
fenoxi)-acetonitrilo (0.577 g, 2.03 mmoles). Después de 30
10 minutos, se agregó formiato de etilo (4.9 mL, 60.9 mmoles) y
la solución se calentó a 80°C. Después de 4.5 horas, la
mezcla se enfrió y se agregaron 5.0 mL de yodometano en una
porción. Después de 16 horas, la solución se extinguió con
H₂O, se concentró *in vacuo*, se extrajo con acetato de etilo,
15 se lavó con H₂O y después se lavó con salmuera. Las capas
orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y
concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía
instantánea (hexano/acetato de etilo 9:1) proporcionó
2-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-3-metoxi-
20 acrilonitrilo (0.319 g, 48%) como un sólido blanco.

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

[210] A una solución de 2-(5-bromo-2-isopropil-4-metoxi-
25 fenoxi)-3-metoxi-acrilonitrilo (0.282 g, 0.9 mmoles) y

carbonato de guanidina (0.078 g, 0.4 mmoles) en 10.0 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) se agregó metóxido de sodio (1.0 mL, en MeOH 1.0 M). La mezcla se calentó a 120°C. El metanol se recolectó mediante un condensador de trayectoria corta.

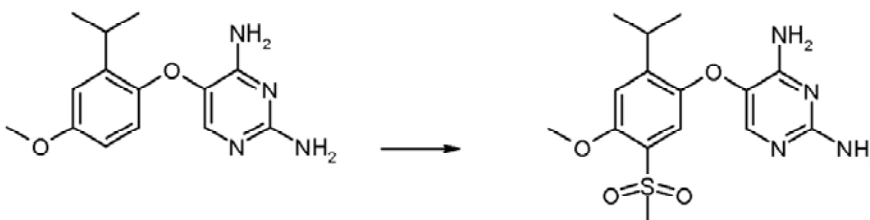
5 Después de 3 horas, la mezcla se enfrió y se concentró *in vacuo* para proporcionar un aceite sin purificar. La purificación mediante cromatografía instantánea (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) proporcionó 17 (0.246 g, 77%) como un sólido rosa; Espectrometría de Masas M+H = 352. El procedimiento anterior

10 puede utilizarse con diversos fenoles diferentes en la etapa 1 y/o guanidinas sustituidas en la etapa 7, esencialmente bajo las mismas condiciones de reacción para producir compuestos adicionales. Los compuestos adicionales elaborados de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1 se muestran en

15 la Tabla 1.

Ejemplo 2

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

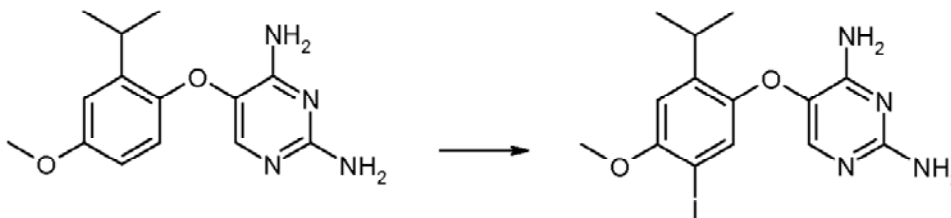


20 **[211]** A una mezcla de 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0.32 g, 1.17 mmoles), preparada de

acuerdo con el Ejemplo 2, y anhídrido metansulfónico (0.81 g, 4.67 mmoles) se agregó ácido trifluorometansulfónico (0.45 g, 3.00 mmoles), y la mezcla se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, se basificó
 5 con una solución de NaHCO₃ saturado, y se extrajo en diclorometano, el cual se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (CH₃OH al 3% en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0.1%) proporcionó 5-(2-isopropil-
 10 5-metanosulfonil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina como un sólido blanco (0.248 g, 90%; 0.107 g), MS (M+H): 353.

Ejemplo 3

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



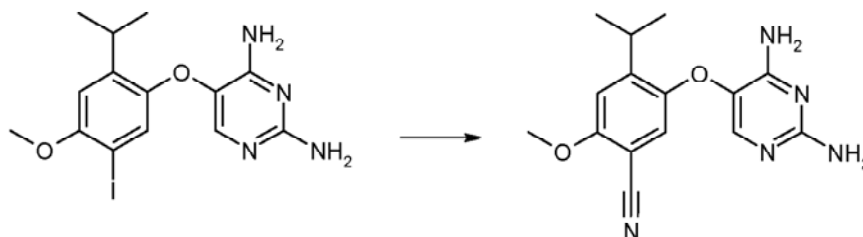
15 **[212]** A una solución de 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0.40 g, 1.44 mmoles) en ácido acético glacial (4 ml) a temperatura ambiente se agregó una solución de monoclóruo de yodo (0.28 g, 1.76 mmoles) en ácido acético glacial (4 ml). También se agregó agua (6 ml), y la reacción
 20 se agitó durante 16 horas después de lo cual se agregó otra porción de monoclóruo de yodo (0.4 g, 2.47 mmoles) en ácido

acético glacial (4 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora adicional a temperatura ambiente. La mezcla ácida se basificó con Una solución de NaHCO_3 saturado y se extrajo en diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH_3OH al 5% en CH_2Cl_2 con NH_4OH al 0.1%) para proporcionar 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina como un sólido color beige (0.536 g, 92%). M+H 400.

10

Ejemplo 4

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



[213] Una mezcla de 5-(5-yodo-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0.37 g, 0.925 mmoles) y CuCN (0.12 g, 1.39 mmoles) en DMF (5 ml) se calentó a 120°C durante 3 horas. Se agregó agua (100 ml), y se recolectó el precipitado. El residuo se trituroó con diclorometano metanólico (CH_3OH al 10% en CH_2Cl_2 con NH_4OH al 0.1%) para liberar el producto desde su complejo de cobre y filtrarlo. El filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía

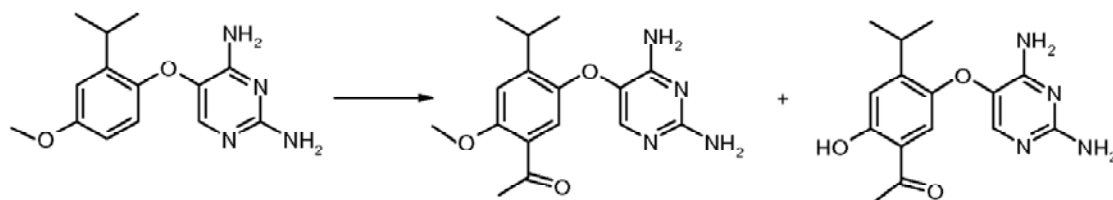
20

instantánea (CH₃OH al 3% en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0.1%) para proporcionar 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo como un sólido blanco (0.12 g, 44%): M+H 300.

5

Ejemplo 5

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



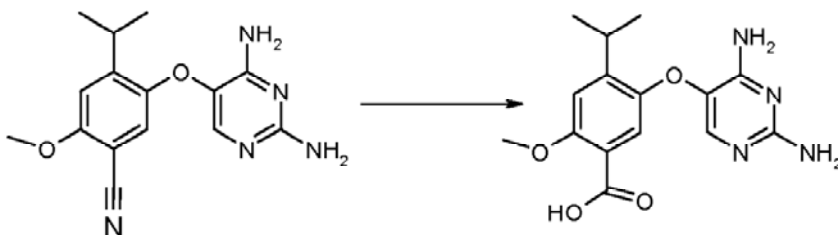
10 **[214]** Se agregó 5-(2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-
 pirimidin-2,4-diamina en dicloroetano anhidro (20 mL) ácido
 trifluoroacético (0.06 mL, 0.77 mmoles), cloruro de acetilo
 (0.31 mL, 4.37 mmoles), y tricloruro de aluminio (583 mg,
 4.37 mmoles). Después de agitar durante 22 horas a
 15 temperatura ambiente, se agregó agua (1.2 mL) a la reacción a
 0°C. La mezcla se agitó utilizando sulfato de sodio anhidro y
 se concentró *in vacuo*. Se agregó al residuo hidróxido de
 sodio acuoso (0.2 M, 10 mL) y la mezcla se calentó a 100°C
 durante 1 hora. Después de enfriar, la reacción se extrajo
 20 con diclorometano. La capa de diclorometano se secó
 utilizando sulfato de magnesio anhidro, se concentró y
 purificó con una cromatografía en columna de gel de sílice

eluyéndose con diclorometano/ metanol/ hidróxido de amonio 96/4/0.1 para producir 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona (72 mg, 31%) como un sólido blanquecino, MS (M+H) = 317. También se recuperó

5 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-hidroxi-4-isopropil-fenil]-etanona (43 mg, 20%) como un sólido amarillo pálido, MS (M+H) = 303.

Ejemplo 6

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



[215] A una suspensión de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (50 mg, 0.17 mmoles, del Ejemplo 15) en etanol (1 mL) se agregó hidróxido de sodio (174 mg, 4.34 mmoles, disuelto en 1 mL de agua).

15 Después del reflujo durante la noche, la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se agregó ácido clorhídrico acuoso (3 M) hasta que el pH de la reacción fue de 7. Se recolectó el precipitado como un sólido blanco, se lavó con pequeñas

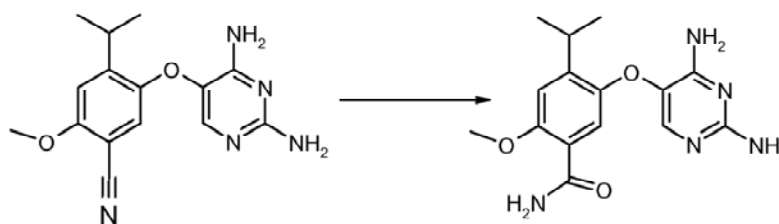
20 cantidades de agua y diclorometano, y se secó para producir

ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzoico: (51 mg, 96%, MS (M+H) = 319), el cual se convirtió a la sal de clorhidrato.

5

Ejemplo 7

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

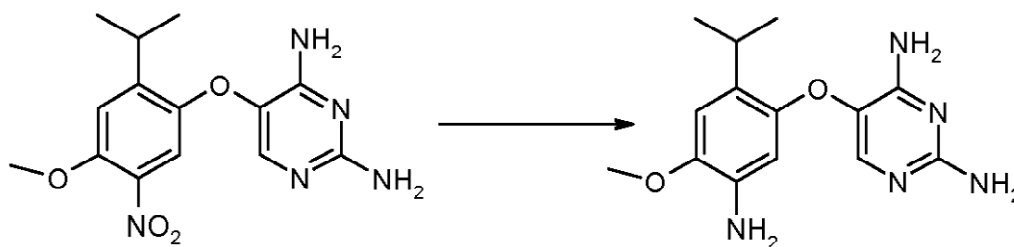


[216] Se agregó a 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzonitrilo (49 mg, 0.16 mmoles, del Ejemplo 15) suspendido en etanol (1 mL) hidróxido de sodio (64 mg, 1.60 mmoles, disuelto en 1 mL de agua). La reacción se calentó a 110°C durante 5 horas, se enfrió y se lavó con diclorometano (25 mL). La capa de diclorometano se concentró y purificó por placas de TLC preparativa (diclorometano/ metanol/ hidróxido de amonio 92/8/0.5) para producir 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida como un sólido blanco (9 mg, 17%, MS (M+H) = 318), la cual se convirtió en la sal de clorhidrato.

20

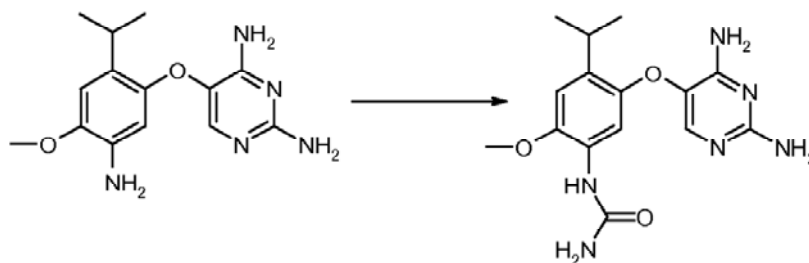
Ejemplo 8

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

fenil-ureaEtapa 1. 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

[217] Se agregó a 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (2.1 g, 6.58 mmoles) suspendida en etanol (150 mL) en una bomba de Parr, paladio en carbono al 10% (210 mg). Después de la hidrogenación en la bomba de Parr durante la noche a 35 psi, la reacción se filtró a través de celite. La almohadilla de celite se lavó con etanol y acetato de etilo y el filtrado se concentró. La purificación con una cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/ metanol/ hidróxido de amonio 92/8/0.1) proporcionó la 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina como un sólido naranja pálido (468 mg, 25%, (M+H)⁺ = 290), el cual se convirtió en la sal de clorhidrato.

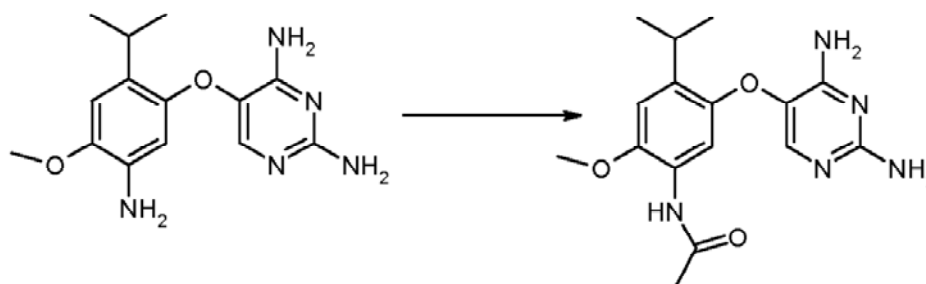
Etapa 2. [5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-urea



[218] Se agregó a 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (314 mg, 1.09 mmoles) suspendida en agua (3 mL) ácido acético (0.25 mL, 4.34 mmoles). Una vez que se disolvieron todos los sólidos, se
 5 agregó por goteo cianato de sodio (71 mg, 1.09 mmoles, disuelto en 1.5 mL de agua). Después de 30 minutos, la reacción se concentró y purificó con una cromatografía en columna de gel de sílice eluyéndose con diclorometano/metanol/ hidróxido de amonio 92/8/0.1 para
 10 producir la [5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-urea como un sólido blanquecino (244 mg, 68%, $M+H)^+ = 333$), el cual se convirtió a una sal de clorhidrato.

Ejemplo 9

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



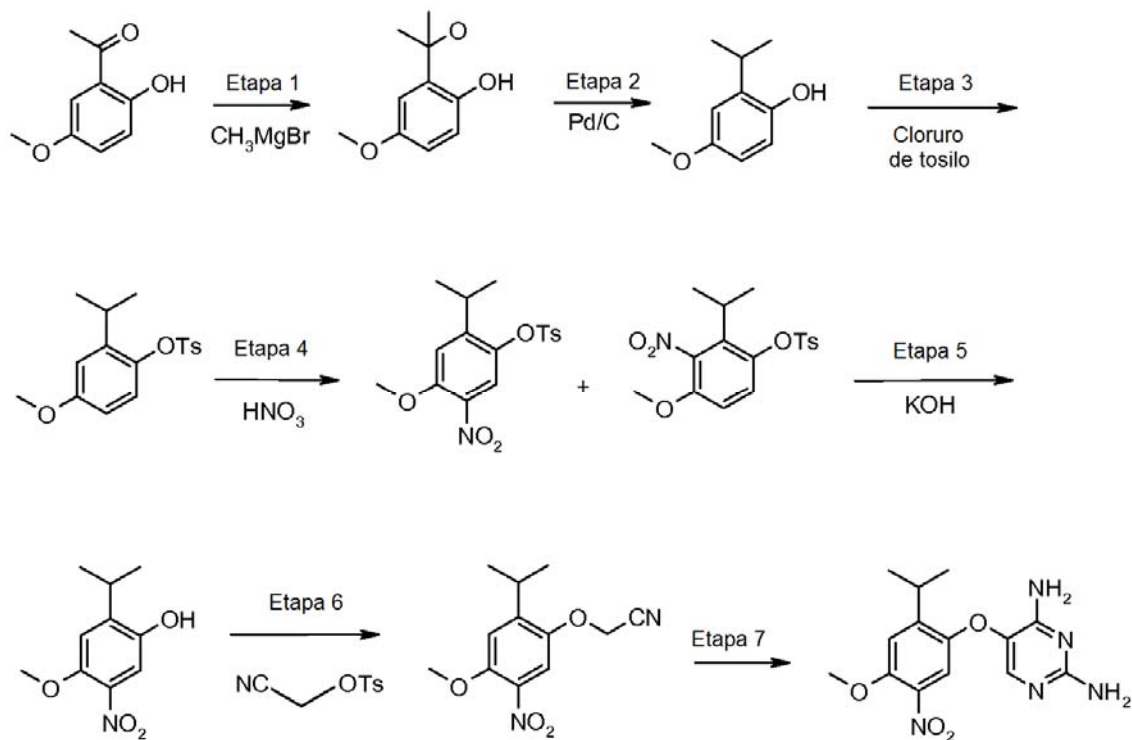
[219] Se agregó a 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (100 mg, 0.35 mmoles, del Ejemplo 17) disuelta en diclorometano anhidro (10 mL) piridina anhidra (0.03 mL, 0.38 mmoles). A esta mezcla de
 5 reacción a 0°C se agregó cloruro de acetilo (0.03 mL, 0.38 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se concentró y purificó con TLC preparativa (diclorometano/ metanol/ hidróxido de amonio 93/7/0.5) para producir un sólido blanquecino (74 mg de mezcla de productos
 10 bis- y tris-acetilados). A este solido se agregó hidróxido de sodio acuoso (0.2 M, 2 mL), y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora, se enfrió, y se lavó con diclorometano (10 mL). La capa de diclorometano se agitó utilizando sulfato de magnesio anhidro y se concentró *in vacuo* para producir la N-
 15 [5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-acetamida como un sólido blanco (53 mg, 46%, M+H)+ =332) la cual se convirtió a una sal de clorhidrato.

Ejemplo 10

20 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

[220] El procedimiento sintético utilizado en este Ejemplo se indica en el Esquema D

ESQUEMA D

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

[221] A una solución de bromuro de metilmagnesio (221 ml, 665 mmoles) en 800 ml de THF a 0°C se agregó 1-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-etanona (20.21 g, 302 mmoles) en porciones durante 30 minutos. A la mezcla se le permitió calentarse a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla se extinguió por la adición lenta de NH₄Cl al 10%, se acidificó cuidadosamente a un pH = 1 (adición lenta) con HCl concentrado y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron *in vacuo*

para proporcionar 2-(1-hidroxil-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (50.57 g, 100%) como un sólido pardo.

Etapla 2. 2-isopropil-4-metoxi-fenol

5 **[222]** A una solución de 2-(1-hidroxil-1-metil-etil)-4-metoxi-fenol (50.57 g, 278 mmoles) en 550 ml de AcOH se agregó Pd/C 10% (como una suspensión en 20 ml de H₂O). Se agregó en porciones formiato de amonio (87.52 g, 1388 mmoles). La mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora, se
10 enfrió y se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla de celite se lavó con acetato de etilo. El licor madre se mezcló con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y
15 concentraron *in vacuo* para proporcionar 2-isopropil-4-metoxi-fenol (44.74 g, 97%) como un aceite amarillo pálido.

Etapla 3. Éster 2-isopropil-4-metoxi-fenílico del ácido toluen-4-sulfónico

20 **[223]** A una solución de 2-isopropil-4-metoxi-fenol (56.91 g, 342 mmoles) trietilamina (57.3.0 ml, 411 mmoles) en 750 ml CH₂Cl₂ se enfrió a 0°C. Se agregó por goteo cloruro de p-toluensulfonilo (68.54 g, 360 mmoles) en 250 ml de CH₂Cl₂ a una tasa que mantuvo la temperatura interna < 10°C. A la
25 mezcla se le permitió calentarse a temperatura ambiente.

Después de 16 horas, se agregó H₂O y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar un sólido sin purificar. La
5 recristalización de hexanos proporcionó el éster 2-isopropil-4-metoxi-fenílico del ácido toluen-4-sulfónico (81.67 g, 74%) como agujas blancas.

10 Etapa 4. Ester 2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenílico del
ácido toluen-4-sulfónico

[224] A una solución de éster 2-isopropil-4-metoxi-fenílico del ácido toluen-4-sulfónico (19.00 g, 59 mmoles) en 118 mL AcOH se agregaron 236 ml de HNO₃ ahumado durante 20 minutos. Después de 16 horas, la solución se vertió en una
15 suspensión agitada rápidamente de 2 l de hielo/H₂O. Después de 15 minutos, el precipitado se filtró, se lavó con H₂O y se secó bajo vacío (50°C) para proporcionar el éster 2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenílico del ácido toluen-4-sulfónico (21.27 g, 98 %) y el éster 2-isopropil-4-metoxi-3-
20 nitro-fenílico del ácido toluen-4-sulfónico y como un sólido amarillo pálido (mezcla inseparable 7:1).

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

[225] Una solución de éster isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenílico del ácido toluen-4-sulfónico y éster 2-isopropil-
25

4-metoxi-3-nitro-fenílico (21.20 g, 58 mmoles) y 175 mL de KOH 2 M en 350 mL de EtOH se calentó a 100°C. Después de 45 minutos, la mezcla se enfrió, se evaporó y se tomó en 1 l de agua. La solución se acidificó a un pH = 1 con HCl 12 M y se
5 extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El aceite sin purificar se purificó mediante cromatografía instantánea (gradiente: hexano/acetato de etilo 95:5 a 4:1) para proporcionar 3-
10 amino-2-isopropil-5-nitro-fenol (10.03 g, 81%) como un sólido amarillo y 3-amino-2-isopropil-3-nitro-fenol (1.32 g, 11%) como un aceite amarillo.

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

15 **[226]** Una mezcla de 3-amino-2-isopropil-5-nitrofenol (9.94 g, 47 mmoles), K₂CO₃ (13.00 g, 94 mmoles) y éster cianometílico del ácido toluensulfónico (10.93 g, 52 mmoles) en 500 mL DMF se calentó a 50°C. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió, se vertió en 500 mL de H₂O y se extrajo con
20 tolueno/acetato de etilo (1:1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se filtraron y concentraron *in vacuo*. El sólido sin purificar se recrystalizó a partir de EtOH para proporcionar (2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-acetonitrilo (8.95 g, 76%) como un
25 sólido cristalino amarillo.

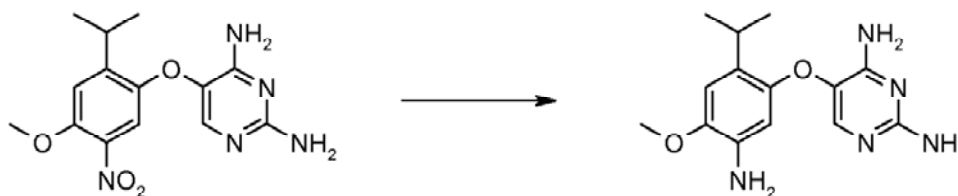
Etapa 7. 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-
2,4-diamina

[227] Una mezcla de (2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-
5 fenoxi)-acetonitrilo (8.785 g, 35.5 mmoles) y reactivo de
Bredereck (14.6 mL, 70.9 mmoles) se calentó a 100°C. Después
de 45 minutos, la mezcla se evaporó bajo presión reducida
(50°C, 50 mtorr) para proporcionar un sólido naranja. El
sólido se agregó a una solución de clorhidrato de anilina
10 (9.19 g, 70.9 mmoles) en 150 mL de EtOH. La mezcla se calentó
hasta reflujo. Después de 16 horas adicionales, se agregó una
mezcla de clorhidrato de anilina (4.596 g, 35.5 mmoles) que
continuó en reflujo durante 4 horas. La solución se concentró
in vacuo y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con acetato
15 de etilo, se lavó con H₂O, se lavó con salmuera, se secó
sobre Na₂SO₄, y se concentró *in vacuo* para proporcionar un
sólido amarillo-verde. Este producto sin purificar se agregó
a una mezcla de 200 mL de NMP y carbonato de guanidina (17.70
g, 98 mmoles) y se calentó a 130°C. Después de 5 horas, la
20 mezcla se enfrió, después se vertió sobre 2 l de una mezcla
de hielo/H₂O. El precipitado resultante se filtró, se lavó
con H₂O y se secó bajo vacío (50°C). El sólido sin purificar
se recrystalizó a partir de EtOH para proporcionar
5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina
25 (8.14 g, 63%, 3 etapas) como un sólido cristalino amarillo

(solvatado 1:1 con EtOH). $(M+H)^+ = 320$.

Ejemplo 11

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

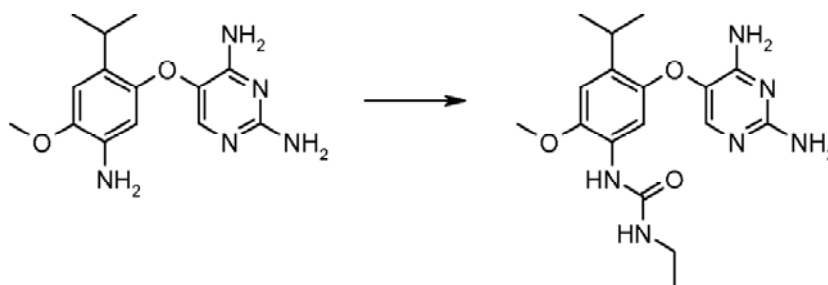


5

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

[228] A una solución de 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-nitro-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (2.953 g, 9.2 mmoles) en 250 mL EtOH y 25 AcOH se agregó Pd/C al 10%. La mezcla se colocó bajo 50 psi de H₂ mediante un hidrogenador de Parr. Después de 2.5 horas, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con acetato de etilo y la solución se concentró parcialmente *in vacuo*. El residuo se tomó en 500 mL de H₂O y se enfrió a 0°C. La solución se ajustó a un pH = 12 con NaOH al 50%, se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar 5-(5-amino-2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (2.156 g, 82%) como un sólido naranja oscuro.

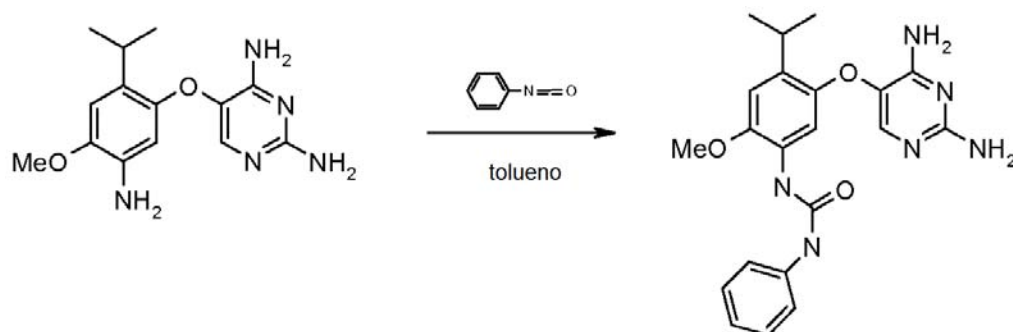
Etapa 2. 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-etil-urea



[229] Una solución de 5-(5-amino-2-Isopropil-4-metoxi-
 5 fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0.117 g, 0.4 mmoles) e
 isocianato de etilo (0.034 g, 0.5 mmoles) en 4 mL de tolueno
 se calentó a 100°C en un tubo sellado. Después de 5 horas, la
 solución se enfrió y se concentró *in vacuo* proporcionando un
 sólido café. La purificación mediante cromatografía
 10 instantánea (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) proporcionó la 1-[5-(2,4-
 diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-
 etil-urea (0.120 g, 83%) como un sólido blanco; (M+H) = 361.

Ejemplo 12

1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-



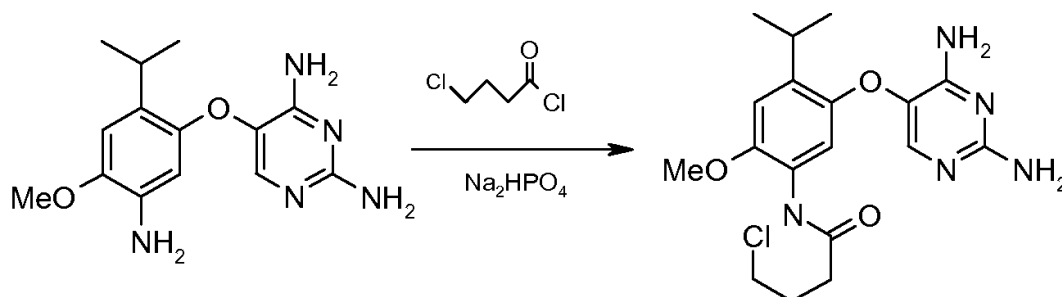
fenil-3-fenil-urea

[230] Se convirtió la 5-(5-amino-2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0.309 g, 1.1 mmoles) como se describe en el procedimiento anterior a 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-3-fenil-urea (0.122 g, 28%) como un sólido blanco; [MH]⁺ = 408.

[231] De forma similar, se preparó a partir de 5-(5-amino-2-Isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0.313 g, 1.1 mmoles) y 2,5-hexandiona (0.14 ml, 1.2 mmoles) fue 5-[5-(2,5-Dimetil-pirrol-1-il)-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina, (0.259 g, 64 %). (M+H) = 368.

Ejemplo 13

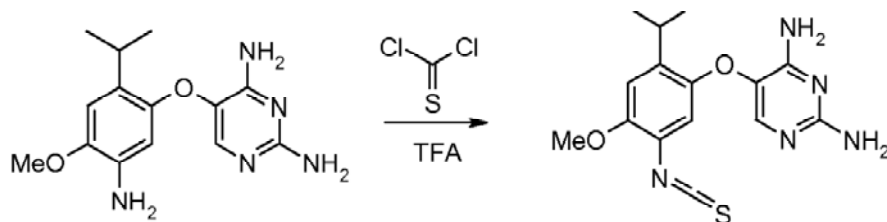
15 4-Cloro-N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-butiramida



[232] A una solución de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0.400 g, 1.4 mmoles) en 15 ml de CHCl_3 y Na_2HPO_4 (0.392 g, 2.8 mmoles) se agregó por goteo cloruro de 4-clorobutirilo (0.194 g, 1.4 mmoles). Después de 5 4.5 horas, se agregaron H_2O y CH_2Cl_2 y se permitió a la mezcla agitarse 15 minutos. La mezcla se neutralizó con Na_2CO_3 2 N y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar 4-cloro-N-[5-(2,4-10 diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-butiramida (0.495 g, 91%) como una espuma café; $[\text{MH}]^+ = 394$.

Ejemplo 14

15 5-(2-isopropil-5-isotiocianato-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina



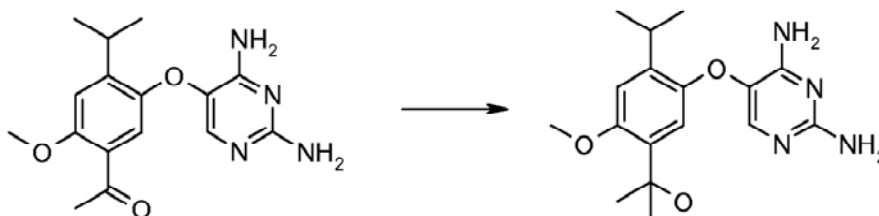
[233] A una solución de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0.100 g, 0.4 mmoles) en 1 ml de H_2O y TFA (0.040 g, 0.4 mmoles) se agregó tiofosgeno (0.040 g, 0.4 mmoles). Después de 1 hora, la mezcla se 20 neutralizó con NaOH 2 M y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron

sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar 5-(2-isopropil-5-isotiocianato-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0.042 g, 36%) como una espuma café $[\text{MH}]^+ = 334$.

5

Ejemplo 15

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



10 **[234]** A una solución de bromuro de metilmagnesio (83.4 mmoles, 27.8 ml, 3.0 M en Et₂O) en 83 mL de THF a 0°C se agregó en porciones 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona (2.523 g, 8.3 mmoles, del Ejemplo 16). Después de 16 horas, la mezcla se enfrió a 0°C y

15 se extinguió por la adición de NH_4Cl al 10%. Se agregó H_2O y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , se lavaron con salmuera, se secaron sobre NaHCO_3 , se filtraron y concentraron *in vacuo*. El sólido sin purificar se tomó en 31

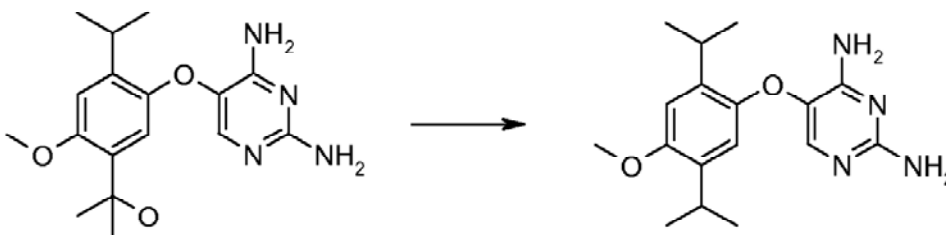
20 ml de DMF. Se agregaron K_2CO_3 (0.65 g, 4.7 mmoles) y yodometano (0.098 ml, 1.6 mmoles) y la mezcla se calentó a

50°C. Se agregaron porciones adicionales de yodometano (0.019 mL, 0.6 mmoles) durante 1, 2 y 3 horas. Después de 16 horas, la mezcla se enfrió y el NH₄Cl al 10% se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron *in vacuo* para proporcionar 2-[5-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-propan-2-ol (0.711 g, producción) como un sólido blanco. [MH]⁺= 333.

10

Ejemplo 16

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



[235] A una solución de 2-[5-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-propan-2-ol (0.350 g, 1.1 mmoles) en 10 ml de CH₂Cl₂ se agregó ácido trifluoroacético (4.0 ml, 52.6 mmoles) y trietilsilano (1.7 ml, 10.5 mmoles). Después de 30 minutos, se agregó NaHCO₃ saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron *in vacuo*

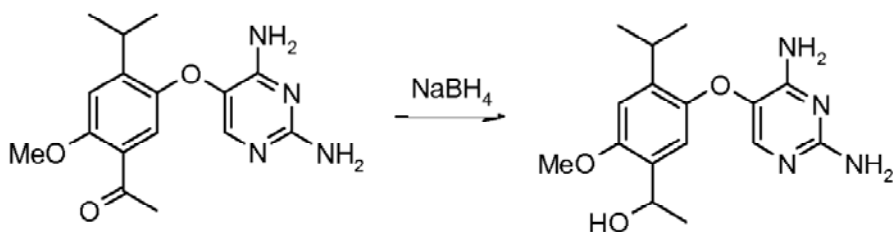
20

para proporcionar un aceite sin purificar. La purificación mediante cromatografía instantánea ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 96:4) proporcionó la 5-(2,5-diisopropil-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0.225 g, 68%) como un sólido blanco. $[\text{MH}]^+ = 317$.

5

Ejemplo 17

10 1[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-
fenil]-etanol



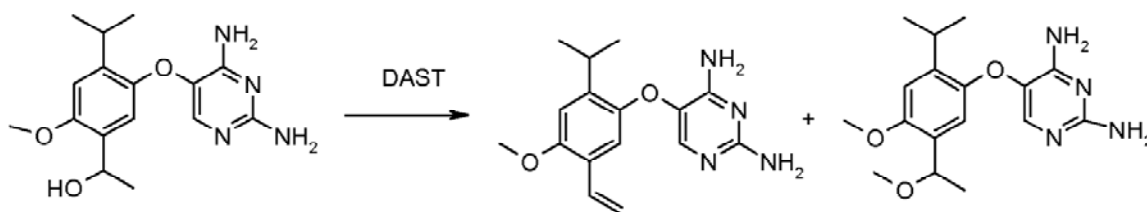
[236] A una solución de 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanona (2.500 g, 8.3 mmoles) en 100 ml de MeOH se agregó lentamente NaBH_4 (1.566 g, 41.4 mmoles) a 0°C . A la solución se le permitió calentarse a temperatura ambiente. Después de 20 horas, se agregó NH_4Cl saturado, la mezcla se concentró *in vacuo* y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación mediante una cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1)

proporcionó el 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanol (1.613 g, 60%) como una espuma blanca; $[MH]^+ = 301$.

5

Ejemplo 18

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



pirimidin-2,4-diamina

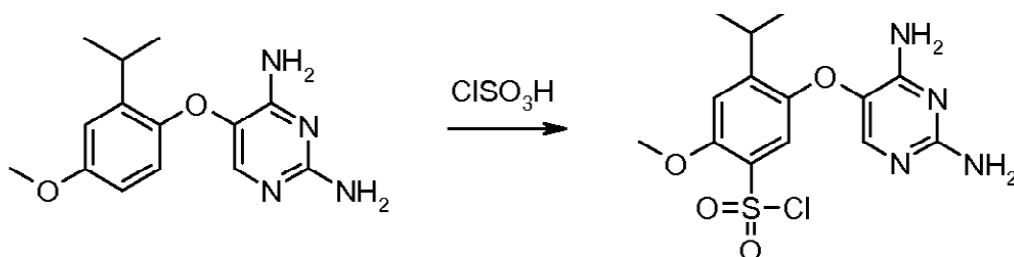
[237] A una solución de 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-

10 iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-fenil]-etanol (1.613 g, 5.3 mmoles) en 30 ml de CH_2Cl_2 a $-78^\circ C$ se agregó DAST (0.935 g, 5.8 mmoles). Después de agitar 1.5 horas, se agregó $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo por CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con
 15 Na_2SO_4 , se filtraron y concentraron *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH$ 95:5) proporcionó la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-vinil-fenoxi)-
 pirimidin-2,4- diamina (0.044 g, 3%) como una espuma ($[MH]^+ = 301$) y la 5-[2-isopropil-4-metoxi-5-(1-metoxi-etil)-
 20 fenoxi]-pirimidin-2,4-diamina (0.075 g, 4%) como espuma. $[MH]^+ = 303$.

Ejemplo 19

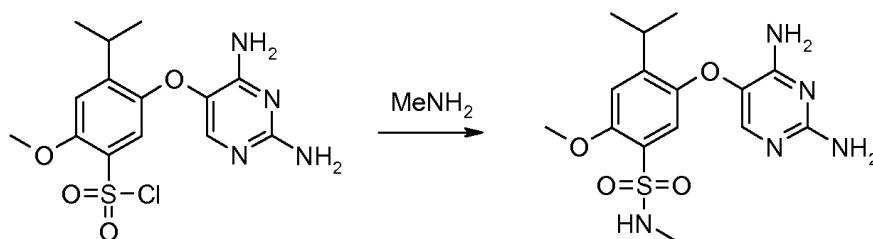
5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N-
metil-bencenometilsulfonamida

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



[238] A una mezcla de pirimidina (0.400 g, 1.5 mmoles) en 2 ml de ácido clorosulfónico se le permitió agitarse 20 minutos. La mezcla se vertió sobre hielo. El precipitado se
 10 filtró, se lavó con H_2O fría y se secó bajo vacío para proporcionar el cloruro de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencensulfonilo (0.515 g, 95%) como un sólido blanco; $[\text{MH}]^+ = 373$.

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



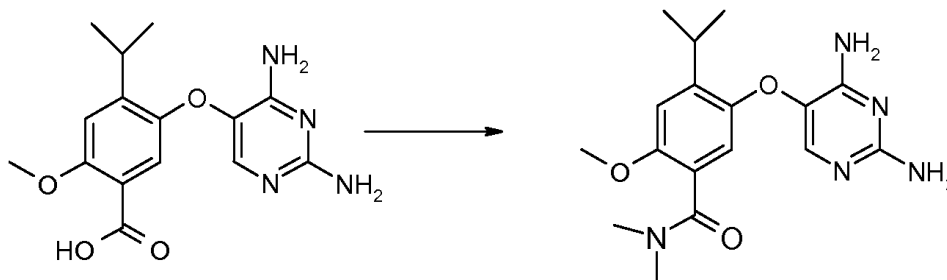
[239] A 10 ml de metilamina a -78°C en un tubo con tapa

atornillable se agregó cloruro de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencensulfonilo (0.300 g, 0.8 mmoles). A la mezcla se le permitió calentarse a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la mezcla se evaporó, se lavó
 5 con H₂O, y se secó bajo vacío para proporcionar la 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-idopropil-2-metoxi-N-metil-bencenometilsulfonamida (0.170 g, 57%) como un sólido blanco; pf (sal de HCl) = 252.3–252.9°C; [MH]⁺ = 367.

[240] Preparado de forma similar se remplazó metilamina
 10 con etilamina, fue 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-N-etil-4-isopropil-2-metoxi-bencenosulsonamida (0.186 g, 61%) como un sólido blanco; pf (sal de HCl)= 260–265°C; [MH]⁺ = 382.

Ejemplo 20

15 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-N,N-
dimetil-benzamida



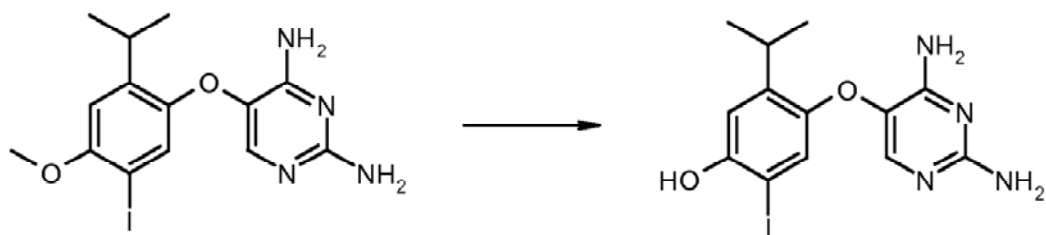
[241] A una suspensión de ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzoico (180 mg, 0.57 mmoles, del Ejemplo 17) en diclorometano anhidro (5.6 mL) se agregó
 20 ácido trifluoroacético (0.08 mL, 1.14 mmoles) y después

cloruro de tionilo (0.36 mL, 5.65 mmoles). Después de 1 hora, la reacción se concentró. AL residuo se agregó diclorometano anhidro (4.5 mL) y dimetilamina (2.84 mL de una solución 2 M en tetrahidrofurano, 5.65 mmoles). Después de 2 horas, 5 agitación a temperatura ambiente, la reacción se filtró y concentró. La purificación mediante una cromatografía en columna de gel de sílice eluyéndose con diclorometano/metanol/ hidróxido de amonio 95/5/0.1 a 93/7/0.1 produjo la 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)- 10 4-isopropil-2-metoxi-N,N-dimetil-benzamida (40 mg, 20%) como un sólido amarillo pálido, MS (M+H) = 346.

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

Ejemplo 21

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



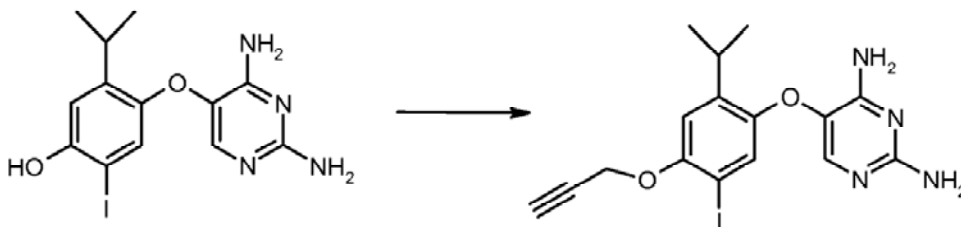
[243] A una suspensión fría de 1 (0.21g, 0.52 mmoles) en 20 diclorometano (15 ml) a 0°C se agregó BBr₃ (0.26 g, 1.05

mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se extinguió con agua y se basificó con NaHCO_3 saturada. El sólido insoluble se recolectó por filtración. El filtrado se lavó con agua, se
 5 secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo combinado se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (metanol en diclorometano de 3 a 5% con NH_4OH al 0.1%) proporcionó el producto deseado (0.174g, 86%), (M+H) = 387.

10

Ejemplo 22

5-(5-yodo-2-isopropil-4-prop-2-yliloxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-
diamina

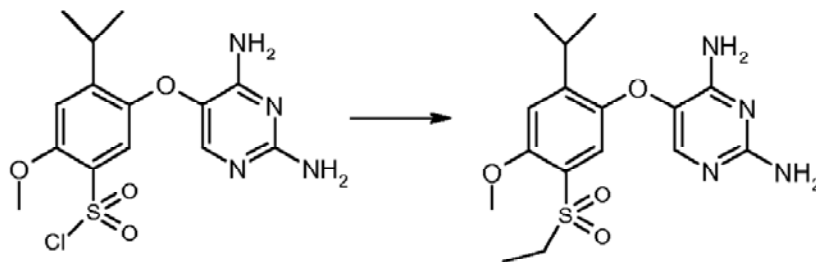


15 **[244]** Al 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol (200 mg, 0.43 mmoles) disuelto en N,N-dimetilformamida anhidra (2 mL) se agregó carbonato de potasio anhidro (414 mg, 3.00 mmoles) y cloruro de propargilo (0.03 mL, 0.43 mmoles). Después de agitar a temperatura
 20 ambiente durante la noche, la reacción se extrajo con diclorometano, agua y salmuera. La capa de diclorometano se

agitó utilizado sulfato de magnesio anhidro, se concentró y purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol/ hidróxido de amonio 95/5/0.1) para producir la 5-(5-yodo-2-isopropil-4-prop-2-iniloxi-
 5 fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina como un sólido blanco (131 mg, 71%), MS (M+H) = 425.

Ejemplo 23

5-(5-etanosulfonil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-



2,4-diamina

10

[245] A una solución de sulfito de sodio (541 mg, 4.29 mmoles) en agua (20 mL) se agregó cloruro de 5-(2,4-diaminopirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-bencensulfonilo (400
 15 mg, 1.07 mmoles) y la reacción se calentó a 80°C durante 1 hora. Se agregaron bicarbonato de sodio (361 mg, 4.29 mmoles - disuelto en 5 mL de agua), dioxano (20 mL), y yoduro de etilo (0.10 mL, 1.29 mmoles) y la reacción se calentó a 80°C durante 2 horas. La reacción se concentró, se extrajo con
 20 diclorometano (150 mL) y agua (20 mL). La capa de

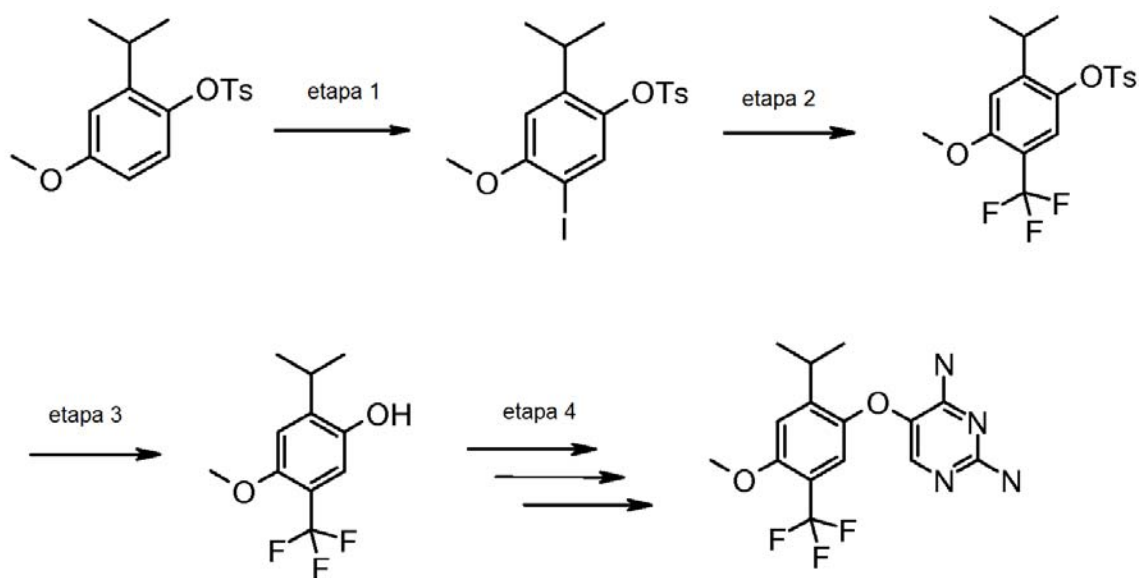
diclorometano se agitó utilizando sulfato de sodio anhidro, se concentró y purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/ metanol/ hidróxido de amonio 95/ 5/ 0.1) para producir la 5-(5-etanosulfonil-2-isopropil-4-metoxi-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (77 mg, 20%) como un sólido blanco, MS (M+H) = 367.

Ejemplo 24

5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

10

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



15

ESQUEMA E

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

5 **[247]** A una solución de 2-isopropil-4-metoxi-1-(tolueno-
4-sulfonil)-benceno (10 g, 31.25 mmoles) en HOAc (10 ml) se
agregó una solución de ICl (9.6 g, 59.26 mmoles) en HOAc (10
ml) y H₂O (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 16 horas y se basificó por una
10 solución de NaHCO₃ saturada. La solución acuosa se extrajo en
EtOAc, la cual se lavó con agua, salmuera, se secó sobre
Na₂SO₄, se filtró y concentró *in vacuo* para proporcionar
1-yodo-4-isopropil-2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-benceno
(12.35g, 89%).

15

Etapa 2. 1-isopropil-5-metoxi-2-(tolueno-4-sulfonil)-4-
trifluorometil-benceno

[248] A una mezcla caliente de 1-yodo-4-isopropil-
20 2-metoxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-benceno (0.5 g, 1.12 mmoles),
CuI, KF en DMF anhidro (10 ml) a una temperatura del baño de
aceite de 120°C, se agregó en porciones yoduro de
trifluorometilo (0.64 g, 4.48 mmoles) durante 30 minutos. La
mezcla de reacción se calentó durante 4 horas y se vertió en
25 H₂O (100 ml). El sólido insoluble, que se recolectó por

filtración, se trituro con cloruro de metileno, se filtró y concentró para proporcionar el 1-isopropil-5-metoxi-2-(tolueno-4-sulfonil)-4-trifluorometil-benceno (0.45 g, 100%) como un sólido.

5

Etapas 3. 2-isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenol

[249] Una solución de 1-isopropil-5-metoxi-2-(tolueno-4-sulfonil)-4-trifluorometil-benceno (0.40 g, 1.03 mmoles) y NaOH (0.5 g, 12.5 mmoles) en MeOH (5 ml) y H₂O (5 ml) se calentó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción enfriada se acidificó con HCl 3 N y se extrajo en cloruro de metileno. Los extractos combinados se agitaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proporcionar el 2-isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenol (0.194 g, 81%) deseado como un aceite.

15

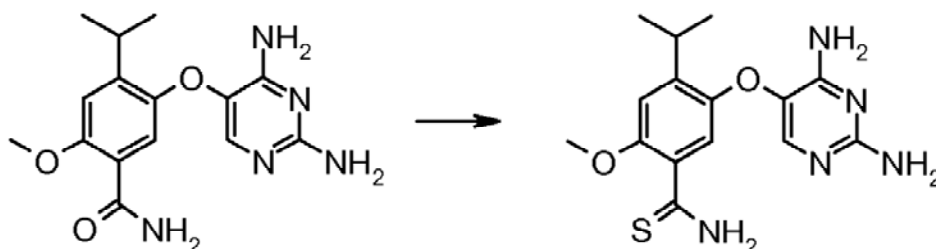
Etapas 4. 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil)fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

[250] Después del procedimiento del Ejemplo 2, las etapas 5-7, el 2-isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenol se convirtió a la 5-(2-isopropil-4-metoxi-5-trifluorometil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) =343.

20

Ejemplo 25

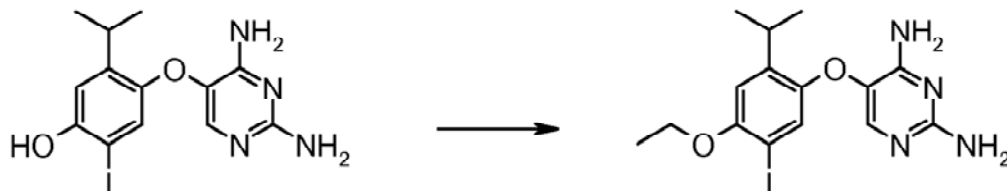
25 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-

tiobenzamida

[251] Una mezcla de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-benzamida (0.25 g, 0.79 mmoles, preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 52) y el reactivo de Lawesson (0.96 g, 2.37 mmoles) en THF anhidro (20 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró *in vacuo*. La cromatografía instantánea en sílice (CH₃OH al 5% en cloruro de metileno con NH₄OH al 1%) proporcionó la 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-iloxi)-4-isopropil-2-metoxi-tiobenzamida (0.201 g, 76%) como un sólido amarillo.

Ejemplo 265-(4-etoxi-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina

15



[252] A una solución de 4-(2,4-diamino-pirimidin-

5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol (0.2 g, 0.52 mmoles) en DMF anhidro (2 ml) se agregó en porciones EtBr (57 mg, 0.52 mmoles). La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc y H₂O. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y
 5 concentró. La cromatografía instantánea en sílice (MeOH al 3% en cloruro de metileno con NH₄OH al 1%) proporcionó la 5-(4-etoxi-5-yodo-2-isopropil-fenoxi)-pirimidin-2,4-diamina (0.17 g, 28%) como un sólido amarillo. (M+H) = 415.

10

Ejemplo 27

Fórmulaciones

[253] Las preparaciones farmacéuticas para su suministro por diversas vías se formularon como se muestra en las siguientes Tablas. "Ingrediente activo" o "Compuesto activo"
 15 como se utiliza en las Tablas significa uno o más de los Compuestos de la Fórmula (I).

Composición para su Administración Oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	20.0%
lactosa	79.5%
Estearato de magnesio	0.5%

[254] Los ingredientes se mezclaron y distribuyeron en cápsulas que contuvieron alrededor de 100 mg cada una; una
 20 cápsula puede aproximarse a una dosificación diaria total.

Composición para su Administración Oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	20.0%
Estearato de magnesio	0.5%
Croscarmelosa sódica	2.0%
Lactosa	76.5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1.0%

[255] Los ingredientes se combinaron y granularon utilizando un solvente tal como metanol. La formulación entonces se secó y se formó en tabletas (que contuvieron alrededor de 20 mg del compuesto activo) con una máquina para 5 tabletas apropiada.

Composición para su Administración Oral

Ingrediente	<u>Cantidad</u>
Compuesto activo	1.0 g
Ácido fumárico	0.5 g
Cloruro de sodio	2.0 g
Metilparabeno	0.15 g
Propilparabeno	0.05 g
azúcar granulada	25.5 g
sorbitol (solución al 70%)	12.85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1.0 g
saborizante	0.035 ml
Colorantes	0.5 mg
Agua destilada	cantidad suficiente a 100 ml

[256] Los ingredientes se mezclaron para formar una suspensión para su administración oral.

Fórmula Tópica

Ingredientes	Gramos
Compuesto activo	0.2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metilparabeno	0.15
Propilparabeno	0.05
BHA (hidroxianisol butilado)	0.01
Agua	cantidad suficiente a 100

[257] Todos los ingredientes, excepto agua, se combinaron y calentaron a alrededor de 60°C con agitación. Entonces se agregó una cantidad suficiente de agua en alrededor de 60°C con agitación vigorosa para emulsionar los ingredientes, y después se agregó una cantidad suficiente de agua en alrededor de 100 g.

10

Fórmulas de Aspersión Nasal

[258] Diversas suspensiones acuosas que contuvieron de alrededor de 0.025-0.5 por ciento del compuesto activo se prepararon como fórmulas de aspersión nasal. Las fórmulas contienen opcionalmente ingredientes inactivos

15

tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa, y similares. Puede agregarse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de aspersión nasal pueden suministrarse
 5 mediante una bomba de medición para atomización nasal que típicamente suministra alrededor de 50-100 microlitros de formulación por accionamiento. Un programa de dosificación típica es de 2-4 aspersiones cada 4-12 horas.

10

Tabletas del Compuesto 16

[259] El Compuesto 16 se suministra formulado en una tableta de forma oval recubierta con película amarilla que contiene 10, 20, 30, 50, 100 o 300 mg del Compuesto 16. Las tabletas se formularon con lactosa monohidratada,
 15 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC o Hipromelosa), croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina (Avicel PH 102), y estearato de magnesio de grado compendial USP/NF como se describe en la Tabla 2. Las tabletas se recubrieron de película con amarillo Opadry (Colorcon, Inc.) y se empacaron
 20 en frascos de PEHD con tapas resistentes a niños y sellos de inducción.

Tabla 2 Compuesto 16: Composición Cuantitativa de Tableta (de 300 mg y Placebo)

Componente	Grado	Función	Cantidad	Cantidad
------------	-------	---------	----------	----------

			para tableta de 300 mg (mg)	para tableta placebo (mg)
Intragranular				
Compuesto 16 (molido)	Intern o	Activo	300.0	0
Lactosa monohidratada	USP/NF	Diluyente	187.8	487.8
Croscarmelosa sódica	USP/NF	Desintegran te	18.0	18.0
Hidroxipropilmetilcelul osa	USP/NF	Aglutinante	18.0	18.0
Extragranular				
Croscarmelosa sódica	USP/NF	Desintegran te	12.0	12.0
Celulosa microcristalina	USP/NF	Diluyente	60.0	60.0
Estearato de magnesio	USP/NF	Lubricante	4.2	4.2
Núcleo de tableta			600	600
Recubierta de película				
Amarillo Opadry 03K12429	*	cubierta de película	18.0	18.0
Agua estéril para irrigación	USP/NF	Solución granulante	cuanto sea	cuanto sea

			necesari o	necesari o
Peso total de la tableta recubierta de película			618	618

*: El Amarillo Opadry se compone de los siguientes excipientes USP/NF: hipromelosa, dióxido de titanio, talco, triacetina y óxido de hierro amarillo.

Ejemplo 28

5 Ensayo FLIPR (Lector de Placas por Formación de Imágenes Fluorométricas) de P2X3/P2X2/3

[260] Se transfectaron células CHO-K1 con subunidades del receptor de P2X3 clonado de rata o P2X2/3 de humano y se pasaron a matraces. A las 18-24 horas antes del experimento

10 con FLIPR, las células se liberaron de sus matraces, se centrifugaron y resuspendieron en un medio nutriente a 2.5×10^5 células/ml. Las células se llevaron a alícuotas en placas de 96 pozos de paredes negras a una densidad de 50,000 células/pozo y se incubaron durante la noche en CO₂ al 5% a

15 37°C. El día del experimento, las células se lavaron en regulador FLIPR (solución salina balanceada de Hank libre de calcio y magnesio, HEPES 10 mM, CaCl₂ 2 mM, probenecid 2.5 mM; FB). Cada pozo recibió 100 µl de FB y 100 µl del tinte fluorescente Fluo-3 AM [concentración final de 2 µM]. Después

20 de 1 hora, la incubación con carga de tinte a 37°C, las

células se lavaron 4 veces con FB, y un final de 75 μ l/pozo de FB se dejó en cada pozo.

[261] Los compuestos de prueba (disueltos en DMSO a 10 mM y diluidos en serie con FB) o el vehículo se agregaron en cada pozo (25 μ l de una solución 4X) y se les permitió equilibrarse durante 20 minutos a temperatura ambiente. Las placas entonces se colocaron en el FLIPR y se obtuvo una medición de fluorescencia de referencia (excitación a 488 nm y emisión a 510-570 nm) durante 10 segundos antes de 100 μ l/pozo del agonista o adición del vehículo. El agonista fue una solución 2X de α,β -meATP que produjo una concentración final de 1 μ M (P2X3) o 5 μ M (P2X2/3). La fluorescencia se midió durante 2 minutos adicionales a intervalos de 1 segundo después de la adición del agonista. Una adición final de 15 ionomicina (concentración final de 5 μ M) se hizo en cada pozo de la placa de prueba FLIPR para establecer la viabilidad celular y fluorescencia máxima de calcio citosólico enlazado al tinte. Se midió la fluorescencia pico en respuesta a la adición de α,β -meATP (en ausencia y presencia de los 20 compuestos de prueba) y se generaron las curvas de inhibición utilizando una regresión no lineal. Se utilizó como un control positivo PPADS, un antagonista de P2X estándar.

[262] Al utilizar el procedimiento anterior, los compuestos de la invención mostraron actividad para el 25 receptor de P2X3. Por ejemplo, el compuesto de 4-(2,4-

diamino-pirimidin-5-iloxi)-2-yodo-5-isopropil-fenol, mostró una pIC_{50} de aproximadamente 8.3 utilizando el análisis anterior.

5

Ejemplo 29

Ensayo In vivo para Sensibilización a la Tos

[263] Se estudiaron cobayos Hartley en un protocolo tusivo estándar. Brevemente, los cobayos (N=4- 8/grupo) se trataron con inhalación de ácido cítrico nebulizado después de la sensibilización previa con histamina inhalada o alfa, beta-metileno ATP, y se monitorearon para el desarrollo de observaciones de tos, como se observó por un investigador experimentado. Los animales recibieron un vehículo (p.o. o por inhalación nebulizada) o un compuesto de la invención (de 1 a 100 mg/kg p.o., o a concentraciones de nebulización incrementadas), 30-60 minutos antes de la exposición a la inhalación de histamina o alfa, beta-metileno ATP, seguida por una solución de ácido cítrico.

[264] Después se monitoreó la sensibilidad a la tos al contar la frecuencia después de la provocación a la exposición, a modo que la magnitud por la cual el compuesto de la invención inhibe la frecuencia de respuesta tusiva pudiera calcularse.

25

Ejemplo 30

Inhibición de los canales de P2X3 puenteados por ATP por el
Compuesto 16: un mecanismo anti-tusivo efectivo en la tos
crónica

[265] La evidencia sugiere que los receptores de P2X3 se
5 expresan por los fragmentos vagales en las vías aéreas y
contribuyen a la hiperexcitabilidad de las neuronas sensoras.
De este modo, la invención exploró el papel de los receptores
de P2X3 en la sensibilización de las rutas vagales que median
el reflejo de la tos que lleva a la tos crónica (CC). Se
10 realizó un estudio para investigar la eficacia de la
administración oral del Compuesto 16 al reducir la tos
durante el día en tos idiopática/crónica resistente al
tratamiento.

[266] En este estudio, en una prueba cruzada controlada
15 con placebo aleatorizadas de doble blindaje, se aleatorizaron
24 sujetos (19 mujeres, edad media de 55 años) en un estudio
cruzado de 2 períodos controlado con placebo de doble
blindaje del Compuesto 16, 600 mg bd. La tos se evaluó
utilizando un Sistema de monitoreo ambulatorio de sonidos en
20 el valor de referencia y durante 2 semanas de tratamiento; el
criterio de valoración primario, frecuencia de tos objetivo
durante el día (tosidas/hr) (VitaloJAK™); criterios de
valoración secundarios, severidad de la tos y escalas
análogas visuales (VAS) de la necesidad de toser (UTC), las
25 calificaciones globales de cambio y cuestionario de la

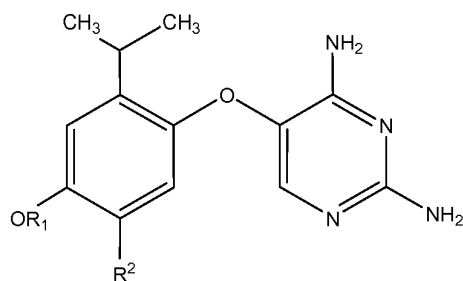
calidad de vida con tos (CQLQ).

[267] El Compuesto 16 redujo de forma marcada la tos (diferencia media contra placebo): tosidas durante el día/hr -75% (IC al 95% de -50 a -88), $p < 0.001$ (Figura 1); VAS de
5 severidad de la tos -26 mm (de -10 a -42), $p = 0.003$; VAS de UTC -21 mm (de -2 a -41), $p = 0.035$; y CQLQ -9 (de -2 a -17), $p = 0.018$. 13/24 pacientes con el Compuesto 16 calificaron con una tos mejorada comparados con 2/22 tratados con placebo. Por lo tanto, el Compuesto 16 demostró efectos anti-tusivos
10 sustanciales en relación con el placebo. De hecho, el tratamiento con el Compuesto 16 produjo sorpresivamente una reducción de 75% en los conteos objetivo de tos durante el día, en pacientes con tos crónica refractaria.

[268] Aunque la presente invención se ha descrito con
15 referencia a las modalidades específicas de la misma, deberá entenderse por aquellos con experiencia en la técnica que pueden hacerse diversos cambios y pueden sustituirse por equivalentes sin apartarse del espíritu y alcance reales de la invención. Además, pueden hacerse muchas modificaciones
20 para adaptar una situación, material, composición de material, proceso, etapa o etapas de proceso particular al espíritu y alcance objetivos de la presente invención. Todas de tales modificaciones pretenden encontrarse dentro del alcance de las reivindicaciones anexas a la misma.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una tos crónica en un paciente en necesidad del mismo, el método caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de un
5 compuesto de la Fórmula (I):



(I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos

en donde:

R¹ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente
10 sustituido;

R² es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxil; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo;
15 arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la tos crónica es una tos idiopática o resistente al tratamiento.

3. El método de conformidad con la reivindicación
20 1, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I) se

administra en alrededor de 600 mg dos veces al día.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I) se administra durante alrededor de 2 semanas.

5 5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I) se administra en alrededor de 600 mg dos veces al día durante alrededor de dos semanas.

6. El método de conformidad con la reivindicación 10 1, caracterizado porque la tos crónica es una tos crónica refractaria.

7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la tos crónica se reduce por alrededor de 75%.

15 8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque la tos es una tos durante el día.

9. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^1 es hidrógeno o metilo.

10. El método de conformidad con la reivindicación 20 1, caracterizado porque R^2 es haloalquilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquilcarbonilo o carboxialquilo.

11. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde R^2 es haloalquilo, caracterizado porque además el alquilo es metilo.

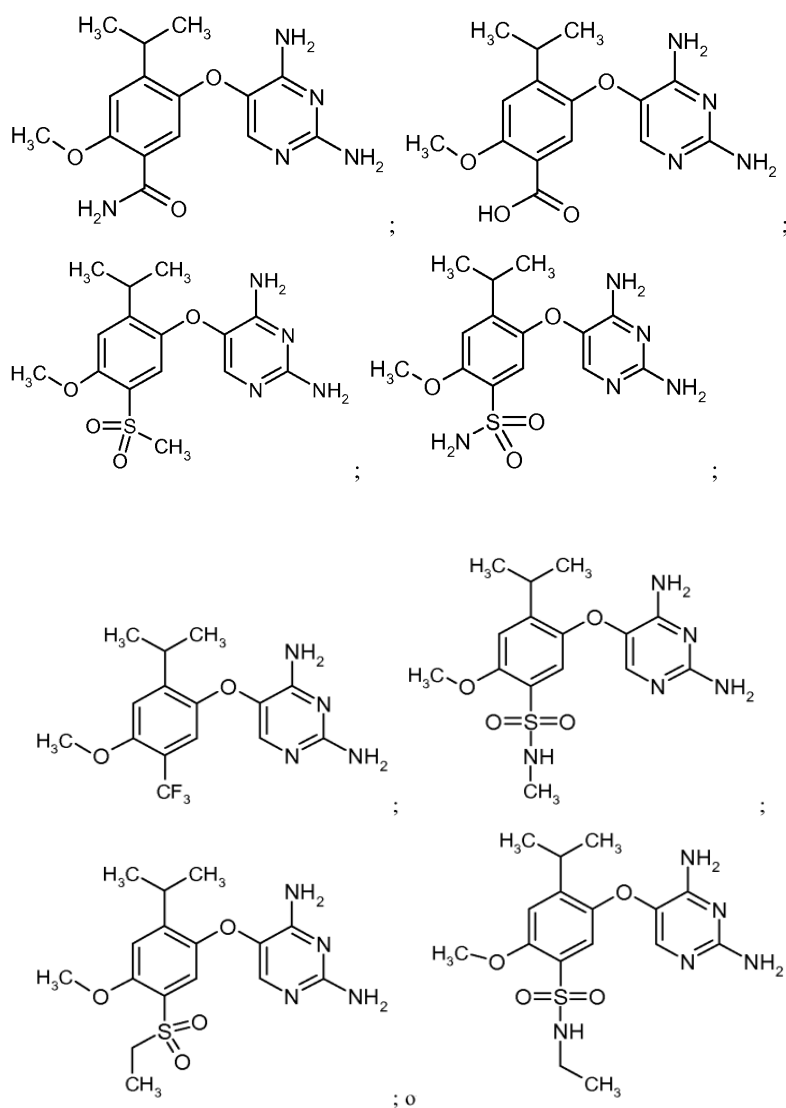
25 12. El método de conformidad con la reivindicación

1, caracterizado porque R^2 es aminosulfonilo.

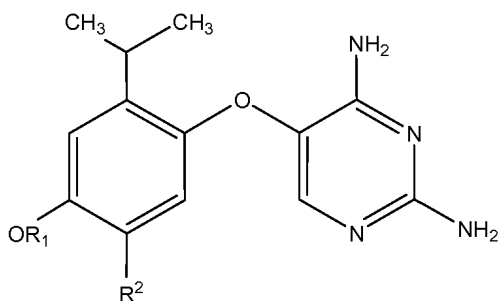
13. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 es carboxialquilo.

14. El método de conformidad con la reivindicación 5 1, caracterizado porque R^2 es alquilcarbonilo.

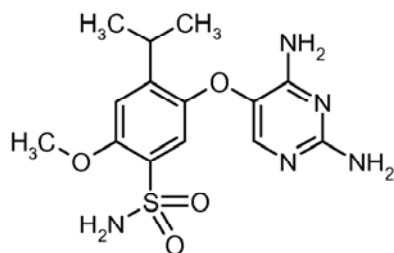
15. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque el compuesto se selecciona de:



16. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque el compuesto es



17. Un método para tratar tos aguda, subaguda o crónica, subyacente a la hipersensibilidad neuronal, el
5 método caracterizado porque comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I):



(Fórmula (I)) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

10 R¹ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente substituido; y

R² es: alquilo; alquenilo; alquinilo; amino; aminosulfonilo; halo; amido; haloalquilo; alcoxi; hidroxil; haloalcoxi; nitro; hidroxialquilo; alcoxialquilo; 15 hidroxialcoxi; alquinilalcoxi; alquilsulfonilo;

arilsulfonilo; carboxialquilo; ciano o alquilcarbonilo.
o alquilcarbonilo.

(10) International Publication Number
WO 2015/027212 A1(43) International Publication Date
26 February 2015 (26.02.2015)

(51) International Patent Classification:

A61K 31/505 (2006.01) *C07D 239/28* (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2014/052389

(22) International Filing Date:

22 August 2014 (22.08.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/869,174 23 August 2013 (23.08.2013) US

(71) Applicant: **AFFERENT PHARMACEUTICALS INC.**
[US/US]; 2755 Campus Drive, Suite 100, San Mateo, California 94403 (US).(72) Inventors: **FORD, Anthony P.**; 3087 Ross Road, Palo Alto, California 94303 (US). **MCCARTHY, Bruce G.**; 251 Bonview Street, San Francisco, California 94110 (US).(74) Agents: **ERLACHER, Heidi A.** et al.; Cooley LLP, 1299 Pennsylvania Avenue, N.W., Suite 700, Washington, District of Columbia 20004 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

[Continued on next page]

(54) Title: DIAMINOPYRIMIDINE P2X3 AND P2X 2/3 RECEPTOR MODULATORS FOR TREATMENT OF ACUTE, SUB-ACUTE OR CHRONIC COUGH

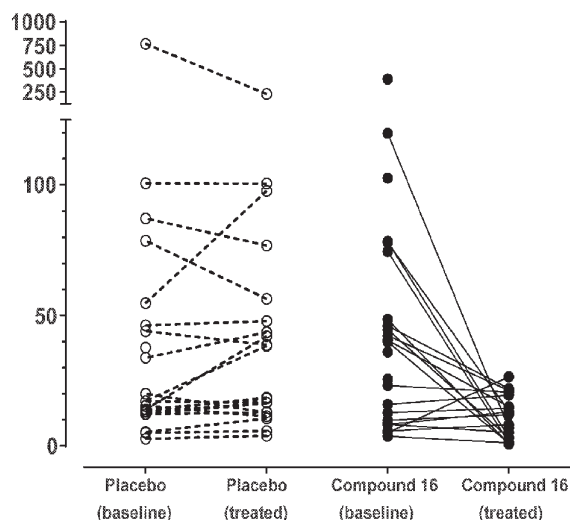


FIGURE 1

(57) Abstract: This invention pertains to diaminopyrimidine compounds having activity as antagonists of P2X purinergic receptors, and to methods for treatment of diseases associated with P2X receptors comprising administering an effective amount of a diaminopyrimidine compound. More particularly, methods are provided for using P2X3 and/or P2X2/3 antagonists in the treatment of cough, chronic cough and urge to cough in respiratory conditions and disorders.

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención pertenece a compuestos de diaminopirimidina que tienen actividad como antagonistas de receptores purinérgicos de P2X, y a métodos para el
5 tratamiento de enfermedades asociadas con receptores de P2X que comprenden administrar una cantidad efectiva de un compuesto de diaminopirimidina. Más particularmente, los métodos se proporcionan para utilizar antagonistas de P2X3 y/o P2X2/3 en el tratamiento de la tos, tos crónica, una
10 necesidad para toser durante padecimientos y trastornos respiratorios.

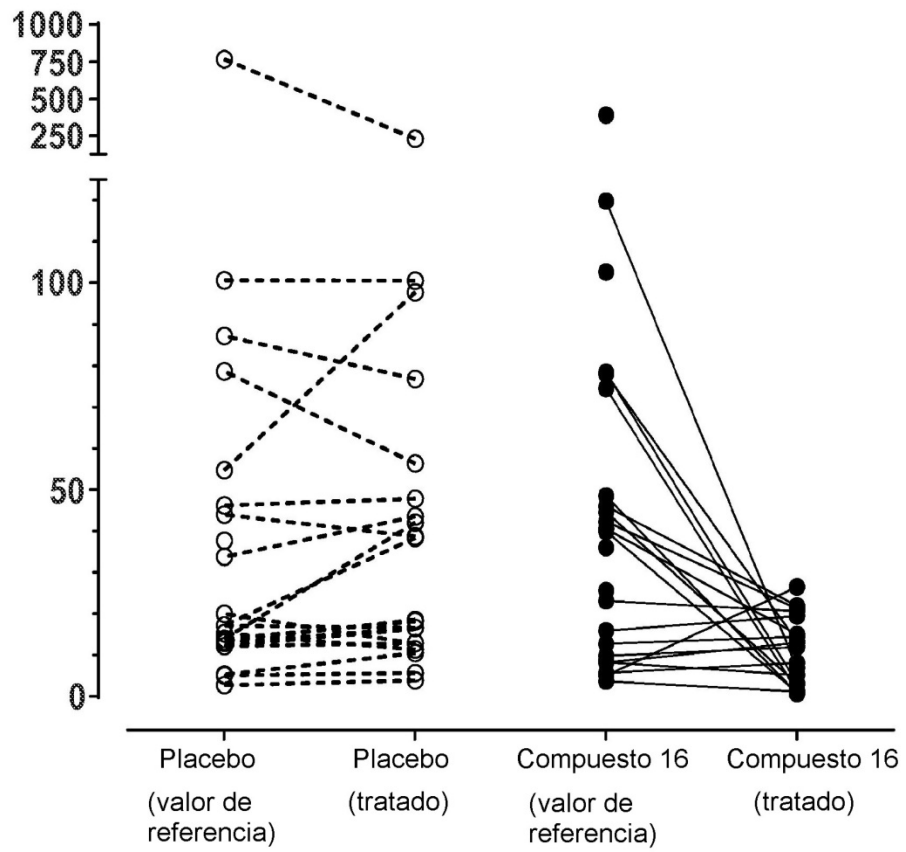


FIGURA 1