



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0508461-0 B1

(22) Data do Depósito: 25/02/2005

(45) Data de Concessão: 15/05/2018



(54) Título: DIAMINOPIRIMIDINAS, SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 239/48; C07D 409/12; C07D 403/12; C07D 405/12; C07D 413/12; C07D 417/12;
A61K 31/505; A61P 13/00

(30) Prioridade Unionista: 05/03/2004 US 60/550,499

(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es): DAVID SCOTT CARTER; MICHAEL PATRICK DILLON; RONALD CHARLES HAWLEY; CLARA JEOU JEN LIN; DANIEL WARREN PARISH; CHRIS ALLEN BROKA; ALAM JAHANGIR

Relatório Descritivo da Patente de Invenção "**DIAMINOPIRIMIDINAS, SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

[001] A presente invenção se refere a compostos utilizáveis para tratamento de doenças associadas com receptores purinérgicos P2X e mais particularmente a antagonistas de P2X₃ e/ou P2X_{2/3} utilizáveis para o tratamento de distúrbios, condições e doenças genitourinárias e relacionadas com dor.

[002] A bexiga urinária é responsável por duas funções fisiológicas importantes: armazenamento de urina e esvaziamento de urina. Este processo envolve duas etapas principais: (1) a bexiga enche progressivamente até a tensão em suas paredes se elevar acima de um nível de limiar; e (2) um reflexo nervoso, chamado o reflexo de micturição, ocorre que esvazia a bexiga ou, se isto faltar, pelo menos leva a um desejo consciente para urinar. Apesar do reflexo de micturição ser um reflexo da medula espinhal autônomo, ele pode ser também inibido ou mediado por centros no córtex cerebral ou cérebro.

[003] Purinas, atuando via purino-receptores extracelulares, têm sido implicadas como tendo vários papéis fisiológicos e patológicos. ATP, e em uma menor extensão, adenosina, podem estimular as terminações de nervos sensoriais resultando em uma dor intensa e um aumento pronunciado em descarga dos nervos sensoriais. Os receptores de ATP têm sido classificados em duas famílias principais, as P2Y- e P2X- purino-receptores, com base na estrutura molecular, mecanismos de transdução, e caracterização farmacológica. Os purino-receptores P2Y são receptores copulados em proteína G, enquanto os purino-receptores P2X são uma família de canais de cátions unidos a ATP. Os receptores purinérgicos, particularmente, receptores P2X, são conhecidos como formando homomultímeros ou heteromultímeros. Até agora, cDNAs para vários subtipos de receptores P2X foram clonados, incluindo seis receptores homoméricos, P2X₁; P2X₂; P2X₃; P2X₄; P2X₅;

e P2X₇; e três receptores heteroméricos P2X_{2/3}, P2X_{4/6}, P2X_{1/5}. A estrutura e o mapeamento cromossômico de subunidade de receptor P2X₃ genômico de camundongo também foram descritos. In vitro, a co-expressão de subunidades de receptor P2X₂ e P2X₃ é necessária para produzir correntes ligadas a ATP com as propriedades vistas em alguns neurônios sensoriais.

[004] As subunidades de receptor P2X são encontradas em aferentes em urotélio de bexiga humana e de roedores. Dados existem sugerindo que ATP pode ser liberado das células epiteliais/endoteliais da bexiga urinária ou outros órgãos ocos como um resultado da distensão. ATP liberado deste modo pode servir a um papel no transporte de informação para os neurônios sensoriais localizados em componentes subepiteliais, por exemplo, a lâmina própria suburotelial. Os receptores P2X foram estudados em vários neurônios, incluindo neurônios sensoriais, simpáticos, parassimpáticos, mesentéricos e centrais. Estes estudos indicam que os receptores purinérgicos desempenham um papel na neurotransmissão aferente da bexiga, e que modulares de receptores de P2X são potencialmente utilizáveis no tratamento de distúrbios da bexiga e similares doenças ou condições genitourinárias.

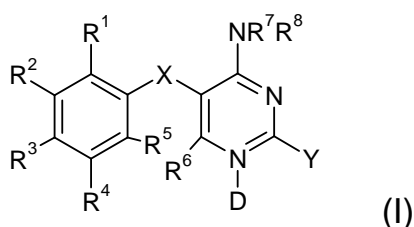
[005] Evidência recente também sugere um papel de receptores purinérgicos e ATP endógenos em respostas nociceptivas em camundongos. A ativação induzida por ATP de receptores P2X em terminais nervosos de gânglios da raiz dorsal no cordão espinhal foi demonstrada como estimulando a liberação de glutamato, um neurotransmissor-chave envolvido em sinalização nociceptiva. Os receptores P2X₃ foram identificados em neurônios nociceptivos na polpa dos dentes. ATP liberado de células danificadas pode assim levar à dor por ativação de receptores contendo P2X₃ e/ou P2X_{2/3} em terminações nervosas sensoriais nociceptivas. Isto é consistente com a indução de dor por ATP intradermicamente aplicado no modelo de base de bolhas humanas.

Os antagonistas de P2X foram mostrados como sendo analgésicos em modelos animais. Esta evidência sugere que P2X₂ e P2X₃ estão envolvidos em nocicepção, e que moduladores de receptores P2X são potencialmente utilizáveis como analgésicos.

[006] Existe, conseqüentemente, a necessidade de métodos para o tratamento de doenças, condições e distúrbios mediados por receptores P2X₃ e/ou P2X_{2/3}, assim como uma necessidade para compostos que atuam como moduladores de receptores P2X, incluindo antagonistas de receptores P2X₃ e/ou P2X_{2/3}. A presente invenção atende a estas necessidades, assim como a outras.

[007] Muitos compostos diaminopirimidina, como "ormetoprim" (US 2 658 897) e "trimetoprim" (US 2 909 522) foram previamente feitos e identificados como agentes antibacterianos. No entanto, nenhuma das diaminopirimidinas foram até agora identificadas como moduladores de receptores P2X.

[008] A invenção provê um composto da fórmula (I)



ou sais farmaceuticamente aceitáveis do mesmo,

em que:

X é -CH₂-; -O-; -CHOH-; -S(O)_n-; ou -NR^c- em que n é de 0 a 2 e R^c é hidrogênio ou alquila;

Y é hidrogênio; ou -NR^dR^e em que um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxycarbonilalquila; hidróxycarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila;

D é um oxigênio opcional;

R¹ é alquila; alquenila; cicloalquila; cicloalquenila; halo; haloalquila; hidróxialquila; ou alcóxi;

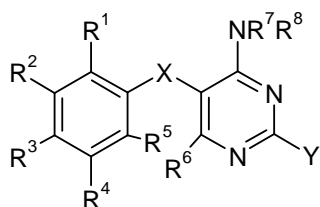
R², R³, R⁴ e R⁵ cada independentemente é hidrogênio; alquila; alquenila; amino; halo; amido; haloalquila; alcóxi; hidróxi; haloalcóxi; nitro; amino; hidróxialquila; alcóxialquila; hidróxialcóxi; alquinilalcóxi; alquilsulfonila; arilsulfonila; ciano; arila; heteroarila; heterociclila; heterociclicalcóxi; arilóxi; heteroarilóxi; aralquilóxi; heteroaralquilóxi; fenóxi opcionalmente substituído; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ ou $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n$ onde m e n cada independentemente é 0 ou 1, Z é O ou NR^g, R^f é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, hidróxialquila ou alcóxialquila, e cada R^g é independentemente hidrogênio ou alquila; ou R³ e R⁴ podem juntos formar um alquilenodióxi; ou R³ e R⁴ junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N; ou R² e R³ podem juntos formar um alquilenodióxi; ou R² e R³ junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N;

R⁶ é hidrogênio; alquila; halo; haloalquila; amino; ou alcóxi; e um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio, e o outro é hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterocicliclilalquila;

desde que quando X for $-\text{CH}_2-$ e R⁷, R⁸, R^d e R^e serão hidrogênio, R¹ será isopropila, isopropenila, ciclopropila ou iodo.

[009] Em outra modalidade, a presente invenção provê um método para tratar uma doença mediada por um antagonista de receptor

P2X₃, um antagonista de receptor P2X_{2/3}, ou ambos, o referido método compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto da fórmula (I*):



(I*)

ou um sal farmaceuticamente aceitável, solvato ou pró-fármaco do mesmo,

em que:

X é -CH₂-; -O-; -C(O)-; -CHOH-; -S(O)_n-; ou -NR^c- em que n é de 0 a 2 e R^c é hidrogênio ou alquila;

Y é hidrogênio; ou -NR^dR^e em que um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila;

R¹ é alquila; alquenila; cicloalquila; cicloalquenila; halo; haloalquila; ou alcóxi;

R², R³, R⁴ e R⁵ cada independentemente é hidrogênio; alquila; amino; amido; haloalquila; alcóxi; alquilsulfonila; arilsulfonila; sulfonamido; ciano; acetila; heteroarila; ácido carboxílico; amida carboxílica; uréia; carbamato; acetamido; ou fenóxi opcionalmente substituído; ou R³ e R⁴ podem juntos formar um alquileno dióxi; ou R³ e R⁴ junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N; ou R² e R³ podem juntos formar um alquileno dióxi; ou R² e R³ junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N;

R⁶ é hidrogênio; alquila; haloalquila; amino; ou alcóxi; e um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterocicli-
lalquila.

[0010] A invenção também provê composições farmacêuticas compreendendo os compostos, métodos de usar os compostos, e métodos de preparar os compostos.

[0011] Salvo indicado em contrário, os seguintes termos usados neste pedido, incluindo o relatório e reivindicações, têm as definições dadas abaixo. Deve-se notar que, como usado no relatório e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um", "uma", e "o" incluem as referências ao plural salvo se o contexto claramente indicar de outro modo.

[0012] "Agonista" se refere a um composto que melhora a atividade de outro composto ou receptor de sítio.

[0013] "Antagonista" se refere a um composto que diminui ou evita a ação de outro composto ou receptor de sítio.

[0014] "Alquila" significa a porção hidrocarboneto monovalente linear ou ramificada saturada, consistindo apenas em átomos de carbono e hidrogênio, tendo de um a doze átomos de carbono.

[0015] "Alquila inferior" se refere a um grupo alquila de um a seis átomos, isto é, C₁-C₆alquila. Exemplos de grupos alquila incluem, mas não são limitados a metila, etila, propila, isopropila, isobutila, sec-butila, terc-butila, pentila, n-hexila, octila, dodecila, e similares.

[0016] "Alquilenos" significa um radical hidrocarboneto divalente linear saturado de um a seis átomos de carbono ou um radical hidrocarboneto divalente ramificado saturado de três a seis átomos de carbono, por exemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-

metilpropileno, butileno, pentileno, e similares.

[0017] "Alcóxi" significa uma porção de fórmula -OR, em que R é uma porção alquila como definido aqui. Exemplos de porções alcóxi incluem, mas não são limitados a metóxi, etóxi, isopropóxi, e similares.

[0018] "Alcóxialquila" significa uma porção de fórmula R^a-O-R^b , onde R^a é alquila e R^b é alquilenos como definido aqui. Grupos alcóxialquila exemplares incluem, a título de exemplo, 2-metóxi-etila, 3-metóxi-propila, 1-metil-2-metóxi-etila, 1-(2-metóxi-etil)-3-metóxi-propila, e 1-(2-metóxi-etil)-3-metóxi-propila.

[0019] "Alquilcarbonila" significa uma porção de fórmula -R'-R", onde R' é oxo e R" é alquila como definido aqui.

[0020] "Alquilsulfonila" significa uma porção de fórmula -R'-R", onde R' é -SO₂- e R" é alquila como definido aqui.

[0021] "Alquilsulfonilalquila" significa uma porção de fórmula -R'-R"-R" onde R' é alquila, R" é -SO₂- e R" é alquila como definido aqui.

[0022] "Alquilamino" significa uma porção de fórmula -NR-R', em que R é hidrogênio ou alquila e R' é alquila como definido aqui.

[0023] "Alcóxi-amino" significa uma porção de fórmula -NR-OR', em que R é hidrogênio ou alquila e R' é alquila como definido aqui.

[0024] "Alquilsulfanila" significa uma porção de fórmula -SR, em que R é alquila como definido aqui.

[0025] "Aminoalquila" significa um grupo -R-R', em que R' é amino e R é alquilenos como definido aqui.

[0026] "Aminoalquila" inclui aminometila, aminoetila, 1-aminopropila, 2-aminopropila, e similares. A porção amino de "aminoalquila" pode ser substituída uma vez ou duas vezes com alquila para prover "alquilaminoalquila" e "dialquilaminoalquila" respectivamente.

[0027] "Alquilaminoalquila" inclui metilaminometila, metilaminoetila, metilaminopropila, etilaminoetila e similares. "Dialquilaminoalquila" inclui dimetilaminometila, dimetilaminoetila, dimetilaminopropila, N-metil-

N-etilaminoetila, e similares.

[0028] "Aminoalcóxi" significa um grupo $-OR-R'$, em que R' é amino e R é alquilenos como definido aqui. "Alquilsulfonilamido" significa uma porção de fórmula $-NR'SO_2-R$, em que R é alquila e R' é hidrogênio ou alquila.

[0029] "Arila" significa uma porção hidrocarboneto monovalente cíclica aromática consistindo em um anel mono-, bi- ou tricíclico aromático. O grupo arila pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. Exemplos de porções arila incluem, mas não são limitados a fenila opcionalmente substituída, naftila, fenantrila, fluorenila, indenila, pentalenila, azulenila, óxidifenila, bifenila, metilenodifenila, aminodifenila, difenilsulfidila, difenilsulfonila, difenilisopropilidenila, benzodioxanila, benzofuranila, benzodióxilila, benzopiranila, benzoxazinila, benzoxazinonila, benzopiperadinila, benzopiperazinila, benzopirrolidinila, benzomorfolinila, metilenodióxifenila, etilenedióxifenila, e similares, incluindo derivados parcialmente hidrogenados das mesmas.

[0030] "Aralquila" e "aralquila", que podem ser usadas de modo interpermutável, significam um radical- R^aR^b onde R^a é um grupo alquilenos e R^b é um grupo arila como definido aqui; por exemplo, fenilalquilas, tais como benzila, feniletila, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentila, e similares são exemplos de arilalquila.

[0031] "Cianoalquila" significa uma porção de fórmula $-R'-R''$, onde R' é alquilenos como definido aqui e R'' é ciano ou nitrila.

[0032] "Cicloalquila" significa uma porção carbocíclica monovalente saturada consistindo em anéis mono- ou bicíclicos. Cicloalquila pode opcionalmente ser substituída com um ou mais substituintes, em que cada substituinte é independentemente hidróxi, alquila, alcóxi, halo, haloalquila, amino, monoalquilamino, ou dialquilamino, salvo indicado em contrário especificamente indicado. Exemplos de porções cicloalquila incluem, mas não são limitados a ciclopropila, ciclobutila,

ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, e similares, incluindo derivados parcialmente insaturados dos mesmos.

[0033] "Cicloalquilalquila" significa uma porção de fórmula $-R'-R$ ", onde R' é alquilenos e R é cicloalquila como definido aqui.

[0034] "Heteroalquila" significa um radical alquila como definido aqui, em que um, dois ou três átomos de hidrogênio foi substituído com um substituinte independentemente selecionado dentre o grupo consistindo em $-OR^a$, $-NR^bR^c$, e $-S(O)_nR^d$ (onde n é um número inteiro de 0 a 2), com a compreensão de que o ponto de fixação do radical heteroalquila ocorre através de um átomo de carbono, em que R^a é hidrogênio, acila, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila; R^b e R^c são independentemente de cada outros hidrogênio, acila, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila; e quando n é 0, R^d é hidrogênio, alquila, cicloalquila, ou cicloalquilalquila, e quando n é 1 ou 2, R^d é alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, amino, acilamino, monoalquilamino, ou dialquilamino. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a 2-hidróxietila, 3-hidróxipropila, 2-hidróxi-1-hidróximetiletila, 2,3-dihidróxipropila, 1-hidróximetiletila, 3-hidróxibutila, 2,3-dihidróxibutila, 2-hidróxi-1-metilpropila, 2-aminoetila, 3-aminopropila, 2-metilsulfonietila, aminossulfonilmetila, aminossulfonietila, aminossulfonilpropila, metilaminossulfonilmetila, metilaminossulfonietila, metilaminossulfonilpropila, e similares.

[0035] "Heteroarila" significa um radical monocíclico ou bicíclico de 5 a 12 átomos no anel tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois, ou três heteroátomos no anel selecionados dentre N, O, ou S, os átomos de anel restantes sendo C, com a compreensão de que o ponto de fixação do radical heteroarila irá ocorrer em um anel aromático. O anel heteroarila pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. Exemplos de porções heteroarila incluem, mas não são limitados a, imidazolila, opcionalmente substituída, oxazolila, isoxazolila,

tiazolila, isotiazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, pirazinila, tienila, benzotienila, tiofenila, furanila, piranila, piridila, pirrolila, pirazolila, pirimidila, quinolinila, isoquinolinila, benzofurila, benzotiofenila, benzotiopirani-la, benzimidazolila, benzooxazolila, benzooxadiazolila, benzotiazolila, benzotiadiazolila, benzopiranila, indolila, isoindolila, triazolila, triazinila, quinoxalinila, purinila, quinazolinila, quinolizina, naftiridinila, pteridinila, carbazolila, azepinila, diazepinila, acridinila, e similares, incluindo derivados parcialmente hidrogenados das mesmas.

[0036] Os termos "halo", "halogênio" e "halogeneto", que podem ser usados de modo interpermutável, referem-se a um substituinte flúor, cloro, bromo, ou iodo.

[0037] "Haloalquila" significa alquila, como definido aqui, em que um ou mais hidrogênios foram substituídos com halogênios iguais ou diferentes. Haloalquilas exemplares incluem $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perflúoralquila (por exemplo, $-CF_3$), e similares.

[0038] "Haloalcóxi" significa uma porção de fórmula $-OR$, em que R é uma porção haloalquila como definido aqui. Um haloalcóxi exemplar é diflúormetóxi.

[0039] "Heterocicloamino" significa um anel saturado em que pelo menos um átomo no anel é N, NH ou N-alquila e os átomos de anel restantes formam um grupo alquilenos.

[0040] "Heterociclila" significa uma porção monovalente saturada, consistindo em um a três anéis, incorporando um, dois, ou três ou quatro heteroátomos (escolhidos dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre). O anel heterociclila pode ser opcionalmente substituído como definido aqui. Exemplos de porções heterociclila incluem, mas não são limitados a, piperidinila opcionalmente substituída, piperazinila, homopiperazinila, azepinila, pirrolidinila, pirazolidinila, imidazolinila, imidazolidinila, piridinila, piridazinila, pirimidinila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, tiazolidinila, isotiazolidinila, quinuclidinila, quinolinila, iso-

quinolinila, benzimidazolila, tiadiazolilidinila, benzotiazolidinila, benzoazolilidinila, dihidrofurila, tetrahidrofurila, dihidropiranila, tetrahidropirani-la, tiamorfolinila, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroqui-nolinila, dihidrisoquinolinila, tetrahidroquinolinila, tetrahidroisoquinolini-la, e similares.

[0041] "Heterociclilalquila" significa uma porção de fórmula -R-R', em que R é alquilenos e R' é heterociclila como definido aqui.

[0042] "Heterociclilóxi" significa uma porção de fórmula -OR, em que R é heterociclila como definido aqui.

[0043] "Heterociclilalcóxi" significa uma porção de fórmula -OR-R', em que R é alquilenos e R' é heterociclila como definido aqui.

[0044] "Hidróxialcóxi" significa uma porção de fórmula -OR, em que R é hidróxialquila como definido aqui.

[0045] "Hidróxialquilamino" significa uma porção de fórmula -NR-R', em que R é hidrogênio ou alquila e R' é hidróxialquila como defini-do aqui.

[0046] "Hidróxialquilaminoalquila" significa uma porção de fórmula -R-NR'-R" em que R é alquilenos, R' é hidrogênio ou alquila, e R" é hi-dróxialquila como definido aqui.

[0047] "Hidróxialquila" significa uma porção alquila como definido aqui, substituída com um ou mais, preferivelmente um, dois ou três grupos hidróxi, desde que o mesmo átomo de carbono não transporte mais do que um grupo hidróxi. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a hidróximetila, 2-hidróxietila, 2-hidróxipropila, 3-hidróxipropila, 1-(hidróximetil)-2-metilpropila, 2-hidróxibutila, 3-hidróxibutila, 4-hidróxibutila, 2,3-dihidróxipropila, 2-hidróxi-1-hidróximetiletila, 2,3-dihidróxibutila, 3,4-dihidróxibutila e 2-(hidróximetil)-3-hidróxipropila.

[0048] "Hidróxicicloalquila" significa uma porção cicloalquila, como definido aqui, em que um, dois ou três átomos de hidrogênio no radical

cicloalquila foram substituídos com um substituinte hidróxi. Os exemplos representativos incluem, mas não são limitados a 2-, 3-, ou 4-hidróxiciclohexila, e similares.

[0049] "Uréia" ou "ureído" significa um grupo de fórmula $-NR'R''$, em que R', R'' e R''' cada independentemente é hidrogênio ou alquila.

[0050] "Carbamato" significa um grupo de fórmula $-O-C(O)-NR'R''$, em que R' e R'' cada independentemente é hidrogênio ou alquila.

[0051] "Carbóxi" significa um grupo de fórmula $-O-C(O)-OH$.

[0052] "Sulfonamido" significa um grupo de fórmula $-SO_2-NR'R''$ em que R', R'' e R''' cada independentemente é hidrogênio ou alquila.

[0053] "Opcionalmente substituído", quando usado em associação com "arila", fenila, "heteroarila" "ciclohexila" ou "heterociclila", significa uma arila, fenila, heteroarila, ciclohexila ou heterociclila que é independentemente opcionalmente substituída com um a quatro substituintes, preferivelmente um ou dois substituintes selecionados dentre alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, heteroalquila, hidróxialquila, halo, nitro, ciano, hidróxi, alcóxi, amino, acilamino, mono-alquilamino, di-alquilamino, haloalquila, haloalcóxi, heteroalquila, $-COR$ (onde R é hidrogênio, alquila, fenila ou fenilalquila), $-(CR'R'')_n-COOR$ (onde n é um número inteiro de 0 a 5, R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila, e R é hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila ou fenilalquila), ou $-(CR'R'')_n-CONR^aR^b$ (onde n é um número inteiro de 0 a 5, R' e R'' são independentemente hidrogênio ou alquila, e R^a e R^b são, independentemente de cada outro, hidrogênio, alquila, cicloalquila, cicloalquilalquila, fenila ou fenilalquila).

[0054] "Grupo de saída" significa o grupo com o significado convencionalmente associado com o mesmo em química orgânica sintética, isto é, um átomo ou grupo deslocável sob as condições de reação de substituição. Exemplos de grupos de saída incluem, mas não são

limitados a halogênio, alcano- ou arilenossulfonilóxi, como metanossulfonilóxi, etanossulfonilóxi, tiometila, benzenossulfonilóxi, tosilóxi, e tienilóxi, dihalofosfinoilóxi, benzilóxi opcionalmente substituído, isopropilóxi, acilóxi, e similares.

[0055] "Modulador" significa uma molécula que interage com uma marcação. As interações incluem, mas não são limitadas a agonista, antagonista, e similares, como definido aqui.

[0056] "Opcional" ou "opcionalmente" significa que o evento ou circunstância subseqüentemente descrito pode mas não precisa ocorrer, e que a descrição inclui casos onde o evento ou circunstância ocorre e casos em que não ocorre.

[0057] "Doença" e "estado doentio" significam qualquer doença, condição, sintoma, distúrbio ou indicação.

[0058] "Solvente orgânico inerte" ou "solvente inerte" significa que o solvente é inerte sob as condições de reação descritas em conjunto com o presente, incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrila, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, clorofórmio, cloreto de metileno ou diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etila, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, piridina, e similares. Salvo especificado ao contrário, os solventes usados nas reações da presente invenção são os solventes inertes.

[0059] "Farmaceuticamente aceitável" significa que é utilizável na preparação de uma composição farmacêutica que geralmente é segura, não-tóxica, e nem biologicamente nem de outra forma indesejável e inclui o que é aceitável para uso farmacêutico veterinário, assim como ser humano.

[0060] "Sais farmacêuticamente aceitáveis" de um composto significa sais que são farmacêuticamente aceitáveis, como definidos aqui, e que possuem a atividade farmacológica desejada do composto paren-

tal. Tais sais incluem: sais de adição de ácido formados com ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, e similares; ou formados com ácidos orgânicos tais como ácido acético, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido canforsulfônico, ácido cítrico, ácido etanossulfônico, ácido fumárico, ácido glucoheptônico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido glicólico, ácido hidróxinaftóico, ácido 2-hidróxietanossulfônico, ácido láctico, ácido maléico, ácido málico, ácido malônico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido mucônico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido propiônico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenossulfônico, ácido trimetilacético, e similares; ou

sais formados quando um próton ácido presente no composto parental ou é substituído por um íon de metal, por exemplo, um íon de metal alcalino, um íon de metal alcalino-terroso, ou um íon alumínio; ou coordenados com uma base orgânica ou inorgânica. Bases orgânicas aceitáveis incluem dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina, e similares. Bases inorgânicas aceitáveis incluem hidróxido de alumínio, hidróxido de cálcio, hidróxido de potássio, carbonato de sódio e hidróxido de sódio.

[0061] Os sais farmacologicamente aceitáveis preferidos são os sais formados de ácido acético, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfônico, ácido maléico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sódio, potássio, cálcio, zinco, e magnésio.

[0062] Deve-se entender que todas as referências a sais farmacologicamente aceitáveis incluem formas de adição de solvente (solvatos) ou formas de cristais (polimorfos) como definido aqui, do mesmo sal de adição de ácido.

[0063] O termo "pró-fármaco" que pode ser usado de modo interpermutável aqui, referem-se a qualquer composto que libera uma dro-

ga parental ativa de acordo com fórmula I *in vivo* quando tal pró-fármaco é administrado a um indivíduo mamífero. Pró-fármacos de um composto de fórmula I são preparados por modificação de um ou mais grupos funcionais presentes no composto de fórmula I em tal modo que a modificação (ões) pode(m) ser clivada(s) para liberar o composto parental. Os pró-fármacos incluem os compostos de fórmula I em que um grupo hidróxi, amino, ou sulfidril em um composto de fórmula I é ligado em qualquer grupo que pode ser clivado *in vivo* para regenerar o grupo hidróxila, amino, ou sulfidril livre, respectivamente. Exemplos de pró-fármacos incluem, mas não são limitados a ésteres (por exemplo, acetato, formiato, e derivados de benzoato), carbamatos (por exemplo, N,N-dimetilaminocarbonila) de grupos hidróxi funcionais nos compostos de fórmula I, derivados N-acila (por exemplo, N-acetila) bases N-Mannich, bases de Schiff e enaminonas de grupos amino funcionais, óximas, acetais, cetais e enol ésteres de cetona e grupos aldeído funcionais nos compostos de fórmula I, e similares, ver Bundgaard, "Design of Prodrugs" p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985), e similares.

[0064] "Grupo protetor" ou "grupo de proteção" significa o grupo que seletivamente bloqueia um sítio reativo em um composto multifuncional, como que uma reação química pode ser realizada seletivamente em outro sítio reativo não protegido no significado convencionalmente associado com o mesmo em química sintética. Alguns processos desta invenção se baseiam nos grupos protetores para bloquear átomos de oxigênio e/ou nitrogênio reativos presentes nos reagentes. Por exemplo, os termos "grupo de proteção amino" e "grupo de proteção nitrogênio" são usados de modo interpermutável aqui e referem-se aos grupos orgânicos destinados a proteger o átomo de nitrogênio contra reações indesejáveis durante os procedimentos sintéticos. Os grupos de proteção nitrogênio exemplares incluem, mas não são limi-

tados a, triflúoracetila, acetamido, benzila (Bn), benzilóxicarbonila (carbobenzilóxi, CBZ), p-metóxicarbonila, p-nitrobenzilóxicarbonila, *terc*-butóxicarbonila (BOC), e similares. O versado na técnica irá saber como escolher um grupo para a facilidade de remoção e para a capacidade de suportar as seguintes reações.

[0065] "Solvatos" significam formas de adição de solventes que contêm quantidades estequiométricas ou não estequiométricas de solvente. Alguns compostos têm uma tendência a coletar uma relação molar fixa de moléculas de solventes no estado sólido cristalino, assim formando um solvato. Se o solvente for água, o solvato formado será hidratado, quando o solvente é álcool, o solvato formado será um alcoolato. Hidratos são formados pela combinação de uma ou mais moléculas de água com uma das substâncias em que a água retém seu estado molecular como H₂O, tal combinação sendo

[0066] capaz de formar um ou mais hidratos.

[0067] "Indivíduo" significa mamíferos e não-mamíferos. Os mamíferos significam qualquer membro da classe mammalia incluindo, mas não limitados a seres humanos; primatas não-humanos como chimpanzés, e similares macacos e espécies de símios; animais de fazenda como gado, cavalos, ovelhas, cabras e suínos; animais domésticos como coelhos, cães, e gatos; animais de laboratório incluindo roedores, como ratos, camundongos, e porquinhos-da-índia; e similares. Os exemplos de não-mamíferos incluem, mas não são limitados a pássaros e similares. O termo "indivíduo" não denota uma idade ou sexo em particular.

[0068] "Distúrbios do trato urinário" ou "uropatia" usados de modo interpermutável com "sintomas do trato urinário" significam as mudanças patológicas no trato urinário. Os exemplos de distúrbios do trato urinário incluem, mas não são limitados a incontinência, hipertrofia prostática benigna (BPH), prostatite, hiperreflexia de detrusor, obstru-

ção na saída, freqüência urinária, noctúria, urgência urinária, bexiga superativa, hipersensibilidade pélvica, incontinência com urgência, uretrite, prostatodinia, cistite, hipersensibilidade de bexiga idiopática, e similares.

[0069] "Estados doentios associados com o trato urinário" ou "estados doentios do trato urinário" ou "uropatia" usados de modo interpermutável com "sintomas do trato urinário" significam as mudanças patológicas no trato urinário, ou disfunção de músculo liso da bexiga urinária ou sua inervação causando armazenamento ou esvaziamento urinário desordenado. Os sintomas do trato urinário incluem mas não são limitados à bexiga superativa (também conhecida como hiperatividade do detrusor), obstrução de saída, insuficiência de saída, e hipersensibilidade pélvica.

[0070] "Bexiga superativa" ou "hiperatividade do detrusor" inclui, mas não é limitada às mudanças sintomaticamente manifestadas como urgência, freqüência, capacidade da bexiga alterada, incontinência, limiar de micção, contrações de bexiga instáveis, espasticidade do esfíncter, hiper-reflexia do detrusor (bexiga neurogênica), instabilidade do detrusor, e similares.

[0071] "Obstrução da saída" inclui, mas não é limitada a, hipertrofia prostática benigna (BPH), doença de estenose uretral, tumores, taxas baixas de fluxo, dificuldade em iniciar a urinação, urgência, dor suprapúbica, e similares.

[0072] "Insuficiência na saída" inclui, mas não é limitada a, hiper-mobilidade uretral, deficiência esfíntérica intrínseca, incontinência mista, incontinência sob estresse, e similares.

[0073] "Hipersensibilidade pélvica" inclui, mas não é limitada a, dor pélvica, cistite (célula) intersticial, prostatodinia, prostatite, vulvadinia, uretrite, orquialgia, bexiga superativa, e similares.

[0074] "Quantidade terapeuticamente eficaz" significa uma quanti-

dade de um composto que, quando administrado a um indivíduo para tratar um estado doentio, é suficiente para efetuar tal tratamento do estado doentio. A "quantidade terapeuticamente eficaz" irá variar dependendo do composto, o estado doentio sendo tratado, a severidade ou a doença tratada, a idade e a saúde relativa do indivíduo, a via e a forma de administração, o julgamento do agente veterinário ou médico efetuando o atendimento e similares fatores.

[0075] Os termos "o definido acima" e "os definidos acima", quando fazendo referência a uma variável incorporam, por referência, a ampla variação da variável, assim como definições preferidas, mais preferidas e as mais preferidas, se presentes.

[0076] "Tratar" ou "tratamento" de um estado doentio inclui:

(i) evitar o estado doentio, isto é, levar os sintomas clínicos do estado doentio a não se desenvolverem em um indivíduo que pode ser exposto a ou predisposto ao estado doentio, mas não experimenta ou demonstra os sintomas do estado doentio,

(ii) inibir o estado doentio, isto é, parar o desenvolvimento do estado doentio ou seus sintomas clínicos, ou

(iii) aliviar o estado doentio, isto é, provocar uma regressão temporária ou permanente do estado doentio ou seus sintomas clínicos.

[0077] Os termos "tratar", "contatar" e "reagir", quando com referência a uma reação química, significam adicionar ou misturar dois ou mais reagentes sob condições apropriadas para produzir o produto indicado e/ou desejado. Deve-se notar que a reação que produz o produto indicado e/ou o desejado não resulta necessariamente diretamente da combinação dos dois reagentes que foram inicialmente adicionados, isto é, pode-se ter um ou mais intermediários que são produzidos na mistura que, por fim, leva à formação do produto indicado e/ou desejado.

[0078] Em geral, a nomenclatura usada neste pedido é baseada em AUTONOM[®] v.4.0, um sistema computadorizado do Beilstein Institute para a geração da nomenclatura sistemática IUPAC. As estruturas químicas mostradas aqui foram preparadas usando a versão ISIS[®] 2.2. Qualquer valência aberta aparecendo em um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio nas estruturas aqui indica a presença de um átomo de hidrogênio.

[0079] Todas as patentes e publicações identificadas aqui são incorporadas aqui por referência em sua totalidade.

[0080] Em modalidades determinadas de fórmula (I), R⁵ e R⁶ são hidrogênio.

[0081] Em modalidades determinadas de fórmula (I), R² é hidrogênio.

[0082] Em modalidades determinadas de fórmula (I), X é -CH₂- ou -O-. Preferivelmente X é O.

[0083] Em modalidades determinadas de fórmula (I), D está ausente.

[0084] Em modalidades determinadas de fórmula (I), R¹ é alquila, alquenila ou cicloalquila. Preferivelmente, R¹ é etila, ciclopropila, isopropenila ou isopropila. Mais preferivelmente R¹ é ispropila.

[0085] Em modalidades determinadas de fórmula (I), um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[0086] Em modalidades determinadas de fórmula (I), um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[0087] Em muitas modalidades de fórmula (I), Y é -NR^dR^e.

[0088] Em modalidades determinadas de fórmula (I), Y é -NR^dR^e e um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; ciclo-

alquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[0089] Em modalidades determinadas de fórmula (I), Y é $-NR^dR^e$ e um dentre R^d e R^e é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[0090] Em modalidades determinadas de fórmula (I), R^3 e R^4 cada independentemente é halo, alcóxi, haloalcóxi ou alquilsulfonila.

[0091] Em modalidades determinadas de fórmula (I), R^3 é halo, alcóxi, haloalcóxi ou hidróxi. Preferivelmente R^3 é metóxi, flúor, ou cloro. Mais preferivelmente R^3 é metóxi. Em uma determinada modalidade de R^3 é hidróxi.

[0092] Em modalidades determinadas de fórmula (I), R^4 é halo, alcóxi, alquilsulfonila ou heteroarila. Preferivelmente R^4 é metóxi, iodo, metanossulfonila ou heteroarila. Mais preferivelmente R^4 é metóxi, bromo, cloro ou iodo. Nas modalidades específicas, R^4 pode ser metóxi, enquanto em outras modalidades R^4 pode ser iodo.

[0093] Em modalidades determinadas de fórmula (I), R^7 , R^8 , R^d e R^e são hidrogênio.

[0094] Em modalidades determinadas de fórmula (I), R^4 é heteroarila. A heteroarila pode ser, em determinada modalidade, tetrazolila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, tiofenila, triazolila, furanila, isoxazolila, oxadiazolila, benzotiofenila, piridinila, ou pirrolila. Mais especificamente, a heteroarila pode ser tetrazol-5-ila, pirazol-1-ila, 3-metilpirazol-1-ila, oxazol-2-ila, oxazol-5-ila, imidazol-2-ila, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiofen-3-ila, 5-cloro-tiofen-2-ila, 1-metil-imidazol-2-ila, imidazol-1-ila, pirazol-3-ila, 2-metil-tiazol-4-ila, furan-2-ila, 3,5-dimetilpirazol-1-ila, 4,5-dihidrooxazol-2-ila, isoxazol-5-ila, [1,2,4]-oxadiazol-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila, oxazol-4-ila, furan-3-ila, 4-metil-tiofen-2-ila, tiazol-5-ila, tetrazol-1-ila, [1,2,4]triazol-1-ila, 2-metil-tiazol-5-ila, 1-metil-

pirazol-4-ila, 2-tiolil-imidazol-1-ila, piridin-2-ila, ou 2,5-dimetil-pirrol-1-ila).

[0095] Em modalidades determinadas de fórmula (I), R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N. Em muitas destas modalidades, R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar: um aromático de cinco membros com um nitrogênio, isto é, um anel pirrol; um aromático de cinco membros com dois nitrogênios, isto é, um anel pirazol ou imidazol; um aromático de cinco membros com um nitrogênio e um oxigênio, isto é, um anel oxazol ou isoxazol; um aromático de cinco membros com um nitrogênio e um enxofre, isto é, um anel tiazol ou isotiazol; um aromático de cinco membros com um oxigênio, isto é, um anel furanila; ou um aromático de cinco membros com um enxofre, isto é, um anel tiofenila.

[0096] Em modalidades determinadas de fórmula (I), R^2 e R^3 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N. Em muitas destas modalidades, R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar: um aromático de cinco membros com um nitrogênio, isto é, um anel pirrol; um aromático de cinco membros com dois nitrogênios, isto é, um anel pirazol ou imidazol; um aromático de cinco membros com um nitrogênio e um oxigênio, isto é, um anel oxazol ou isoxazol; um aromático de cinco membros com um nitrogênio e um enxofre, isto é, um anel tiazol ou isotiazol; um aromático de cinco membros com um oxigênio, isto é, um anel furanila; ou um aromático de cinco membros com um enxofre, isto é, um anel tiofenila.

[0097] Em uma modalidade preferida de fórmula (I), X é -O-, R^1 é alquila, alquenila, cicloalquila, ou halo, R^2 é hidrogênio, R^3 é alcóxi,

hidróxi ou halo, R^4 é alcóxi, halo, alquenila, ou heteroarila selecionado dentre tetrazolila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, tiofenila, triazolila, furanila, isoxazolila, oxadiazolila, benzotiofenila, piridinila e pirrolila, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

[0098] Em outra modalidade preferida de fórmula (I), X é -O-, R^1 é alquila, alquenila, cicloalquila, ou halo, R^2 é hidrogênio, R^3 é alcóxi, hidróxi ou halo, R^4 é alcóxi, halo, ou alquenila, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

[0099] Em outra modalidade preferida de fórmula (I), X é -O-, R^1 é alquila, alquenila, cicloalquila, ou halo, R^2 é hidrogênio, R^3 é alcóxi, hidróxi ou halo, R^4 é heteroarila selecionada dentre tetrazolila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, tiofenila, triazolila, furanila, isoxazolila, oxadiazolila, benzotiofenila, piridinila e pirrolila, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

[00100] Em outra modalidade preferida de fórmula (I), X é -O-, R^1 é alquila, alquenila, cicloalquila, ou halo, R^2 é hidrogênio, R^3 é alcóxi, hidróxi ou halo, R^4 é alcóxi, halo, ou alquenila, R^5 e R^6 são hidrogênio, R^7 e R^8 são hidrogênio, e um dentre R^a e R^b é hidrogênio e o outro é hidrogênio, alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00101] Em outra modalidade preferida de fórmula (I), X é -O-, R^1 é alquila, alquenila, cicloalquila, ou halo, R^2 é hidrogênio, R^3 é alcóxi, hidróxi ou halo, R^4 é heteroarila selecionada dentre tetrazolila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, tiofenila, triazolila, furanila, isoxazolila, oxadiazolila, benzotiofenila, piridinila e pirrolila, R^5 e R^6 são hidrogênio, R^7 e R^8 são hidrogênio, e um dentre R^a e R^b é hidrogênio e o outro é hidrogênio, alquila, acetila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00102] Em outra modalidade preferida de fórmula (I), X é -O- ou - CH_2 -, R^1 é isopropila, isopropenila, ciclopropila ou iodo, R^2 é hidrogênio, R^3 é alcóxi, hidróxi ou halo, R^4 é alcóxi ou halo, e R^5 e R^6 são hidrogênio.

[00103] Em outra modalidade preferida de fórmula (I), X é -O- ou -CH₂-, R¹ é isopropila, isopropenila, ciclopropila ou iodo, R² é hidrogênio, R³ é alcóxi, hidróxi ou halo, R⁴ é alcóxi ou halo, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, R⁷ e R⁸ são hidrogênio, e um dentre R^a e R^b é hidrogênio e o outro é hidrogênio, alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

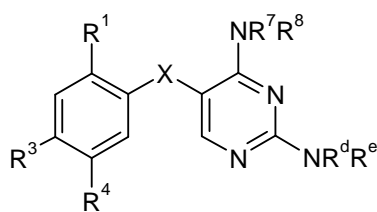
[00104] Em outra modalidade preferida de fórmula (I), X é -O- ou -CH₂-, R¹ é isopropila ou iodo, R² é hidrogênio, R³ é metóxi, hidróxi, cloro, bromo ou iodo, R⁴ é metóxi, cloro, bromo ou iodo, e R⁵ e R⁶ são hidrogênio.

[00105] Em outra modalidade preferida de fórmula (I), X é -O- ou -CH₂-, R¹ é isopropila ou iodo, R² é hidrogênio, R³ é metóxi, hidróxi, cloro, bromo ou iodo, R⁴ é metóxi, cloro, bromo ou iodo, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, R⁷ e R⁸ são hidrogênio, e um dentre R^a e R^b é hidrogênio e o outro é hidrogênio, alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00106] Em outra modalidade preferida de fórmula (I), X é -O- ou -CH₂-, R¹ é isopropila, R² é hidrogênio, R³ é metóxi, hidróxi, cloro, bromo ou iodo, R⁴ é metóxi, cloro, bromo ou iodo, e R⁵ e R⁶ são hidrogênio.

[00107] Em outra modalidade preferida de fórmula (I), X é -O- ou -CH₂-, R¹ é isopropila, R² é hidrogênio, R³ é metóxi, hidróxi, cloro, bromo ou iodo, R⁴ metóxi, cloro, bromo ou iodo, R⁵ e R⁶ são hidrogênio, R⁷ e R⁸ são hidrogênio, e um dentre R^a e R^b é hidrogênio e o outro é hidrogênio, alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00108] Os compostos da invenção em muitas modalidades podem ter a fórmula (II)



(II)

em que:

X é: $-\text{CH}_2-$; ou $-\text{O}-$;

R^1 é alquila; alquenila; cicloalquila; ou cicloalquenila; ou halo;

R^3 e R^4 cada independentemente é: hidrogênio; alquila; alquenila; amino; halo; amido; haloalquila; alcóxi; hidróxi; haloalcóxi; nitro; hidróxialquila; alcóxialquila; hidróxialcóxi; alquinilalcóxi; alquilsulfonila; arilsulfonila; ciano; arila; heteroarila; heterociclila; heterociclilalcóxi; arilóxi; heteroarilóxi; aralquilóxi; heteroaralquilóxi; fenóxi opcionalmente substituído; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ ou $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ onde m e n cada independentemente é 0 ou 1, Z é O ou NR^g , R^f é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, hidróxialquila ou alcóxialquila, e cada R^g é independentemente hidrogênio ou alquila; ou R^3 e R^4 podem juntos formar um alquilenos dióxi; ou R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N;

um dentre R^7 e R^8 é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila; e

um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00109] Em modalidades determinadas de fórmula (II), R^1 é alquila, alquenila ou cicloalquila. Preferivelmente, R^1 é etila, ciclopropila, isopropenila ou isopropila. Mais preferivelmente R^1 é isopropila.

[00110] Em modalidades determinadas de fórmula (II), um dentre R^7 e R^8 é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterocicilalquila.

[00111] Em modalidades determinadas de fórmula (II), um dentre R^7 e R^8 é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00112] Em modalidades determinadas de fórmula (II), um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterocicilalquila.

[00113] Em modalidades determinadas de fórmula (II), um dentre R^d e R^e é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00114] Em modalidades determinadas de fórmula (II), R^3 e R^4 cada independentemente é halo, alcóxi, haloalcóxi ou alquilsulfonila.

[00115] Em modalidades determinadas de fórmula (II), R^3 é halo, alcóxi, haloalcóxi ou hidróxi. Preferivelmente R^3 é metóxi, flúor, ou cloro. Mais preferivelmente R^3 é metóxi. Em modalidades determinadas R^3 é hidróxi.

[00116] Em modalidades determinadas de fórmula (II), R^4 é halo, alcóxi, alquilsulfonila ou heteroarila. Preferivelmente R^4 é metóxi, iodo, metanossulfonila ou heteroarila. Mais preferivelmente R^4 é metóxi, bromo, cloro ou iodo. Nas modalidades específicas, R^4 pode ser metóxi, enquanto em outras modalidades R^4 pode ser iodo.

[00117] Em modalidades determinadas de fórmula (II), R^7 , R^8 , R^d e R^e são hidrogênio.

[00118] Em modalidades determinadas de fórmula (II), R^4 é heteroarila. A heteroarila pode ser, em determinadas modalidades, tetrazolila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, tiofenila, triazolila, furanila,

isoxazolila, oxadiazolila, benzotiofenila, piridinila, ou pirrolila. Mais especificamente, a heteroarila pode ser tetrazol-5-ila, pirazol-1-ila, 3-metilpirazol-1-ila, oxazol-2-ila, oxazol-5-ila, imidazol-2-ila, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiofen-3-ila, 5-cloro-tiofen-2-ila, 1-metil-imidazol-2-ila, imidazol-1-ila, pirazol-3-ila, 2-metil-tiazol-4-ila, furan-2-ila, 3,5-dimetilpirazol-1-ila, 4,5-dihidrooxazol-2-ila, isoxazol-5-ila, [1,2,4]-oxadiazol-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila, oxazol-4-ila, furan-3-ila, 4-metil-tiofen-2-ila, tiazol-5-ila, tetrazol-1-ila, [1,2,4]triazol-1-ila, 2-metil-tiazol-5-ila, 1-metilpirazol-4-ila, 2-tiolil-imidazol-1-ila, piridin-2-ila, ou 2,5-dimetil-pirrol-1-ila).

[00119] Em modalidades determinadas de fórmula (II), R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N. Em muitas destas modalidades, R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar: um aromático de cinco membros com um nitrogênio, isto é, um anel pirrol; um aromático de cinco membros com dois nitrogênios, isto é, um anel pirazol ou imidazol; um aromático de cinco membros com um nitrogênio e um oxigênio, isto é, um anel oxazol ou isoxazol; um aromático de cinco membros com um nitrogênio e um enxofre, isto é, um anel tiazol ou isotiazol; um aromático de cinco membros com um oxigênio, isto é, um anel furanila; ou um aromático de cinco membros com um enxofre, isto é, um anel tiofenila.

[00120] Em uma modalidade preferida de fórmula (II), X é -O-, R^1 é alquila, alquenila, cicloalquila, ou halo, R^3 é alcóxi, hidróxi ou halo, e R^4 é alcóxi, halo, alquenila, ou heteroarila selecionado dentre tetrazolila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, tiofenila, triazolila, furanila, isoxazolila, oxadiazolila, benzotiofenila, piridinila e pirrolila.

[00121] Em outra modalidade preferida de fórmula (II), X é -O-, R^1 é alquila, alquenila, cicloalquila, ou halo, R^3 é alcóxi, hidróxi ou halo, e R^4

é alcóxi, halo, ou alquenila.

[00122] Em outra modalidade preferida de fórmula (II), X é -O-, R¹ é alquila, alquenila, cicloalquila, ou halo, R³ é alcóxi, hidróxi ou halo, e R⁴ é heteroarila selecionada dentre tetrazolila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, tiofenila, triazolila, furanila, isoxazolila, oxadiazolila, benzotiofenila, piridinila e pirrolila.

[00123] Em outra modalidade preferida de fórmula (II), X é -O-, R¹ é alquila, alquenila, cicloalquila, ou halo, R³ é alcóxi, hidróxi ou halo, R⁴ é alcóxi, halo, ou alquenila, R⁷ e R⁸ são hidrogênio, e um dentre R^a e R^b é hidrogênio e o outro é hidrogênio, alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00124] Em outra modalidade preferida de fórmula (II), X é -O-, R¹ é alquila, alquenila, cicloalquila, ou halo, R³ é alcóxi, hidróxi ou halo, R⁴ é heteroarila selecionada dentre tetrazolila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, tiofenila, triazolila, furanila, isoxazolila, oxadiazolila, benzotiofenila, piridinila e pirrolila, R⁷ e R⁸ são hidrogênio, e um dentre R^a e R^b é hidrogênio e o outro é hidrogênio, alquila, acetila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00125] Em outra modalidade preferida de fórmula (II), X é -O- ou -CH₂-, R¹ é isopropila, isopropenila, ciclopropila ou iodo, R³ é alcóxi, hidróxi ou halo, e R⁴ é alcóxi ou halo.

[00126] Em outra modalidade preferida de fórmula (II), X é -O- ou -CH₂-, R¹ é isopropila, isopropenila, ciclopropila ou iodo, R³ é alcóxi, hidróxi ou halo, R⁴ é alcóxi ou halo, R⁷ e R⁸ são hidrogênio, e um dentre R^a e R^b é hidrogênio e o outro é hidrogênio, alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00127] Em outra modalidade preferida de fórmula (II), X é -O- ou -CH₂-, R¹ é isopropila ou iodo, R³ é metóxi, hidróxi, cloro, bromo ou iodo, e R⁴ é metóxi, cloro, bromo ou iodo.

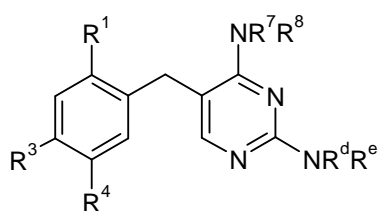
[00128] Em outra modalidade preferida de fórmula (II), X é -O- ou -

CH_2- , R^1 é isopropila ou iodo, R^3 é metóxi, hidróxi, cloro, bromo ou iodo, R^4 metóxi, cloro, bromo ou iodo, R^7 e R^8 são hidrogênio, e um dentre R^a e R^b é hidrogênio e o outro é hidrogênio, alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00129] Em outra modalidade preferida de fórmula (II), X é -O- ou - CH_2- , R^1 é isopropila, R^3 é metóxi, hidróxi, cloro, bromo ou iodo, e R^4 é metóxi, cloro, bromo ou iodo.

[00130] Em outra modalidade preferida de fórmula (II), X é -O- ou - CH_2- , R^1 é isopropila, R^3 é metóxi, hidróxi, cloro, bromo ou iodo, R^4 metóxi, cloro, bromo ou iodo, R^7 e R^8 são hidrogênio, e um dentre R^a e R^b é hidrogênio e o outro é hidrogênio, alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00131] Os compostos da invenção em modalidades determinadas podem ter a fórmula (III)



(III)

em que:

R^1 é isopropila; isopropenila; ciclopropila; ou iodo;

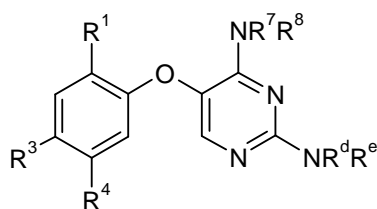
R^3 e R^4 cada independentemente é: hidrogênio; alquila; alquenila; amino; halo; amido; haloalquila; alcóxi; hidróxi; haloalcóxi; nitro; hidróxialquila; alcóxialquila; hidróxialcóxi; alquinilalcóxi; alquilsulfonila; arilsulfonila; ciano; arila; heteroarila; heterociclila; heterociclilalcóxi; arilóxi; heteroarilóxi; aralquilóxi; heteroaralquilóxi; fenóxi opcionalmente substituído; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ ou $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ onde m e n cada independentemente é 0 ou 1, Z é O ou NR^g , R^f é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, hidróxialquila ou alcóxialquila, e cada R^g é independentemente hidrogênio ou alquila; ou R^3 e R^4 podem juntos formar um alquilenos dióxi; ou R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais

eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N;

um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila; e

um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00132] Em outras modalidades, os presentes compostos podem ter a fórmula (IV)



(IV)

em que:

R¹ é: alquila; alquenila; cicloalquila; ou cicloalquenila;

R³ e R⁴ cada independentemente é: hidrogênio; alquila; alquenila; amino; halo; amido; haloalquila; alcóxi; hidróxi; haloalcóxi; nitro; hidróxialquila; alcóxialquila; hidróxialcóxi; alquinilalcóxi; alquilsulfonila; arilsulfonila; ciano; arila; heteroarila; heterociclila; heterociclilalcóxi; arilóxi; heteroarilóxi; aralquilóxi; heteroaralquilóxi; fenóxi opcionalmente substituído; -(CH₂)_m-(Z)_n-(CO)-R^f ou -(CH₂)_m-(Z)_n-SO₂-(NR^g)_n-R^f onde m e n cada independentemente é 0 ou 1, Z é O ou NR^g, R^f é hidrogênio,

alquila, hidróxi, alcóxi, amino, hidróxialquila ou alcóxialquila, e cada R⁹ é independentemente hidrogênio ou alquila; ou R³ e R⁴ podem juntos formar um alquilenos dióxi; ou R³ e R⁴ junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N;

um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila; e

um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00133] Em modalidades determinadas de fórmula (IV), R¹ é alquila, alquenila ou cicloalquila. Preferivelmente, R¹ é etila, ciclopropila, isopropenila ou isopropila. Mais preferivelmente R¹ é isopropila.

[00134] Em modalidades determinadas de fórmula (III) ou a fórmula (IV), um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00135] Em modalidades determinadas de fórmula (III) ou de fórmula (IV), um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00136] Em modalidades determinadas de fórmula (III) ou de fórmula

la (IV), um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00137] Em modalidades determinadas de fórmula (III) ou de fórmula (IV), um dentre R^d e R^e é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00138] Em modalidades determinadas de fórmula (III) ou de fórmula (IV), R^3 e R^4 cada independentemente é halo, alcóxi, haloalcóxi ou alquilsulfonila.

[00139] Em modalidades determinadas de fórmula (III) ou de fórmula (IV), R^3 é halo, alcóxi, haloalcóxi ou hidróxi. Preferivelmente R^3 é metóxi, flúor, ou cloro. Mais preferivelmente R^3 é metóxi. Em modalidades determinadas R^3 é hidróxi.

[00140] Em modalidades determinadas de fórmula (III) ou de fórmula (IV), R^4 é halo, alcóxi, alquilsulfonila ou heteroarila. Preferivelmente R^4 é metóxi, iodo, metanossulfonila ou heteroarila. Mais preferivelmente R^4 é metóxi, bromo, cloro ou iodo. Nas modalidades específicas, R^4 pode ser metóxi, enquanto em outras modalidades R^4 pode ser iodo.

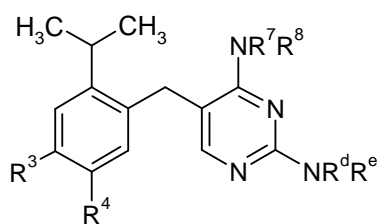
[00141] Em modalidades determinadas de fórmula (III) ou de fórmula (IV), R^7 , R^8 , R^d e R^e são hidrogênio.

[00142] Em modalidades determinadas de fórmula (III) ou de fórmula (IV), R^4 é heteroarila. A heteroarila pode ser, em determinadas modalidades, tetrazolila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, tiofenila, triazolila, furanila, isoxazolila, oxadiazolila, benzotiofenila, piridinila, ou pirrolila. Mais especificamente, a heteroarila pode ser tetrazol-5-ila, pirazol-1-ila, 3-metilpirazol-1-ila, oxazol-2-ila, oxazol-5-ila, imidazol-2-ila, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiofen-3-ila, 5-cloro-tiofen-2-ila, 1-metilimidazol-2-ila, imidazol-1-ila, pirazol-3-ila, 2-metil-tiazol-4-ila, furan-2-ila, 3,5-dimetil-pirazol-1-ila, 4,5-dihidrooxazol-2-ila, isoxazol-5-ila,

[1,2,4]-oxadiazol-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila, oxazol-4-ila, furan-3-ila, 4-metil-tiofen-2-ila, tiazol-5-ila, tetrazol-1-ila, [1,2,4] triazol-1-ila, 2-metil-tiazol-5-ila, 1-metil-pirazol-4-ila, 2-tiolil-imidazol-1-ila, piridin-2-ila, ou 2,5-dimetil-pirrol-1-ila).

[00143] Em modalidades determinadas de fórmula (III) ou de fórmula (IV), R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N. Em muitas destas modalidades, R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar: um aromático de cinco membros com um nitrogênio, isto é, um anel pirrol; um aromático de cinco membros com dois nitrogênios, isto é, um anel pirazol ou imidazol; um aromático de cinco membros com um nitrogênio e um oxigênio, isto é, um anel oxazol ou isoxazol; um aromático de cinco membros com um nitrogênio e um enxofre, isto é, um anel tiazol ou isotiazol; um aromático de cinco membros com um oxigênio, isto é, um anel furanila; ou um aromático de cinco membros com um enxofre, isto é, um anel tiofenila.

[00144] Os compostos da invenção em uma determinada modalidade pode ter a fórmula (V)



(V)

em que:

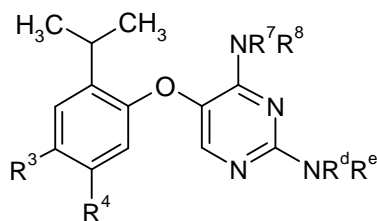
R^3 e R^4 cada independentemente é: hidrogênio; alquila; alquenila; amino; halo; amido; haloalquila; alcóxi; hidróxi; haloalcóxi; nitro; hidróxialquila; alcóxialquila; hidróxialcóxi; alquinilalcóxi; alquilsulfonila; arilsulfonila; ciano; arila; heteroarila; heterociclila; heterociclilalcóxi; arilóxi; heteroarilóxi; aralquilóxi; heteroaralquilóxi; fenóxi opcionalmente substituído; $-(CH_2)_m-(Z)_n-(CO)-R^f$ ou $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^g)_n-R^f$ onde m

e n cada independentemente é 0 ou 1, Z é O ou NR⁹, R^f é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, hidróxialquila ou alcóxialquila, e cada R⁹ é independentemente hidrogênio ou alquila; ou R³ e R⁴ podem juntos formar um alquilenos dióxi; ou R³ e R⁴ junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N;

um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila; e

um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00145] Em outras modalidades, os presentes compostos podem ter a fórmula (VI)



(VI)

em que:

R³ e R⁴ cada independentemente é: hidrogênio; alquila; alquenila; amino; halo; amido; haloalquila; alcóxi; hidróxi; haloalcóxi; nitro; hidróxialquila; alcóxialquila; hidróxialcóxi; alquinilalcóxi; alquilsulfonila; arilsulfonila; ciano; arila; heteroarila; heterociclila; heterociclilalcó-

xi; arilóxi; heteroarilóxi; aralquilóxi; heteroaralquilóxi; fenóxi opcionalmente substituído; $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ ou $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ onde m e n cada independentemente é 0 ou 1, Z é O ou NR^g , R^f é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, hidróxialquila ou alcóxialquila, e cada R^g é independentemente hidrogênio ou alquila; ou R^3 e R^4 podem juntos formar um alquileno dióxi; ou R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N;

um dentre R^7 e R^8 é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila; e

um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00146] Em modalidades determinadas de fórmula (V) ou de fórmula (V), um dentre R^7 e R^8 é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00147] Em modalidades determinadas de fórmula (V) ou de fórmula (V), um dentre R^7 e R^8 é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00148] Em modalidades determinadas de fórmula (V) ou de fórmula

la (V), um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00149] Em modalidades determinadas de fórmula (V) ou de fórmula (V), um dentre R^d e R^e é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00150] Em modalidades determinadas de fórmula (V) ou de fórmula (V), R^3 e R^4 cada independentemente é halo, alcóxi, haloalcóxi ou alquilsulfonila.

[00151] Em modalidades determinadas de fórmula (V) ou de fórmula (V), R^3 é halo, alcóxi, haloalcóxi ou hidróxi. Preferivelmente R^3 é metóxi, flúor, ou cloro. Mais preferivelmente R^3 é metóxi. Em uma determinada modalidade R^3 é hidróxi.

[00152] Em modalidades determinadas de fórmula (V) ou de fórmula (V), R^4 é halo, alcóxi, alquilsulfonila ou heteroarila. Preferivelmente R^4 é metóxi, iodo, metanossulfonila ou heteroarila. Mais preferivelmente R^4 é metóxi, bromo, cloro ou iodo. Nas modalidades específicas, R^4 pode ser metóxi, enquanto em outras modalidades R^4 pode ser iodo.

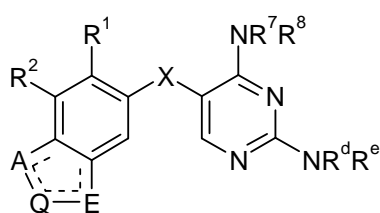
[00153] Em modalidades determinadas de fórmula (V) ou de fórmula (V), R^7 , R^8 , R^d e R^e são hidrogênio.

[00154] Em modalidades determinadas de fórmula (V) ou de fórmula (V), R^4 é heteroarila. A heteroarila pode ser, em uma determinada modalidade, tetrazolila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, tiofenila, triazolila, furanila, isoxazolila, oxadiazolila, benzotiofenila, piridini-la, ou pirrolila. Mais especificamente, a heteroarila pode ser tetrazol-5-ila, pirazol-1-ila, 3-metilpirazol-1-ila, oxazol-2-ila, oxazol-5-ila, imidazol-2-ila, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiofen-3-ila, 5-cloro-tiofen-2-ila, 1-metilimidazol-2-ila, imidazol-1-ila, pirazol-3-ila, 2-metil-tiazol-4-ila, furan-2-ila, 3,5-dimetil-pirazol-1-ila, 4,5-dihidrooxazol-2-ila, isoxazol-5-ila,

[1,2,4]-oxadiazol-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila, oxazol-4-ila, furan-3-ila, 4-metil-tiofen-2-ila, tiazol-5-ila, tetrazol-1-ila, [1,2,4] triazol-1-ila, 2-metil-tiazol-5-ila, 1-metil-pirazol-4-ila, 2-tiolil-imidazol-1-ila, piridin-2-ila, ou 2,5-dimetil-pirrol-1-ila).

[00155] Em modalidades determinadas de fórmula (V) ou de fórmula (V), R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar um anel de cinco ou seis membros que opcionalmente inclui um ou dois heteroátomos selecionados dentre O, S e N. Em muitas destas modalidades, R^3 e R^4 junto com os átomos aos quais eles são fixados podem formar: um aromático de cinco membros com um nitrogênio, isto é, um anel pirrol; um aromático de cinco membros com dois nitrogênios, isto é, um anel pirazol ou imidazol; um aromático de cinco membros com um nitrogênio e um oxigênio, isto é, um anel oxazol ou isoxazol; um aromático de cinco membros com um nitrogênio e um enxofre, isto é, um anel tiazol ou isotiazol; um aromático de cinco membros com um oxigênio, isto é, um anel furanila; ou um aromático de cinco membros com um enxofre, isto é, um anel tiofenila.

[00156] Em uma determinada modalidade, os compostos da invenção podem ter a fórmula (VII)



(VII)

em que:

X é $-CH_2-$; ou $-O-$;

R^1 é alquila; alquenila; cicloalquila; ou cicloalquenila; ou halo;

R^2 é hidrogênio; alquila; alquenila; amino; halo; amido; haloalquila; alcóxi; hidróxi; haloalcóxi; nitro; hidróxialquila; alcóxialquila; hidróxialcóxi; alquilalalcóxi; alquilsulfonila; arilsulfonila; ciano; arila; heteroarila; heterociclila; heterociclilalcóxi; arilóxi; heteroarilóxi; aralquilóxi;

heteroaralquilóxi; fenóxi opcionalmente substituído; ou $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ ou $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ onde m e n cada independentemente é 0 ou 1, Z é O ou NR^g , R^f é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, hidróxialquila ou alcóxialquila, e cada R^g é independentemente hidrogênio ou alquila;

um dentre R^7 e R^8 é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila;

um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila;

Q é CR^9 , um de A e E é O, S ou NR^{10} e o outro é CR^9 ou N; ou

Q é N, um de A e E é NR^{10} e o outro é CR^9 ;

cada R^9 é independentemente hidrogênio, alquila, halo ou alcóxi; e

R^{10} é hidrogênio, alquila, hidróxialquila, alcóxialquila, $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$, ou $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$.

[00157] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), A é NR^{10} , e Q e E são CR^9 .

[00158] Em modalidades determinadas de fórmula (VII) E é NR^{10} , e A e Q são CR^9 .

[00159] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), Q é NR^{10} , e A e E são CR^9 .

[00160] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), A é O, E é N, e Q é CR^9 .

- [00161] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), A é N, E é O, e Q é CR⁹.
- [00162] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), A é S, E é N, e Q é CR⁹.
- [00163] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), A é N, E é S, e Q é CR⁹.
- [00164] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), E é S, e A e Q são CR⁹.
- [00165] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), E é O, e A e Q são CR⁹.
- [00166] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), A é S, e E e Q são CR⁹.
- [00167] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), A é O, e E e Q são CR⁹.
- [00168] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), A é NR¹⁰, Q é N, e E é CR⁹.
- [00169] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), E é NR¹⁰, Q é N, e A é CR⁹.
- [00170] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), R² é hidrogênio.
- [00171] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), X é -CH₂- ou -O-. Preferivelmente X é O.
- [00172] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), R¹ é alquila, alquenila ou cicloalquila. Preferivelmente, R¹ é etila, ciclopropila, isopropenila ou isopropila. Mais preferivelmente R¹ é ispropila.
- [00173] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

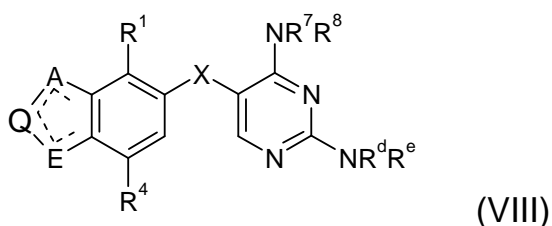
[00174] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), um dentre R^7 e R^8 é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00175] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00176] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), um dentre R^d e R^e é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00177] Em modalidades determinadas de fórmula (VII), R^7 , R^8 , R^d e R^e são hidrogênio.

[00178] Em outras modalidades da invenção, os compostos podem ter a fórmula (VIII)



em que:

X é: $-\text{CH}_2-$; ou $-\text{O}-$;

R^1 é: alquila; alquenila; cicloalquila; ou cicloalquenila; ou halo;

R^4 é: hidrogênio; alquila; alquenila; amino; halo; amido; haloalquila; alcóxi; hidróxi; haloalcóxi; nitro; hidróxialquila; alcóxialquila; hidróxialcóxi; alquinilalcóxi; alquilsulfonila; arilsulfonila; ciano; arila; heteroarila; heterociclila; heterociclilalcóxi; arilóxi; heteroarilóxi; aralquilóxi; heteroaralquilóxi; fenóxi opcionalmente substituído; ou $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-(\text{CO})-\text{R}^f$ ou $-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_n-\text{SO}_2-(\text{NR}^g)_n-\text{R}^f$ onde m e n cada independentemente é 0 ou 1, Z é O ou NR^g , R^f é hidrogênio, alquila, hidróxi, alcóxi, amino, hidróxialquila ou alcóxialquila, e cada R^g é independentemente hidrogênio ou alquila;

um dentre R^7 e R^8 é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; ciclo-

alquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila;

um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: hidrogênio; alquila; cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; haloalcóxi; hidróxialquila; alcóxialquila; acetila; alquilsulfonila; alquilsulfonilalquila; aminocarbonilóxialquila; hidróxicarbonilalquila; hidróxialquilóxicarbonilalquila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila;

Q é CR^9 , um de A e E é O, S ou NR^{10} e o outro é CR^9 ou N; ou

Q é N, um de A e E é NR^{10} e o outro é CR^9 ;

cada R^9 é independentemente hidrogênio, alquila, halo ou alcóxi; e

R^{10} é hidrogênio, alquila, hidróxialquila, alcóxialquila, $-(CH_2)_m-(Z)_n-$ $(CO)-R^f$, ou $-(CH_2)_m-(Z)_n-SO_2-(NR^9)_n-R^f$.

[00179] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), A é NR^{10} , e Q e E são CR^9 .

[00180] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII) E é NR^{10} , e A e Q são CR^9 .

[00181] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), Q é NR^{10} , e A e E são CR^9 .

[00182] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), A é O, E é N, e Q é CR^9 .

[00183] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), A é N, E é O, e Q é CR^9 .

[00184] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), A é S, E é N, e Q é CR^9 .

[00185] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), A é N, E é S, e Q é CR^9 .

[00186] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), E é S, e A e Q são CR⁹.

[00187] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), E é O, e A e Q são CR⁹.

[00188] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), A é S, e E e Q são CR⁹.

[00189] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), A é O, e E e Q são CR⁹.

[00190] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), A é NR¹⁰, Q é N, e E é CR⁹.

[00191] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), E é NR¹⁰, Q é N, e A é CR⁹.

[00192] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), X é -CH₂- ou -O-. Preferivelmente X é O.

[00193] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), R¹ é alquila, alquenila ou cicloalquila. Preferivelmente, R¹ é etila, ciclopropila, isopropenila ou isopropila. Mais preferivelmente R¹ é ispropila.

[00194] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00195] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), um dentre R⁷ e R⁸ é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00196] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), um dentre R^d e R^e é hidrogênio, e o outro é: alquila, cicloalquila; cicloalquilalquila; haloalquila; hidróxialquila; alcóxialquila; alquilsulfonilalquila; acetila; alquilsulfonila; arila; aralquila; arilsulfonila; heteroarila; heteroarilalquila; heteroarilsulfonila; heterociclila; ou heterociclilalquila.

[00197] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), um dentre

R^d e R^e é hidrogênio e o outro é alquila, hidróxialquila ou haloalquila.

[00198] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), R^7 , R^8 , R^d e R^e são hidrogênio.

[00199] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), R^4 é halo, alcóxi, haloalcóxi ou alquilsulfonila.

[00200] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), R^4 é halo, alcóxi, alquilsulfonila ou heteroarila. Preferivelmente R^4 é metóxi, iodo, metanossulfonila ou heteroarila. Mais preferivelmente R^4 é metóxi, bromo, cloro ou iodo. Nas modalidades específicas, R^4 pode ser metóxi, enquanto nas outras modalidades R^4 pode ser iodo.

[00201] Em modalidades determinadas de fórmula (VIII), R^4 é heteroarila. A heteroarila pode ser, de certas modalidades, tetrazolila, pirazolila, oxazolila, imidazolila, tiazolila, tiofenila, triazolila, furanila, isoxazolila, oxadiazolila, benzotiofenila, piridinila, ou pirrolila. Mais especificamente, a heteroarila pode ser tetrazol-5-ila, pirazol-1-ila, 3-metilpirazol-1-ila, oxazol-2-ila, oxazol-5-ila, imidazol-2-ila, tiazol-2-ila, tiazol-4-ila, tiofen-3-ila, 5-cloro-tiofen-2-ila, 1-metilimidazol-2-ila, imidazol-1-ila, pirazol-3-ila, 2-metil-tiazol-4-ila, furan-2-ila, 3,5-dimetilpirazol-1-ila, 4,5-dihidrooxazol-2-ila, isoxazol-5-ila, [1,2,4]-oxadiazol-3-ila, benzo[b]tiofen-3-ila, oxazol-4-ila, furan-3-ila, 4-metil-tiofen-2-ila, tiazol-5-ila, tetrazol-1-ila, [1,2,4]triazol-1-ila, 2-metil-tiazol-5-ila, 1-metilpirazol-4-ila, 2-tiolilimidazol-1-ila, piridin-2-ila, ou 2,5-dimetilpirrol-1-ila).

[00202] Nas modalidades da invenção onde qualquer um dentre R^7 , R^8 , R^d ou R^e é heterociclila ou um grupo que inclui uma porção heterociclila, tal heterociclila ou porção heterociclila pode ser piperidinila, piperazinila, tetrahydrofuranila, tetrahydrotiopiranila, ou 1,1-dioxotetrahydrotiopiranila. Mais preferivelmente, tal heterociclila ou porção heterociclila pode ser piperidin-4-ila, 1-metil-piperidin-4-ila, 1-metanossulfonil-piperidin-4-ila, tetrahydropiran-4-ila, tetrahydrotiopiran-

4-ila, ou 1,1-dioxotrahidrotiopiran-4-ila.

[00203] Onde qualquer um dentre R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , ou R^h é alquila ou contém uma porção alquila, tal alquila é preferivelmente alquila inferior, isto é, C_1 - C_6 alquila, e mais preferivelmente C_1 - C_4 alquila.

[00204] A invenção também provê métodos para tratar uma doença mediada por um antagonista de receptor $P2X_3$, um antagonista de receptor $P2X_{2/3}$, ou ambos, o método compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de um composto de qualquer uma das fórmulas (I) a (VIII). A doença pode ser doença genitourinária ou doença do trato urinário. Em outros casos, a doença pode ser uma doença que é associada à dor. A doença do trato urinário pode ser: capacidade reduzida da bexiga; micturição freqüente; incontinência com urgência; incontinência sob estresse; hiper-reatividade da bexiga; hipertrofia prostática benigna; prostatite; hiperreflexia de detrusor; freqüência urinária; noctúria; urgência urinária; bexiga superativa; hipersensibilidade pélvica; uretrite; prostatite; síndrome de dor pélvica; prostatodinia; cistite; ou hipersensibilidade de bexiga idiopática. A doença associada com dor pode ser: dor inflamatória; dor cirúrgica; dor visceral; dor dental; dor pré-menstrual; dor central; dor devido a queimaduras; enxaqueca ou dores-de-cabeça agrupadas; dano ao nervo; neurite; neuralgias; envenenamento; dano isquêmico; cistite intersticial; dor de câncer; infecção viral, parasitária ou bacteriana; dor pós-traumática; ou dor associada com a síndrome de intestino irritável.

[00205] Os compostos representativos de acordo com os métodos da invenção são mostrados na tabela 1.

Tabela 1:

Nº	Nome
1	N*2*-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*4*-metil-pirimidin-2,4-diamina
2	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
3	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*4*-isoxazol-5-ilmetil-pirimidin-2,4-diamina
4	N*2*-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
5	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*4*-(2-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
6	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*2*-(2,2,2-triflúor-etil)-pirimidin-2,4-diamina
7	3-[2-amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-4-ilamino]-propano-1,2-diol
8	N-[4-amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2-il]-acetamida
9	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*4*-(4-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
10	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*4*-fenil-pirimidin-2,4-diamina
11	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N*2*-fenetil-pirimidin-2,4-diamina
12	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
13	N*4*-isobutil-N*2*-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
14	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*2*-fenil-pirimidin-2,4-diamina
15	N*2*,N*4*-diisopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina

16	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N ² -isopropil-pirimidin-2,4-diamina
17	2-[2-amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-4-ilamino]-etanol
18	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
19	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N ⁴ -[2-(4-metóxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4-diamina
20	N ² -benzil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
21	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N ⁴ -(4-metanossulfonil-ciclohexil)-pirimidin-2,4-diamina
22	N ² -ciclopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
23	N ⁴ -isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
24	N ² -etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
25	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N ⁴ -[2-(3-metóxi-fenil)-etil]-pirimidin-2,4-diamina
26	2-[4-amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2-ilamino]-etanol
27	5-(2-sec-butil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
28	N ² -terc-butil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
29	N ² -isobutil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
30	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N ² -ciclopropil-pirimidin-2,4-diamina
31	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-fenóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina

32	N*4*-isobutil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
33	N*4*-etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
34	N*4*-benzil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
35	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*4*-(2,2,2-triflúor-etil)-pirimidin-2,4-diamina
36	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*2*-(4-metóxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina
37	N*2*-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*4*-fenil-pirimidin-2,4-diamina
38	N*4*-etil-N*2*-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
39	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*4*-(1-metil-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
40	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*2*-(2-metóxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina
41	5-(4,5-dicloro-2-isopropil-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
42	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N*2*-etil-pirimidin-2,4-diamina
43	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
44	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*2*-pirimidin-2-il-pirimidin-2,4-diamina
45	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*2*-(2-metóxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
46	N*4*-benzil-N*2*-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
47	1-(4-{2-[4-amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2-ilamino] -propil} -piperazin-1-il) -etanona

48	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*4*-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
49	N*4*-ciclopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
50	5-(5-etóxi-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
51	N*2*-(2,4-dimetóxi-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
52	N*2*-ciclobutil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
53	5-(4,5-dimetóxi-2-metil-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
54	N*2*-(2-cloro-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
55	5-(4-cloro-2-isopropil-5-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
56	5-(5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
57	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N*2*-(3-metóxi-fenil)-pirimidin-2,4-diamina
58	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
59	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*2*,N*4*-difenil-pirimidin-2,4-diamina
60	5-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
61	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N*2*-isobutil-pirimidin-2,4-diamina
62	5-(6-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
63	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N*2*-fenil-pirimidin-2,4-diamina
64	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
65	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N*2*-metil-pirimidin-2,4-diamina

66	5-(2-isopropil-5-metil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
67	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N ² -metil-pirimidin-2,4-diamina
68	N ² -benzil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
69	2-[2-isopropilamino-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-4-ilamino]-etanol
70	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-N ² -(tetrahidropiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
71	N ² -(4-cloro-fenil)-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
72	5-(2-isopropil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
73	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N ⁴ -metil-pirimidin-2,4-diamina
74	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-N ² -isopropil-pirimidin-2,4-diamina
75	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N ⁴ -(2-metóxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
76	N ² -isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
77	5-(2-etil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
78	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-N ² -fenil-pirimidin-2,4-diamina
79	N ² -terc-butil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
80	N ² -benzil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
81	5-(2-ciclopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
82	N-[4-amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2-il]-acetamida

83	N ² -benzil-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
84	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-N ² -(2,2,2-triflúor-etil)-pirimidin-2,4-diamina
85	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-N ² -(2-metóxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
86	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-4-ilamina
87	3-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-pentano-1,5-diol
88	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N ² -ciclohexil-pirimidin-2,4-diamina
89	2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol
90	5-(2-ciclobutil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
91	1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-etanona
92	(2,4-diamino-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenil)-metanona
93	5-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
94	(2,4-diamino-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenil)-metanol
95	5-(2-bromo-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
96	5-[5-cloro-2-(2-flúor-1-metil-etil)-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
97	(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenil)-(2,4-diamino-pirimidin-5-il)-metanol
98	2-[4-amino-5-(5-cloro-2-etil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol

99	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-N ² *(3- etanossulfonil-1-metil-propil)-pirimidin-2,4-diamina
100	5-(5-bromo-2-etil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
101	5-(5-cloro-2-etil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
102	5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4- diamina
103	(5-(5-flúor-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
104	5-(2-etil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4- diamina
105	5-(2-alil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
106	5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi- benzamida
107	5-(4,5-dimetóxi-2-vinil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
108	ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi- benzóico
109	5-(2-ciclopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
110	5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(1H-tetrazol-5-il)-fenóxi]-pirimidin- 2,4-diamina
111	5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi- benzonitrila
112	éster etílico de ácido 4-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4- metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-piperidin-1-carboxílico
113	[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]- uréia
114	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-N ² *(1-ciclopropil- etil)-pirimidin-2,4-diamina
115	5-(5-cloro-4-difluormetóxi-2-isopropil-fenóxi)-pirimidin-2,4- diamina
116	5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4- diamina

117	N ⁴ -isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N ² -metil-pirimidin-2,4-diamina
118	N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-acetamida
119	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tetrazol-1-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
120	5-(2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
121	5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
122	5-(5-cloro-4-etóxi-2-isopropil-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
123	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-N ⁴ -fenil-pirimidin-2,4-diamina
124	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-N ² -(1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
125	2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-propil éster metílico de ácido carbâmico
126	5-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
127	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-6-metil-pirimidin-2,4-diamina
128	5-[4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzil]-pirimidin-2,4-diamina
129	1-(4-{2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino] -propil} -piperazin-1-il) -etanona
130	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-N ² -(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
131	2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol
132	5-(2-etil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
133	5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-N ² -(tetrahidro-tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina

134	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-N ² -(1,1-dioxo-hexahidro-1λ ⁶ -tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
135	5-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
136	1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-hidróxi-4-isopropil-fenil]-etanona
137	5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
138	5-(2-iodo-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
139	5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzenossulfonamida
140	4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-iodo-5-isopropil-fenol
141	5-(2,5-Diiodo-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
142	3-[4-amino-5-(5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino] -pentano-1,5-diol
143	5-(2-etil-5-iodo-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
144	5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-1-óxi-pirimidin-2,4-diamina
145	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-vinil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
146	5-(5-iodo-2-isopropenil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
147	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-pirazol-1-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
148	5-(5-iodo-2-isopropil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
149	5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(3-metil-pirazol-1-il)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
150	4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilmetil)-2-iodo-5-isopropil-fenol
151	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-oxazol-2-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
152	(S)-2-[4-amino-5-(5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol

153	5-(4-iodo-2-isopropil-5-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
154	5-(4-bromo-2-isopropil-5-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
155	5-(2-etil-5-iodo-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
156	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-triflúormetil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
157	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-4-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
158	[4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-iodo-5-isopropil-fenóxi]-acetonitrila
159	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiofen-3-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
160	(R)-2-[4-amino-5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol
161	5-(7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
162	ácido (S)-2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino] -propiônico
163	5-[5-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
164	5-(8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo [1,4] dióxin-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
165	5-(2-iodo-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
166	5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-N2-(2,2,2-triflúor-etil)-pirimidin-2,4-diamina
167	5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
168	5-(5-bromo-2-ciclopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

169	éster 3-hidróxi-2-hidróximetil-2-metil-propílico de ácido (S)-2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-propiônico
170	5-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
171	5-(2-etil-4-metóxi-5-triflúormetil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
172	5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
173	5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(2H-pirazol-3-il)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
174	5-(5-imidazol-1-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
175	N2-isopropil-5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
176	2-[4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-iodo-5-isopropil-fenóxi]-etanol
177	5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-N2-fenil-pirimidin-2,4-diamina
178	5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzamida
179	5-(7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
180	2-[4-amino-5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-etanol
181	5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(2-metil-tiazol-4-il)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
182	5-[5-iodo-2-isopropil-4-(pirazin-2-ilmetóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
183	5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-N2-(2-metóxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina

184	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
185	5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
186	1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-3-etil-uréia
187	N2-ciclopropil-5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
188	2-[4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-iodo-5-isopropil-fenóxi]-acetamida
189	5-[5-(3,5-dimetil-pirazol-1-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
190	N2-benzil-5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
191	N2-etil-5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
192	5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-N2-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
193	1-[4-amino-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2-ilamino]-2-metil-propan-2-ol
194	N2-isobutil-5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
195	5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-N-metil-benzamida
196	éster etílico de ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-6-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-carboxílico
197	5-(2-isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
198	5-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

199	N2-(4-flúor-fenil)-5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
200	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N2-(2,2,2-triflúor-etil)-pirimidin-2,4-diamina
201	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
202	5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-N2-(tetrahidro-piran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
203	1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-etanol
204	5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[1,4]oxazin-7-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
205	5-(2,5-diisopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
206	5-(5-benzo[b]tiofen-3-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
207	5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(1-metóxi-etil)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
208	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-oxazol-4-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
209	5-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
210	5-[5-(5-cloro-tiofen-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-benzil]-pirimidin-2,4-diamina
211	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-2-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
212	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiofen-3-il-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
213	5-(5-furan-3-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
214	5-(2-isopropil-5-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

215	5-[5-iodo-2-isopropil-4-(pirimidin-2-ilmetóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
216	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-N ² -piridin-2-il-pirimidin-2,4-diamina
217	5-(1,3-dimetil-6-triflúormetil-1H-indol-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
218	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiofen-2-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
219	1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-3-fenil-uréia
220	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N ² -(2-metóxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
221	5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida
222	5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-N ² -metil-pirimidin-2,4-diamina
223	5-[5-iodo-2-isopropil-4-(piridin-2-ilmetóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
224	N-[2-acetilamino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-benzil)-pirimidin-4-il] -acetamida
225	5-[4-(2-flúor-benzilóxi)-5-iodo-2-isopropil-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
226	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-pirrol-1-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
227	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-triflúormetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
228	2-[4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilmetil)-2-iodo-5-isopropil-fenóxi]-etanol
229	5-(6-isopropil-1-metil-1H-indazol-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

230	5-[5-(4,5-dihidro-oxazol-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-benzil]-pirimidin-2,4-diamina
231	5'-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4'-isopropil-2'-metóxi-bifenil-3-carbonitrila
232	5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(4-metil-tiofen-2-il)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
233	5-(7,8-diiodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
234	5-(7-iodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
235	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-N ² -[(S)-1-(4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo[2.2.2] oct-1-il) -etil] -pirimidin-2,4-diamina
236	5-(5-iodo-2-isopropil-4-prop-2-inilóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
237	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
238	5-(4-etóxi-5-iodo-2-isopropil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
239	5-[5-iodo-2-isopropil-4-(piridin-3-ilmetóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
240	5-(4-benzilóxi-5-iodo-2-isopropil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
241	5-(4-isopropil-6-metóxi-bifenil-3-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
242	5-(6-isopropil-2-metil-2H-indazol-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
243	5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
244	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-5-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
245	1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-pirrolidin-2-ona

246	5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
247	5-[5-cloro-2-(1-flúor-1-metil-etil)-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
248	5-[5-iodo-2-isopropil-4-(2-metóxi-etóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
249	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-oxazol-5-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
250	1-[4-cloro-2-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-5-metóxi-fenil]-etanol
251	5-(2-isopropil-3-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
252	2-[2-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-iodo-5-metóxi-fenil]-propan-1-ol
253	ácido 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-5-isopropil-3-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxílico
254	5-[5-iodo-2-isopropil-4-(2-metóxi-benzilóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
255	5-[5-iodo-2-isopropil-4-(2,2,2-triflúor-etóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
256	5-[5-iodo-2-isopropil-4-(3,4,5-trimetóxi-benzilóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
257	2-[2-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-iodo-5-metóxi-fenil]-propan-2-ol
258	5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(4-metil-tiofen-3-il)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
259	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
260	5-[5-iodo-2-isopropil-4-(1-metil-piperidin-2-ilmetóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
261	5-[5-iodo-2-isopropil-4-(tetrahidro-piran-2-ilmetóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina

262	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]triazol-1-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
263	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)- <i>N</i> ² -(2-metóxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina
264	5-(4'-flúor-4-isopropil-6-metóxi-bifenil-3-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
265	5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)- <i>N</i> ² -(2,2,2-triflúor-etil)-pirimidin-2,4-diamina
266	5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilmetil)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila
267	5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(2-metil-tiazol-5-il)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
268	5-(2-isopropil-4-metóxi-6-metil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
269	5-(5-etanossulfonil-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
270	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-5-il-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
271	1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-1 <i>H</i> -imidazol-2-tiol
272	5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
273	5-[5-iodo-2-isopropil-4-(piridin-4-ilmetóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
274	5-(4-iodo-2-isopropil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
275	5-(5-iodo-4-isopropil-2-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
276	5-(5-flúor-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
277	5-(4'-flúor-5-isopropil-2-metóxi-bifenil-4-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina
278	5-[4-(3-flúor-benzilóxi)-5-iodo-2-isopropil-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina

279	5-(4-bromo-2-isopropil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
280	5-(4-furan-2-il-2-isopropil-5-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
281	2-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-propan-2-ol
282	ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-6-isopropil-1-metil-1 <i>H</i> -indol-3-carboxílico
283	5-[4-(2,6-diflúor-benzilóxi)-5-iodo-2-isopropil-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
284	5-(5-iodo-2-isopropil-4-fenetilóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
285	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-piridin-4-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
286	5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)- <i>N</i> ² -(1-metil-piperidin-4-il)-pirimidin-2,4-diamina
287	5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)- <i>N</i> -etil-4-isopropil-2-metóxi-benzenossulfonamida
288	5-[2-isopropil-5-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
289	5-(2-isopropil-4-metóxi-5-piridin-3-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
290	5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi- <i>N,N</i> -dimetil-benzamida
291	5-[5-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina
292	5-(2-etil-3-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina
293	5-(2-bromo-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
294	éster etílico de ácido 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-5-isopropil-3-metil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxílico

[00206] Os compostos da presente invenção podem ser feitos por

uma variedade de métodos mostrados nos esquemas de reação sintéticos ilustrativos mostrados e descritos abaixo.

[00207] Os materiais de partida e reagentes usados para preparar estes compostos geralmente são ou disponíveis a partir de fornecedores comerciais, como Aldrich Chemical Co, ou são preparados por métodos conhecidos dos versados na técnica seguindo os procedimentos especificados nas referências tais como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, **1991**, volumes 1-15; *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, Elsevier Science Publishers, 1989, volumes 1-5 e Supplementals; e *Organic Reactions*, Wiley & Sons: New York, **1991**, volumes 1-40. Os seguintes esquemas de reação sintéticos são apenas ilustrativos de alguns métodos pelos quais os compostos da presente invenção podem ser sintetizados, e várias modificações destes esquemas de reação sintéticos podem ser feitas e serão sugeridas aos versados na técnica com referência à descrição contida neste Pedido.

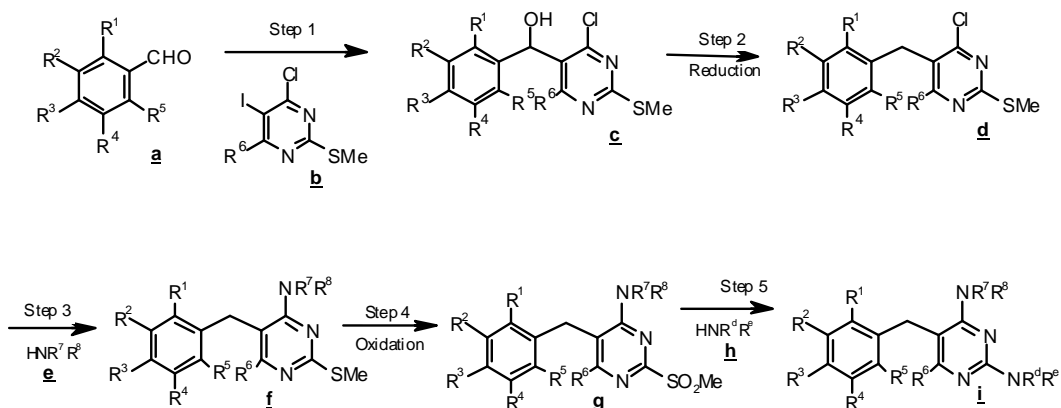
[00208] Os materiais de partida e os intermediários dos esquemas de reação sintéticos podem ser isolados e purificados se desejado usando técnicas convencionais, incluindo mas não limitadas a, filtração, destilação, cristalização, cromatografia, e similares. Tais materiais podem ser caracterizados usando meios convencionais, incluindo constantes físicas e dados espectrais.

[00209] Salvo especificado em contrário, as reações descritas aqui preferivelmente são conduzidos sob uma atmosfera inerte a pressão atmosférica em uma temperatura de reação na faixa de cerca de -78°C a cerca de 150°C, mais preferivelmente de cerca de 0°C a cerca de 125°C, e mais preferivelmente e convenientemente a cerca de temperatura ambiente (TA), por exemplo, cerca de 20°C.

[00210] O esquema A abaixo ilustra um procedimento sintético utilizável para preparar os compostos específicos de fórmula (I) em que X

é metileno, Y é $-NR^dR^e$, e $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^d$, e R^e são como definidos aqui.

ESQUEMA A



Legenda da figura:

etapa 1

etapa 2/redução

etapa 3

etapa 4/óxidação

etapa 5

[00211] Na etapa 1 do esquema A, benzaldeído **a** é alquilado com o reagente de Grignard derivado de 4-cloro-5-iodo-2-metilsulfanilpirimidina **b** ou semelhante iodopirimidina dando uma α -hidróxi benzil pirimidina **c**. A iodopirimidina usada nesta etapa pode ser preparada de acordo com o procedimento descrito por Sakamoto et al, Chem. Pharm. Bull. 34: 2719 (1986). Benzaldeídos numerosos substituídos **a** são comercialmente disponíveis ou são facilmente preparados por técnicas bem conhecidas dos versados na técnica. Em muitos casos, um "aldeído mascarado", como uma imina ou oxazolina, pode ser usado para permitir a introdução de funcionalidades desejadas para benzaldeído **a**, após o que o aldeído mascarado é desprotegido para dar o grupo aldeído livre. Os esquemas de proteção aldeído deste tipo são mostrados nos exemplos experimentais abaixo.

[00212] A reação de etapa 1 pode ser realizada na presença de um

brometo de alquil magnésio sob condições solventes apróticas polares secas.

[00213] Na etapa 2, alfa-hidróxi benzil pirimidina **c** é reduzida para dar benzil pirimidina **d**. A redução de etapa 2 pode ser obtida usando trietilsilano e ácido trifluoracético (TFA) sob condições solventes polares.

[00214] Na etapa 3, uma primeira aminação pela reação de amina **e** com benzil pirimidina **d** dá benzil aminopirimidina **f**. Amina **e** pode compreender qualquer amina primária ou secundária apropriada tendo funcionalidades R⁷ ou R⁸ de acordo com a invenção. Amina **e** pode compreender, por exemplo, amônia, metilamina, etilamina, isopropilamina, anilina, benzilamina, feniletilamina, ciclopropilamina, dimetilamina, aziridina, pirrolidina, piperidina, e similares. A aminação da etapa 3 pode ser realizada por aquecimento de benzil pirimidina **d** na presença de amina **e** em excesso sob condições vedadas.

[00215] Na etapa 4, uma oxidação do grupo metilsulfanila de benzil aminopirimidina **f** é realizada para dar amino metanossulfonil benzilpirimidina **g**. A oxidação da etapa 4 pode ser realizada usando ácido metacloroperbenzóico (mCPBA), OXONE[®], ou agente de oxidação semelhante, sob pressão suave e condições solventes polares.

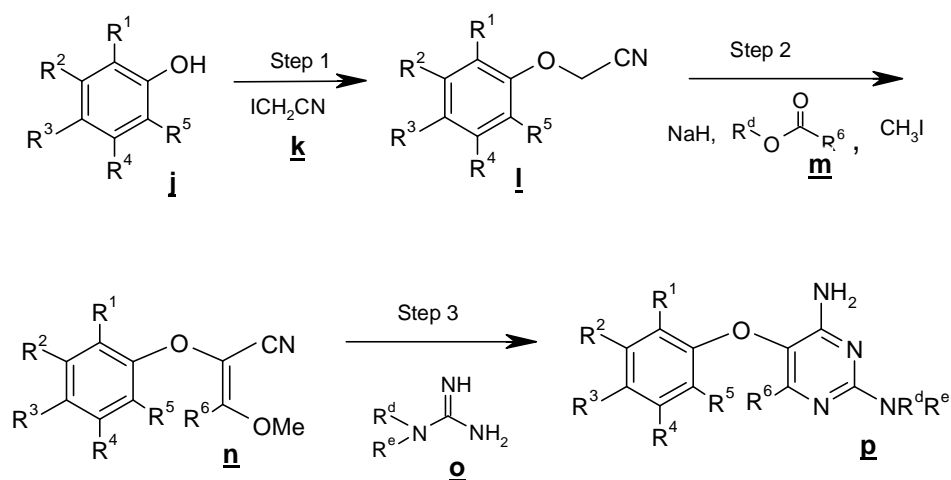
[00216] Uma segunda aminação ocorre na etapa 6 em que amino metanossulfonil benzilpirimidina **g** é tratado com amina **h** para desclocar o grupo metanossulfonila e prover diamino benzilpirimidina **i**. A diamino benzilpirimidina **i** é um composto da fórmula (I) sendo utilizável nos métodos da invenção. A aminação da etapa 6 pode ser obtida por aquecimento de amino metanossulfonil benzilpirimidina **g** na presença de amina **h** em excesso sob pressão suave e condições solventes polares.

[00217] Variações numerosas no procedimento acima são possíveis e serão sugeridas aos versados na técnica quando do estudo desta

descrição. Por exemplo, vários reagentes de pirimidina podem ser usados no lugar de iodopirimidina **b** na etapa 1. Em tal variação, descrita nos exemplos experimentais abaixo, benzaldeído **a** pode ser tratado com 5-lítio-2,6-dimetóxi pirimidina [Mathson et al, JOC 55(10): 3410 - 3412 (1990)] para formar um álcool dimetóxi benzil pirimidina que é subseqüentemente oxidado com MnO_2 . A cetona resultante pode então ser aminada para deslocar os grupos metóxi para dar uma diamino benzilpirimidina de acordo com a invenção.

[00218] O esquema B abaixo ilustra outro procedimento sintético utilizável para preparar os compostos específicos de fórmula (I) acima, em que X é O, Y é $-NR^dR^e$, R^7 e R^8 são hidrogênio, e R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^d , e R^e são como definidos aqui.

ESQUEMA B



Legenda da figura:

Etapa 1, 2 e 3

[00219] Na etapa 1 do esquema B, uma O-alquilação é realizada por reação de fenol **j** com uma haloacetonitrila como iodoacetonitrila **k**, para dar ciano éter **l**. Fenóis **j** numerosos substituídos são ou comercialmente disponíveis ou podem ser preparados por técnicas bem conhecidas na técnica para usar na etapa 1. Por exemplo, os benzaldeídos **a** substituídos do esquema A acima podem ser convertidos os fenóis **j** correspondentes via oxidação de Baeyer-Villiger usando peráci-

do como mCPBA, como ilustrado nos exemplos experimentais abaixo. A alquilação de etapa 1 pode ser efetuada na presença de uma base suave sob condições solventes apróticas polares.

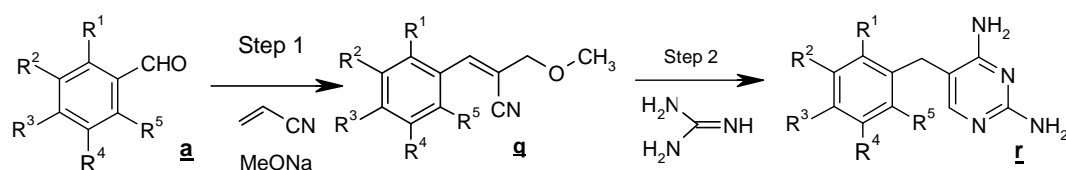
[00220] Na etapa 2, um composto ciano enol éter **n** é formado por tratamento de ciano éter **l** com uma base forte como hidreto de sódio, seguido por introdução de éster **m** para formar um enolato, que por sua vez é alquilado pela adição de iodometano ou outro halogeneto de alquila. Esta etapa pode ser realizada sob condições solventes apróticas polares.

[00221] Na etapa 3, ciano enol éter **n** é reagido com um composto guanidina **o** na presença de uma base, sob condições apróticas polares, para dar diaminopirimidina (VI). A diaminopirimidina (VI) é um composto da fórmula (I) utilizável nos métodos da invenção.

[00222] Como no caso do esquema A discutido acima, variações numerosas no procedimento do esquema B são possíveis e serão facilmente evidentes para os versados na técnica. Por exemplo, aminação seletiva do grupo $-NH_2$ de diamino pirimidina **p**, usando aminação redutiva ou outra técnica, pode ser usada para introduzir as funcionalidades R^7 e R^8 de acordo com a fórmula (I).

[00223] Ainda outro procedimento utilizável para a preparação dos presentes compostos é mostrado no esquema C, em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 e R^5 são como definidos aqui. O esquema C representa uma síntese bem conhecida dos antibacterianos "ormetoprim" e "trimetoprim". Este procedimento sintético é registrado por Manchand et al, J. Org. Chem. 57: 3531 - 3535 (1992).

ESQUEMA C



Legenda da figura:

Etapa 1 - Etapa 2

[00224] No procedimento do esquema C, benzaldeído **a** é tratado com acrilonitrila na presença de metóxido de sódio na etapa 1 para dar um composto fenil metóximetil cinamonitrila **g**, que por sua vez é reagido com guanidina na etapa 2 para dar a diaminopirimidina **r**. Diaminopirimidina **r** é um composto da fórmula (I) em que X é -CH₂-, Y é -NH₂ e R⁶, R⁷ e R⁸ são hidrogênio.

[00225] O procedimento do esquema C é eficaz para usar com benzaldeídos **a** em que grupos R¹ e R⁵ são pequenos, de modo que a funcionalidade aldeído na etapa 1, e funcionalidade metóximetil cinamonitrila na etapa 2, são relativamente não impedidas. No entanto, a introdução, por exemplo, de R¹ como um grupo isopropila ou alquila maior, reduz o rendimento de etapa 1 nominalmente a zero. A tabela 2 abaixo resume os rendimentos relativos providos por esquema C para vários materiais de partida de benzaldeído.

Tabela 2

N ^o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	% de Rendimento
1	H	-H	-OMe	-OMe	-H	67%
2	-OMe	-H	-OMe	-OMe	-H	37%
3	-CH ₃	-H	-OMe	-OMe	-H	34%
4	-Et	-H	-OMe	-OMe	-H	18%
5	-isopropila	-H	-OMe	-OMe	-H	<1%

[00226] Detalhes específicos para a produção dos compostos da invenção são descritos nos exemplos da seção abaixo.

[00227] Os compostos da invenção são utilizáveis para o tratamento de uma ampla faixa de doenças genitourinárias, condições e distúrbios, incluindo estados doentes do trato urinário associados com obstrução da saída da bexiga e condições de incontinência urinária como capacidade reduzida da bexiga, frequência de micção, incontinên-

cia com urgência, incontinência sob estresse, hiper-reatividade da bexiga, hipertrofia prostática benigna (BPH), prostatite, hiperreflexia de detrusor, frequência urinária, noctúria, urgência urinária, bexiga superativa, hipersensibilidade pélvica, uretrite, prostatite, síndrome de dor pélvica, prostatodinia, cistite, e hipersensibilidade de bexiga idiopática, e similares sintomas relacionados com bexiga superativa.

[00228] Espera-se que os compostos da invenção encontrem utilidade como analgésicos no tratamento de doenças e condições associadas com dor dentre uma ampla variedade de causas, incluindo, mas não limitadas a, dor inflamatória, dor cirúrgica, dor visceral, dor dental, dor pré-menstrual, dor central, dor devido a queimaduras, enxaqueca ou dores-de-cabeça agrupadas, danos ao nervo, neurite, neuralgias, envenenamento, dano isquêmico, cistite intersticial, dor de câncer, infecção viral, parasitária ou bacteriana, danos pós-traumáticos (incluindo fraturas e machucados devido à prática de esportes), ou dor associada com distúrbios de intestino funcionais como síndrome de intestino irritável.

[00229] A invenção inclui as composições farmacêuticas compreendendo pelo menos um composto da presente invenção, ou um isômero individual, racêmico ou mistura não-racêmica de isômero ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável do mesmo, junto com pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, e opcionalmente outros ingredientes terapêuticos e/ou profiláticos.

[00230] Em geral, os compostos da invenção serão administrados em uma quantidade terapêuticamente eficaz por qualquer um dos modos aceitos de administração para agentes que servem a utilidades similares. As faixas de doses apropriadas estão tipicamente nas faixas de 1-500 mg de dose diária, preferivelmente 1-100 mg de dose diária, e mais preferivelmente 1-30 mg de dose diária, dependendo de fatores numerosos como a severidade da doença a ser tratada, a idade e sa-

úde relativa do indivíduo, a potência do composto usada, a via e forma de administração, a indicação para a qual a administração é dirigida, e as preferências e experiências do agente médico envolvido. Um versado na técnica do tratamento destas doenças será capaz, sem experimentação indevida, e com base em seu conhecimento pessoal e a descrição deste Pedido, verificar uma quantidade terapêuticamente eficaz dos compostos da presente invenção para uma dada doença.

[00231] Os compostos da invenção podem ser administrados como formulações farmacêuticas incluindo as apropriadas para administração oral (incluindo bucal e sublingual), retal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal, ou parenteral (incluindo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutânea e intravenosa) ou em uma forma apropriada para administração por inalação ou insuflação. O modo preferido de administração geralmente é oral usando um regime de dosagem diária conveniente que pode ser ajustado de acordo com o grau de aflição.

[00232] Um composto ou compostos da invenção, juntos com um ou mais adjuvantes, veículos, ou diluentes convencionais, pode ser colocado na forma de composições farmacêuticas e dosagens unitárias. As composições farmacêuticas e formas de dosagem unitária podem ser compostas de ingredientes convencionais em proporções convencionais, com ou sem compostos ou princípios ativos adicionais, e as formas de dosagem unitárias podem conter qualquer quantidade eficaz apropriada do ingrediente ativo de acordo com a faixa de dosagem diária pretendida a ser empregada. As composições farmacêuticas podem ser empregadas como sólidos, como comprimidos ou cápsulas cheias, semi-sólidos, pós, formulações de liberação prolongada, ou líquidos como soluções, suspensões, emulsões, elixires, ou cápsulas cheias para uso oral; ou na forma de supositórios para administração retal ou vaginal; ou na forma de soluções injetáveis estéreis para uso parenteral. Formulações contendo cerca de um (1) miligrama de

ingrediente ativo ou, mais amplamente, cerca de 0,01 e a cerca de cem (100) miligramas, por comprimido, são conseqüentemente apropriadas para formas de dosagem unitária representativas.

[00233] Os compostos da invenção podem ser formulados em uma ampla variedade de formas de dosagem para administração oral. As composições farmacêuticas e as formas de dosagem podem compreender um composto ou compostos da presente invenção ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos como componente ativo. Os veículos farmacêuticamente aceitáveis podem ser ou sólidos ou líquidos. Preparações de forma sólida incluem pós, comprimidos, pílulas, cápsulas, envoltórios para pós, supositórios, e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que também podem agir como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizadores, lubrificantes, agentes de colocação em suspensão, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, ou um material encapsulante. Em pós, o veículo geralmente é um sólido finamente dividido que é uma mistura com o componente ativo finamente dividido. Em comprimidos, o componente ativo é geralmente misturado com o veículo tendo a capacidade de ligação necessária em proporções apropriadas e compactado na forma e tamanho desejados. Os pós e comprimidos preferivelmente contêm de cerca de um (1) e a cerca de setenta (70) por cento do composto ativo. Os veículos apropriados incluem mas não são limitados a carbonato de magnésio, estearato de magnésio, talco, açúcar, lactose, pectina, dextrina, amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carbóximetilcelulose de sódio, uma cera de ponto de fusão baixo, manteiga de cacau, e similares. O termo "preparação" é destinado a incluir a formulação do composto ativo com material encapsulante como veículo, provendo uma cápsula em que o componente ativo, com ou sem veículos, é circundado por um veículo, que está em associação com o mesmo. Similarmente, cachets e pastilhas

para pós estão incluídos. Comprimidos, pós, cápsulas, pílulas, cachets, e pastilhas podem estar como formas sólidas apropriadas para administração oral.

[00234] Outras formas apropriadas para administração oral incluem preparações de forma líquida incluindo emulsões, xaropes, elixires, soluções aquosas, suspensões aquosas, ou preparações de forma sólida que se destinam a serem convertidos logo antes do uso em preparações em forma líquida. As emulsões podem ser preparadas em soluções, por exemplo, em soluções de propileno glicol aquosas ou podem conter agentes emulsificantes, por exemplo, como lecitina, monoletato de sorbitano, ou acácia. As soluções aquosas podem ser preparadas por dissolução do componente ativo em água e adição de colorantes apropriados, aromatizantes, estabilizadores, e agentes espessantes. As suspensões aquosas podem ser preparadas por dispersão do componente ativo finalmente dividido em água com material viscoso, como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carbóximetilcelulose de sódio, e similares agentes de colocação em suspensão bem conhecidos. As preparações de forma sólida incluem soluções, suspensões, e emulsões, e podem conter, além disso o componente ativo, colorantes, aromatizantes, estabilizadores, tampões, adoçantes artificiais e naturais, dispersantes, espessantes, agentes solubilizantes, e similares.

[00235] Os compostos da invenção podem ser formulados para administração parenteral (por exemplo, por injeção, por exemplo, injeção de bolo ou infusão contínua) e podem ser apresentados na forma de dose unitária em ampolas, seringas pré-cheias, recipientes de infusão de volume pequeno ou de múltiplas doses, com um conservante adicionado. As composições podem tomar tais formas como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleoso ou aquoso, por exemplo, soluções em polietileno glicol aquoso. Exemplos de veículos

oleosos ou não aquosos, diluentes, solventes ou veículos, incluem propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais (por exemplo, azeite de oliva), e ésteres orgânicos injetáveis (por exemplo, oleato de etila), e podem conter agentes de formulação como agentes conservantes, umectantes, emulsificantes, ou de colocação em suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente ativo pode estar na forma de pó, obtido por isolamento asséptico de sólido estéril ou por liofilização de solução para constituição antes de uso com um veículo apropriado, por exemplo, água livre de pirogênio estéril.

[00236] Os compostos da invenção podem ser formulados para administração tópica na epiderme como unguentos, cremes ou loções, ou como um emplastro transdérmico. Ungüentos e cremes podem, por exemplo, ser formulados com uma base aquosa ou oleosa com a adição de agentes espessantes e/ou gelificantes apropriados. Loções podem ser formuladas com uma base aquosa ou oleosa e em geral também contendo um ou mais agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, ou agentes colorantes. Formulações apropriadas para administração tópica na boca incluem pastilhas compreendendo agentes ativos em uma base aromatizada, geralmente sacarose e acácia ou tragacanto; pastilhas compreendendo o ingrediente ativo em uma base inerte como gelatina e glicerina ou sacarose e acácia; e colutórios compreendendo o ingrediente ativo em um veículo líquido apropriado.

[00237] Os compostos da invenção podem ser formulados para administração como supositórios. Uma cera de ponto de fusão baixo, como uma mistura de glicerídeos de ácido graxo ou manteiga de cacau é primeiro fundida e o componente ativo é disperso homogênea-mente, por exemplo, por agitação. A mistura homogênea em fusão é então despejada em moldes de tamanho conveniente, deixada resfriar e solidificar.

[00238] Os compostos da invenção podem ser formulados para administração vaginal. Pessários, tampões, cremes, géis, pastas, espumas ou sprays contendo além do ingrediente ativo tais veículos como são conhecidos na técnica são apropriados.

[00239] Os presentes compostos podem ser formulados para administração nasal. As soluções ou suspensões são aplicadas diretamente na cavidade nasal por meio convencional, por exemplo, com um goteador, pipeta ou spray. As formulações podem ser providas em uma forma de dose única ou múltipla. No último caso de um goteador ou pipeta, isto pode ser obtido por administração ao paciente em um volume apropriado, pré-determinado, da solução ou suspensão. No caso de um spray, isto pode ser obtido por exemplo por meio de uma bomba de pulverização atomizadora dosadora.

[00240] Os compostos da invenção podem ser formulados para administração em aerossol, particularmente no trato respiratório e incluindo administração intranasal. O composto geralmente tem um tamanho de partícula pequeno por exemplo da ordem de cinco (5) microns ou menos. Este tal tamanho de partícula pode ser obtido por meios conhecidos na técnica, por exemplo, por micronização. O ingrediente ativo é provido em uma embalagem pressurizada com um propelente apropriado como um cloroflúorcarbono (CFC), por exemplo, diclorodiflúormetano, tricloroflúormetano, ou diclorotetraflúoretano, ou dióxido de carbono ou outros gases apropriados. O aerossol convenientemente também pode conter um tensoativo como lecitina. A dose do fármaco pode ser controlada por uma válvula dosadora. Alternativamente os ingredientes ativos podem ser providos em uma forma de um pó seco, por exemplo, uma mistura de pó do composto em uma base em pó apropriada como lactose, amido, derivados de amido como hidróxipropilmetil celulose e polivinilpirrolidina (PVP). O veículo em pó irá formar um gel na cavidade nasal. A composição em pó pode ser

apresentada na forma de dose unitária por exemplo em cápsulas ou cartuchos de por exemplo, gelatina ou embalagens de blister, a partir do que o pó pode ser administrado por meio de um inalador.

[00241] Quando desejado, as formulações podem ser preparadas com revestimentos entéricos adaptados para administração de liberação prolongada ou controlada do ingrediente ativo. Por exemplo, os compostos da presente invenção podem ser formulados em dispositivos de liberação de fármacos transdérmicos ou subcutâneos. Estes sistemas de liberação são vantajosos quando a liberação prolongada do composto é necessária e quando a adesão do paciente com o regime do tratamento é crucial. Os compostos em sistemas de liberação transdérmica são freqüentemente fixados a um suporte sólido adesivo na pele. O composto de interesse também pode ser combinado com um melhorador da penetração, por exemplo, Azone (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Os sistemas de distribuição de liberação prolongada são inseridos subcutaneamente na camada subdérmica por cirurgia ou injeção. Os implantes subdérmicos encapsulam o composto em uma membrana solúvel em lipídeos, por exemplo, borracha de silicóne, ou um polímero biodegradável, por exemplo, ácido poliláctico.

[00242] As preparações farmacêuticas são preferivelmente nas formas de dosagem unitária. Em tal forma, a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente ativo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, a embalagem contendo quantidades discretas de preparação, como comprimidos embalados, cápsulas, e pós em frascos ou ampolas. Também, a forma de dosagem unitária pode ser uma cápsula, comprimido, envoltório para pós ou pastilhas, ou pode ser qualquer número apropriado de qualquer um destes em forma embalada.

[00243] Outros veículos farmacêuticos apropriados e suas formulações são descritas em *Remington: The Science and Practice of Phar-*

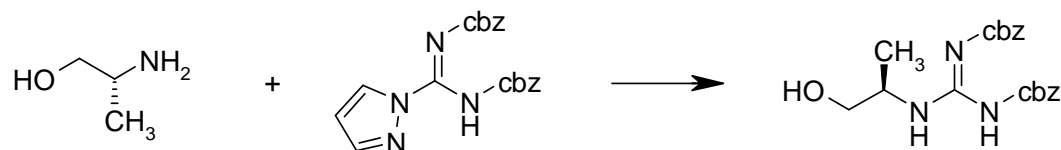
macy **1995**, editado por Martin, Mack Publishing Company, décima nona edição, Easton, Pensilvânia. As formulações farmacêuticas representativas contendo um composto da presente invenção são descritas abaixo.

EXEMPLOS

[00244] As seguintes preparações e os exemplos são dados para permitir aos versados na técnica entender mais claramente e praticar a presente invenção. Eles não devem ser considerados como limitando o escopo da invenção, mas apenas como sendo ilustrativos e representativos da mesma.

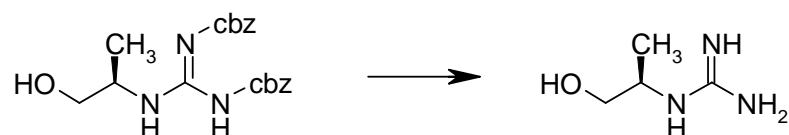
Preparação 1: N-(2-(R)-hidróxi-1-metil-etil)-guanidina

Etapa 1: bis-benzilóxicarbonil-N-(2-(R)-hidróxi-1-metil-etil)-guanidina



[00245] A uma solução de R-(-)-2-amino-1-propanol (0,59 g, 8,0 mmols) em 50 mL de THF foi adicionada pirrazol carboxamidina (3,0 g, 8,0 mmols, preparada como descrito por Berbatowicz et al, Tetrahedron 34: 3389 (**1993**)). Após 16 horas, a mistura foi concentrada a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (93:7 acetato de etila/CH₂Cl₂) deu bis-benzilóxicarbonil- N-(2-(R)-hidróxi-1-metil-etil)-guanidina (3,0 g, 97%) como um sólido branco.

Etapa 2: N-(2-(R)-hidróxi-1-metil-etil)-guanidina



[00246] A uma solução de bis-benzilóxicarbonil-N-(2-(R)-hidróxi-1-metil-etil)-guanidina em 75 mL de EtOH foram adicionados 10% de Pd/C (0,10 g). A mistura foi agitada sob 1 atmosfera de H₂. Após 16 horas, a mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada a vácuo para dar N-(2-(R)-hidróxi-1-metil-etil)-guanidina (0,44

g, 69%).

[00247] Usando as aminas apropriadas com o procedimento acima, os seguintes compostos guanidinas também foram preparados:

N-(3-etanossulfonil-1-metil-propil)-guanidina;

éster etílico de ácido 4-guanidino-piperidin-1-carboxílico;

N-(1-ciclopropil-etil)-guanidina;

N-(tetrahidro-tiopiran-4-il)-guanidina;

N-[2-(4-acetil-piperazin-1-il)-1-metil-etil]-guanidina;

N-(1-hidróximetil-propil)-guanidina

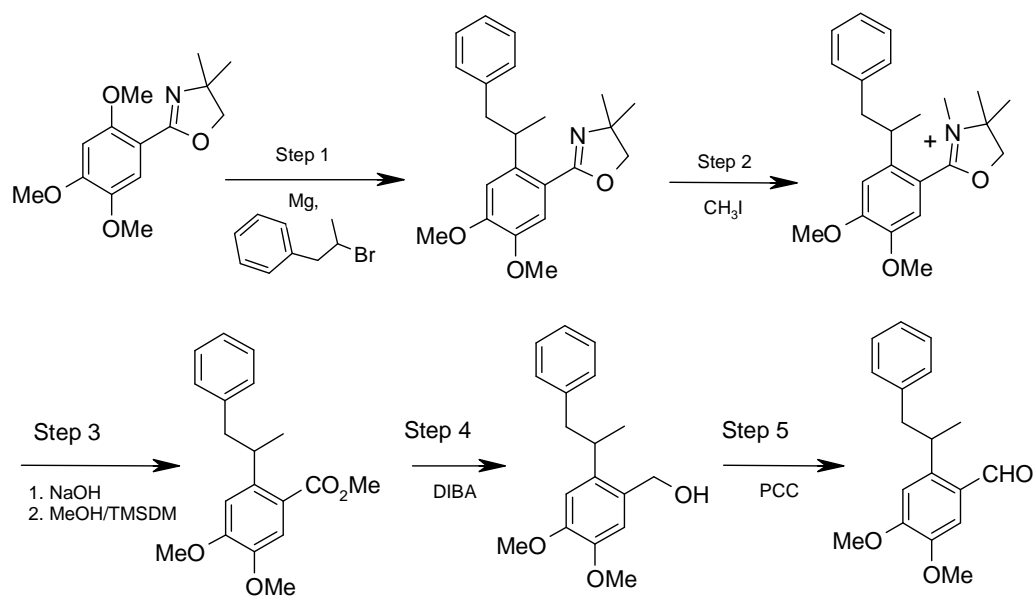
N-(1-metanossulfonil-piperidin-4-il)-guanidina; e

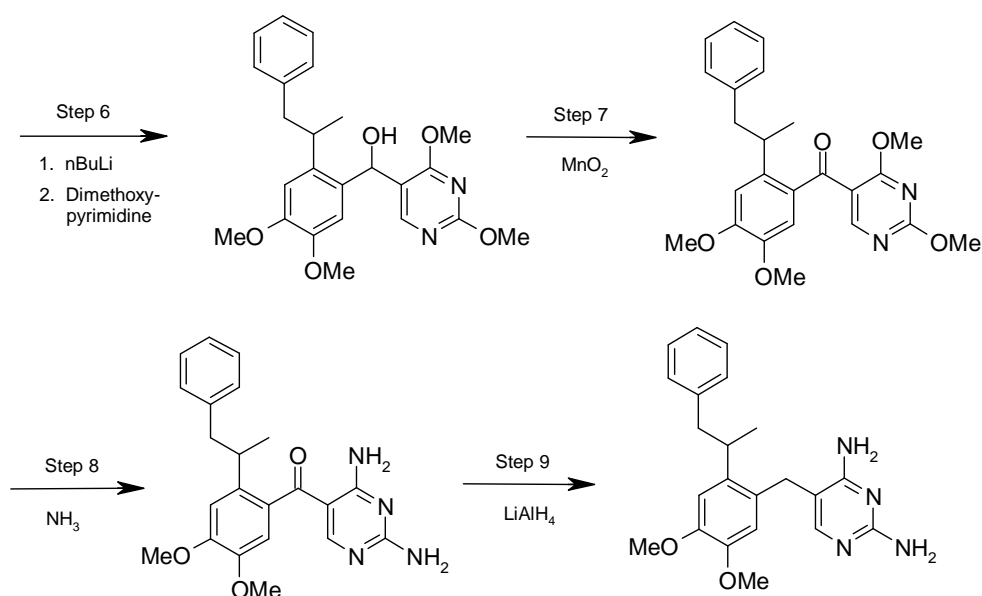
N-[3-hidróxi-1-(2-hidróxi-etil)-propil]-guanidina.

Exemplo 1: 5-[4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzil]-pirimidin-2,4-diamina

[00248] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema D.

Esquema D





Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3, 4 e 5

etapa 6/2. dimetóxi-pirimidina

etapa 7, 8 e 9

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

[00249] O 4,4-dimetil-2-(2,4,5-trimetóxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol usado nesta etapa foi preparado de acordo com o procedimento registrado por Meyers et al, J Org Chem 43: 1372 - 1379 (1978). A uma suspensão em agitação rápida de aparas de magnésio (1,32 g, 54,5 mols) e em 35 mL de tetrahidrofurano (THF) foi adicionado 1,2-dibromoetano (0,10 mL) em uma porção. 2-bromo-1-fenilpropano (10,86 g, 54,5 mmols) foi adicionado em uma taxa que manteve a temperatura interna a 40°C. Após 2,5 horas, a suspensão turva foi transferida via cânula para uma solução de 4,4-dimetil-2-(2,4,5-trimetóxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol (10,013 g, 36,4 mmols) em 50 mL de THF. Após 18 horas, a solução resfriada a 0°C e extinguida pela adição lenta de 10% de NH₄Cl. 500 mL de H₂O foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com H₂O, e lavada com salmoura. Os orgânicos combinados foram secados sobre Na₂SO₄, filtra-

dos e concentrados a vácuo para dar um sólido bruto. Purificações via cromatografia instantânea (4:1 hexano/acetato de etila) deu 2-[4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol como um óleo viscoso claro (7,833 g, 41%).

Etapa 2. iodeto de 2-[4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazólio

[00250] A uma solução de 2-[4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol (7,515 g, 21,3 mmols) em 50 mL de NO_2CH_3 foi adicionado iodometano (2,65 mL, 42,5 mmols). A solução foi aquecida a 110°C. Após 3 horas, a solução foi resfriada e concentrada a vácuo para dar iodeto de 2-[4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazólio (10,108 g) como um sólido laranja.

Etapa 3. éster metílico de ácido 4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzóico

[00251] A uma solução de iodeto de 2-[4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-3,4,4-trimetil-4,5-dihidro-oxazólio (5,132 g, 10,4 mmols) em 52 mL de metanol foi adicionado 4 M de NaOH (5,2 mL, 20,7 mmols). A solução foi aquecida a refluxo. Após 16 horas, a solução foi resfriada a 0°C e acidulada a pH = 1 com HCl concentrado. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com H_2O e lavada com salmoura. Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar um ácido bruto (3,228 g). Uma porção deste ácido (2,919 g, 9,73 mmols) foi dissolvida em uma mistura de 70 mL de benzeno e 20 mL de MeOH. Trimetilsilildiazometano (6,3 mL, 2,0 M em hexanos) foi adicionado em gotas. Após 30 minutos, a solução foi concentrada a vácuo para dar éster metílico de ácido 4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzóico como um óleo (2,886 g).

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

[00252] Hidreto de diisobutil alumínio (22,9 mL, 1,0 M em THF) foi

adicionado a uma solução de éster metílico de ácido 4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzóico (2,886 g, 9,2 mmols) em 100 mL de THF a -78°C durante 10 min. A mistura foi deixada agitar durante 1 h e aquecida em temperatura ambiente. Após 1,5 hora, a mistura foi extinguida pela adição lenta de 50 mL de sal de Rochelle saturado. Rapidamente após agitação durante 30 minutos, a mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada a vácuo. H₂O foi adicionado e uma suspensão foi extraída com acetato de etila, lavada com H₂O e lavada com salmoura. Os orgânicos combinados foram secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo para dar um óleo bruto. Purificação via cromatografia instantânea (3:1 hexano/ acetato de etila) deu [4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanol como um óleo claro (1,269 g, 48%).

Etapa 5. 4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzaldeído

[00253] Uma solução de clorocromato de piridínio (1,253 g, 5,8 mmols) em 40 mL de CH₂Cl₂ foi resfriada a 0°C. [4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanol (1,110 g, 3,88 mmols) em 5,0 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado em gotas e deixada agitar durante 45 minutos. A mistura foi diluída em 200 mL de Et₂O, filtrada através de celite e concentrada a vácuo para dar um óleo marrom escuro. Purificação via cromatografia instantânea (9:1 hexano/acetato de etila) deu 4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzaldeído (0,840 g, 76%) como um óleo claro.

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

[00254] 2,2,6,6-tetrametil piperidina recentemente destilada (0,85 mL, 5,0 mmols) foi dissolvida em 20 mL de THF e resfriada a 0°C. *n*-Butillítio (2,0 mL, 2,5 M em hexanos) foi adicionado em gotas durante 5 minutos e a mistura foi deixada agitar durante 30 minutos e então resfriada a -78°C. 2,4-Dimetóxi-pirimidina (0,353 g, 2,52 mmols) foi adi-

cionado em gotas durante 5 min. Após 45 minutos, a solução foi transferida via uma cânula resfriada em gelo seco em uma solução de 4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzaldeído (0,717 g, 2,52 mmols) em 20 mL de THF a -78°C . Após agitação durante 1 hora, a solução foi aquecida em temperatura ambiente e extinguida pela adição lenta de 50 mL 10% de NH_4Cl . Após 100 mL de H_2O serem adicionados, a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com H_2O e lavada com salmoura. Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar um óleo laranja. Purificação via cromatografia instantânea (3:2 hexano/acetato de etila) deu [4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetóxi-pirimidin-5-il)-metanol (0,551 g, 52%) como um óleo claro.

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

[00255] A uma solução de [4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetóxi-pirimidin-5-il)-metanol (0,418 g, 0,9 mmol) em 20 mL de tolueno foi adicionado MnO_2 (0,335 g, 4,7 mmols). A mistura foi aquecida a refluxo e H_2O foi removida via um coletor Dean-Stark. Após 1 hora, a mistura foi resfriada, filtrada através de uma almofada de celite e concentrada a vácuo para dar um óleo bruto. Purificação via cromatografia instantânea (7:3 hexano/acetato de etila) deu [4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetóxi-pirimidin-5-il)-metanona (0,258 g, 62%) como um óleo claro.

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

[00256] Uma solução de [4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-(2,4-dimetóxi-pirimidin-5-il)-metanona (0,212 g, 0,5 mmol) em 5,0 mL de MeOH foi adicionada a amônia (15 mL, 7,0M em MeOH) em um tubo vedado. A mistura foi aquecida a 80°C . Após 16 horas, a solução foi resfriada e concentrada a vácuo para dar um sólido escuro. Purifi-

cação via cromatografia instantânea (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) deu (2,4-diamino-pirimidin-5-il)-[4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanona (0,162 g, 86%) como um sólido branco.

Etapa 9. 5-[4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzil]-pirimidin-2,4-diamina

[00257] A uma solução de (2,4-diamino-pirimidin-5-il)-[4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-fenil]-metanona (0,413 g, 0,4 mmol) em 10 ml de THF foi adicionado LiAlH₄ (0,73 mL, 1,0 M em THF) durante 5 min. Após cessar a evolução de gás, a mistura foi aquecida a refluxo. Após 3 horas, a mistura foi resfriada a 0°C e extinguida pelo método Fieser. Após 30 minutos, a mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e concentrada a vácuo para dar um sólido branco bruto. A uma solução deste sólido em 5 ml de CH₂Cl₂ foi adicionado TFA (1,1 mL, 14,0 mmols) seguido por trietilsilano (0,4 mL, 2,8 mmols). Após 30 minutos, 50 mL 10% de K₂CO₃ foram adicionados e a mistura foi extraída com acetato de etila e lavada com salmoura. Os orgânicos combinados foram secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (95:5 CH₂Cl₂) deu 5-[4,5-dimetóxi-2-(1-metil-2-fenil-etil)-benzil]-pirimidin-2,4-diamina (0,066 g, 58%) como uma espuma branca; ponto de fusão (sal de HCl) 227,1 - 227- 4°C.

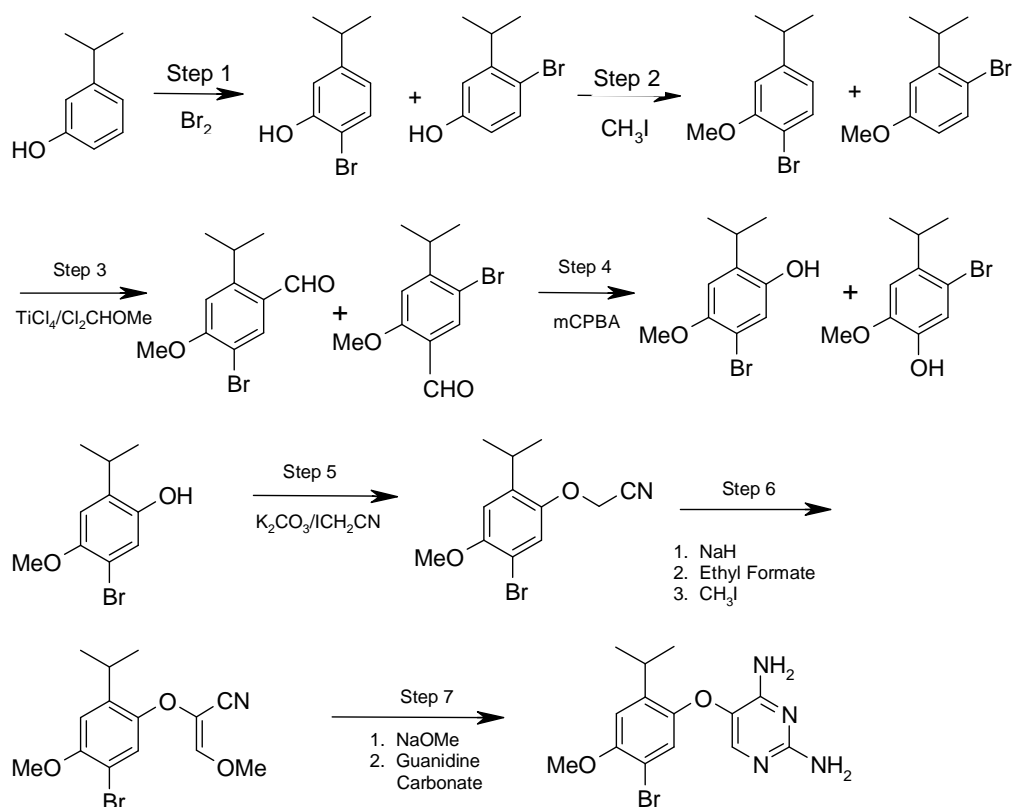
[00258] Usando o procedimento de exemplo 1 descrito acima, mas substituindo 2-bromo-1-fenil propano na etapa 1 com 2-bromopropano ou outros brometos de alquila, e substituindo amônia na etapa 8 com várias alquil ou benzil aminas, foi obtida uma variedade de compostos sob as mesmas condições essenciais de reação. Os compostos adicionais preparados usando o procedimento mostrado no exemplo 1 são mostrados na tabela 1.

Exemplo 2: 5-(5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00259] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado

no esquema E.

Esquema E



Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3, 4 e 5

etapa 6/2. formiato de etila

etapa 7/2. carbonato de guanidina

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

[00260] Uma solução de 3-isopropil fenol (4,975 g, 36,5 mmols) em 37 mL de CCl_4 foi resfriada a -20°C . Bromo (1,9 mL, 38,4 mmols) foi dissolvido em 5,0 mL de CCl_4 e adicionado em gotas em tal taxa que a temperatura interna foi mantida abaixo de -10°C . A mistura foi deixada aquecer em temperatura ambiente. Após 12 horas, a mistura foi tomada em 100 mL de CH_2Cl_2 , lavada com H_2O e então com salmoura. Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar 8,663 g de uma mistura 1:1 de 2-bromo-5-isopropil-fenol e 4-bromo-5-isopropil fenol como um óleo escuro. Estes

dois isômeros eram inseparáveis e foram usados juntos na etapa 2 abaixo.

Etapa 2. 1-bromo-4-isopropil-2-metóxi-benzeno

[00261] A uma mistura de 2-bromo-5-isopropil-fenol e 4-bromo-5-isopropil fenol de etapa 1 (8,663 g, 40,3 mmols), K_2CO_3 (16,710 g, 120,9 mmols) em 50 mL de DMF, foi adicionado iodometano (3,0 mL, 48,3 mmols) com agitação mecânica. A mistura foi aquecida a 50°C durante 4 horas. Após resfriamento em temperatura ambiente 300 mL de H_2O foi adicionado e a solução foi extraída com éter dietílico (Et_2O), lavada com H_2O e lavada com salmoura. Os orgânicos combinados foram secados sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados a vácuo para dar 1-bromo-4-isopropil-2-metóxi-benzeno e 1-bromo-2-isopropil-4-metóxi-benzeno (6,621 g, 72%) como uma mistura 1:1 inseparável na forma de um óleo amarelo-pálido. Esta mistura de regioisômeros foi usada diretamente na etapa 3 abaixo.

Etapa 3. 5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-benzaldeído

[00262] A uma solução de 1-bromo-4-isopropil-2-metóxi-benzeno e 1-bromo-2-isopropil-4-metóxi-benzeno de etapa 2 (6,621 g, 28,9 mmols) em 100 mL de 1,2 dicloroetano foi adicionado $TiCl_4$ (6,3 mL, 57,8 mmols) a 0°C. Após 10 minutos, diclorometóxime tano (Cl_2CHOMe) (2,6 mL, 28,9 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida a refluxo. Após 3 horas, a mistura foi resfriada despejada sobre gelo e acidulada com 50 mL de 2 M de HCl. A suspensão resultante foi extraída com CH_2Cl_2 , e lavada com salmoura. Os orgânicos combinados foram secados sobre $MgSO_4$, filtrados e concentrados a vácuo para dar um óleo verde escuro. Purificação via cromatografia instantânea (96:4 hexano/acetato de etila) deu 5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-benzaldeído e 5-bromo-4-isopropil-2-metóxi-benzaldeído (2,876 g, 39%, 6,621 g, 72%) como uma mistura 1:1 de isômeros inseparáveis na forma de um óleo laranja, que foi usado diretamente na etapa 4.

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

[00263] A uma solução de 5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-benzaldeído e 5-bromo-4-isopropil-2-metóxi-benzaldeído de etapa 3 (2,87 g, 11,2 mmols) em 25 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado mCPBA (2,31 g, 13,4 mmols). Após 16 horas, a mistura foi tomada em 150 mL de CH_2Cl_2 e lavada com NaHCO_3 saturado, e então com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para dar um óleo que foi tomado em 50 mL de MeOH e 30 mL de 4M de NaOH. Após 2 horas, a mistura foi evaporada, diluída com água e acidulada a $\text{pH} = 1$ com HCl concentrado. A mistura foi extraída com acetato de etila (3X 100 mL) e lavada com 100 mL de salmoura. Os orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e evaporados para dar uma mistura de 5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenol e 2-bromo-5-isopropil-4-metóxi-fenol como um resíduo laranja. Estes regioisômeros foram separáveis por cromatografia instantânea (gradiente: hexano, 7:3, 1:1 hexano/ CH_2Cl_2) para dar 5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenol (0,929 g, 34%) como um óleo amarelo que foi usado na seguinte etapa, e 2-bromo-5-isopropil-4-metóxi-fenol (0,404 g, 15%) como um sólido amarelo.

Etapa 5. (5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-acetonitrila

[00264] A uma mistura de 5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenol de etapa 4 (0,831 g, 3,4 mmols) e K_2CO_3 (0,562 g, 4,1 mmols) em 17 mL de dimetil formamida (DMF) foi adicionada iodoacetonitrila (0,594 g, 3,6 mmols). A mistura foi aquecida a 60°C durante 30 minutos e então deixada resfriar em temperatura ambiente. Após resfriamento em temperatura ambiente, a mistura foi tomada em 50 mL de H_2O e extraída com 1:1 tolueno/acetato de etila, lavada com H_2O e então com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para dar um sólido bruto. Purificação via cromatografia instantânea (1:1 hexano/ CH_2Cl_2) deu (5-bromo-2-

isopropil-4-metóxi-fenóxi)-acetonitrila (0,611 g, 63%) como um sólido branco.

Etapa 6. 2-(5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-3-metóxi-acrilonitrila

[00265] Hidreto de sódio (0,122 g, 5,0 mmols, 60% em peso/peso) foi lavado com hexanos seco e evaporado sob uma corrente de nitrogênio. 10 mL de THF foi adicionado e a mistura resfriada a 0°C. (5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-acetonitrila (0,577 g, 2,03 mmols) foi adicionada em porções. Após 30 minutos, formiato de etila (4,9 mL, 60,9 mmols) foi adicionado e a solução foi aquecida a 80°C. Após 4,5 horas, a mistura foi resfriada e 5,0 mL de iodometano foram adicionados em uma porção. Após 16 horas, a solução foi extinguida com H₂O, concentrada a vácuo, extraída com acetato de etila, lavada com H₂O e então lavada com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (9:1 hexano/acetato de etila) deu 2-(5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-3-metóxi-acrilonitrila (0,319 g, 48%) como um sólido branco.

Etapa 7. 5-(5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00266] A uma solução de 2-(5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-3-metóxi-acrilonitrila (0,282 g, 0,9 mmol) e carbonato de guanidina (0,078 g, 0,4 mmol) em 10,0 mL de sulfóxido de dimetila (DMSO) foi adicionado metóxido de sódio (1,0 mL, 1,0 M em MeOH). A mistura foi aquecida a 120°C. O metanol foi coletado via um condensador de via curta. Após 3 horas, a mistura foi resfriada e concentrada a vácuo para dar um óleo bruto. Purificação via cromatografia instantânea (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) deu **17** (0,246 g, 77%) como um sólido rosa; espectro de massa M+H = 352.

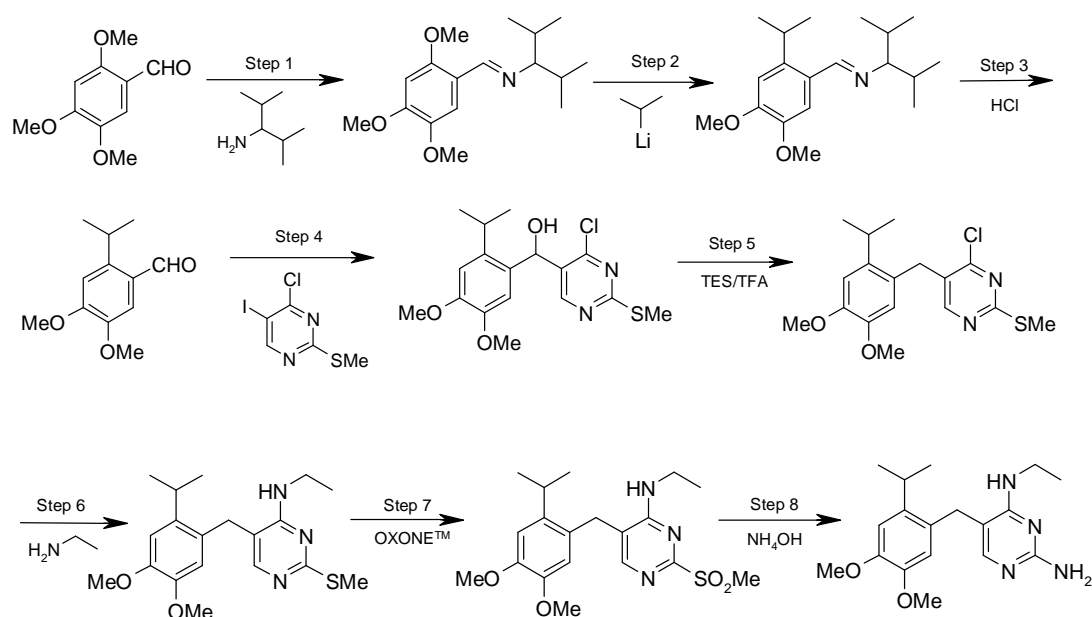
[00267] O procedimento acima pode ser usado com vários fenóis diferentes na etapa 1 e/ou guanidinas substituídas na etapa 7 sob essencialmente as mesmas condições de reação para produzir os com-

postos adicionais. Os compostos adicionais feitos de acordo com o procedimento de exemplo 2 são mostrados na tabela 1.

Exemplo 3: N⁴-etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina

[00268] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema F.

Esquema F



Legenda da figura

etapa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 e 8

Etapa 1. (1-isopropil-2-metil-propil)-(2,4,5-trimetóxi-benzilideno)-amina

[00269] A uma solução de 2,4,5-trimetóxi-benzaldeído (20,10 g, 102,4 mmols) em 200 mL de tolueno foi adicionado 2,4-dimetilpentil-3-amina e ácido *p*-tolueno sulfônico (0,1 g). A mistura foi aquecida a refluxo. O H₂O gerado foi removida com um coletor Dean-Stark. Após 3 horas, a solução foi resfriada, lavada com 50 mL de NaHCO₃ saturado, secada sobre Na₂SO₄ e filtrada. A solução foi concentrada a vácuo para dar um xarope amarelo. Purificação via destilação Kügel-Rhor (80°C, 200 mTorr) deu (1-isopropil-2-metil-propil)-(2,4,5-trimetóxi-benzilideno)-amina (28,70 g, 96%) como um sólido amarelo-pálido.

Etapa 2. (2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzilideno)-(1-isopropil-2-metil-

propil)-amina

[00270] A uma solução de (1-isopropil-2-metil-propil)-(2,4,5-trimetóxi-benzilideno)-amina (1,024 g, 3,5 mmols) em 35 mL de THF a -78°C foi adicionado isopropillítio (6,0 mL, 0,7 M em pentano) em gotas durante 5 minutos. A solução foi deixada agitar 30 min a -78°C . Após aquecer em temperatura ambiente durante 45 minutos a mistura foi extinguida pela adição de 5 mL de 10% de NH_4Cl e concentrada a vácuo. 100 mL de H_2O foram adicionados e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com H_2O e então salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para dar (2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzilideno)-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina como um óleo amarelo.

Etapa 3. 2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzaldeído

[00271] (2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzilideno)-(1-isopropil-2-metil-propil)-amina foi dissolvida em 30 ml de THF. HCl (4,1 mL, 4 M) foi adicionado e a mistura foi aquecida a refluxo. Após 3 horas, a mistura foi resfriada concentrada a vácuo. 100 mL de H_2O foram adicionados e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com H_2O e então com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para dar um óleo laranja. Purificação via cromatografia instantânea (85:15 hexano/acetato de etila) deu 2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzaldeído (0,331 g, 43%) como um óleo claro.

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

[00272] A 4-cloro-5-iodo-2-metilsulfanil-pirimidina usada nesta etapa foi preparada de acordo com o procedimento descrito por Sakamoto et al, Chem. Pharm. Bull. 34:2719 (1986). A uma solução de 4-cloro-5-iodo-2-metilsulfanil-pirimidina (1,10 g, 3,9 mmols) em 20 mL de THF a -40°C foi adicionado brometo de isopropil magnésio (2,3 mL, 2 M em

THF) durante 5 minutos. Após 30 minutos, 2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzaldeído de etapa 3 (1,04 g, 4,6 mmols) foi adicionado e a solução foi aquecida em temperatura ambiente. A mistura foi extinguida pela adição de salmoura, e extraída com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (acetato de etila) deu (4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenil)-metanol (1,168 g, 82%) como um sólido amarelo-claro.

Etapa 5. 4-cloro-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-2-metilsulfanil-pirimidina

[00273] A uma solução de (4-cloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-il)-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenil)-metanol (6,5 g, 17,6 mmols) em 200 mL de CH_2Cl_2 foram adicionados trietilsilano (28,0 mL, 176 mmols) e TFA (70 mL, 881 mmols). Após 2 horas, a solução foi concentrada a vácuo, 10% de K_2CO_3 foi adicionado e extraído com CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (4:1 hexanos/acetato de etila) deu 4-cloro-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-2-metilsulfanil-pirimidina (5,60 g, 91%) como um óleo claro.

Etapa 6. Etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina

[00274] Para um vaso de pressão de vidro contendo 4-cloro-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-2-metilsulfanil-pirimidina (0,212 g, 0,6 mmol) foram adicionados 5,0 mL de etil amina via um condensador de dedo frio. O vaso foi tampado e aquecido a 50°C . Após 16 horas, a solução foi resfriada em temperatura ambiente, evaporada e tomada em H_2O . A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com H_2O e então lavada com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e evaporadas a vácuo. Purificação via

cromatografia instantânea (4:1 hexano/ acetato de etila) deu etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina (0,136 g, 63%) como um sólido branco.

Etapa 7. Etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-2-metanossulfonil-pirimidin-4-il]-amina

[00275] A uma solução de etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]-amina (0,129 g, 0,4 mmol) em 20 mL 1:1 de H₂O/THF foi adicionado OXONE[®] (0,461 g, 0,8 mmol) em 4,0 mL de H₂O. Após 2 horas, 50 mL de H₂O foram adicionados e a mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com H₂O e lavada com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na₂SO₄, filtradas e concentradas a vácuo para dar etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-2-metanossulfonil-pirimidin-4-il]-amina (0,131 g, 92%) como uma espuma branca.

Etapa 8. N^{*4*}-etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina

[00276] A etil-[5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-2-metanossulfonil-pirimidin-4-il]-amina (0,078 g, 0,2 mmol) em um frasco de reator de microondas foram adicionados 2,0 mL de dimetóxi etano e 0,5 mL de NH₄OH concentrado. O frasco foi tampado e colocado em um reator de microondas. A temperatura interna foi aquecida a 145°C. Após 2 horas, uma porção adicional de 0,4 mL de NH₄OH concentrado foi adicionado e a mistura foi aquecida em um adicional de 2 horas. A mistura foi resfriada e concentrada a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (96:4 CH₂Cl₂/MeOH) deu N^{*4*}-etil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina (0,031 g, 47%) como um sólido amarelo-pálido; espectro de massa M+H = 329.

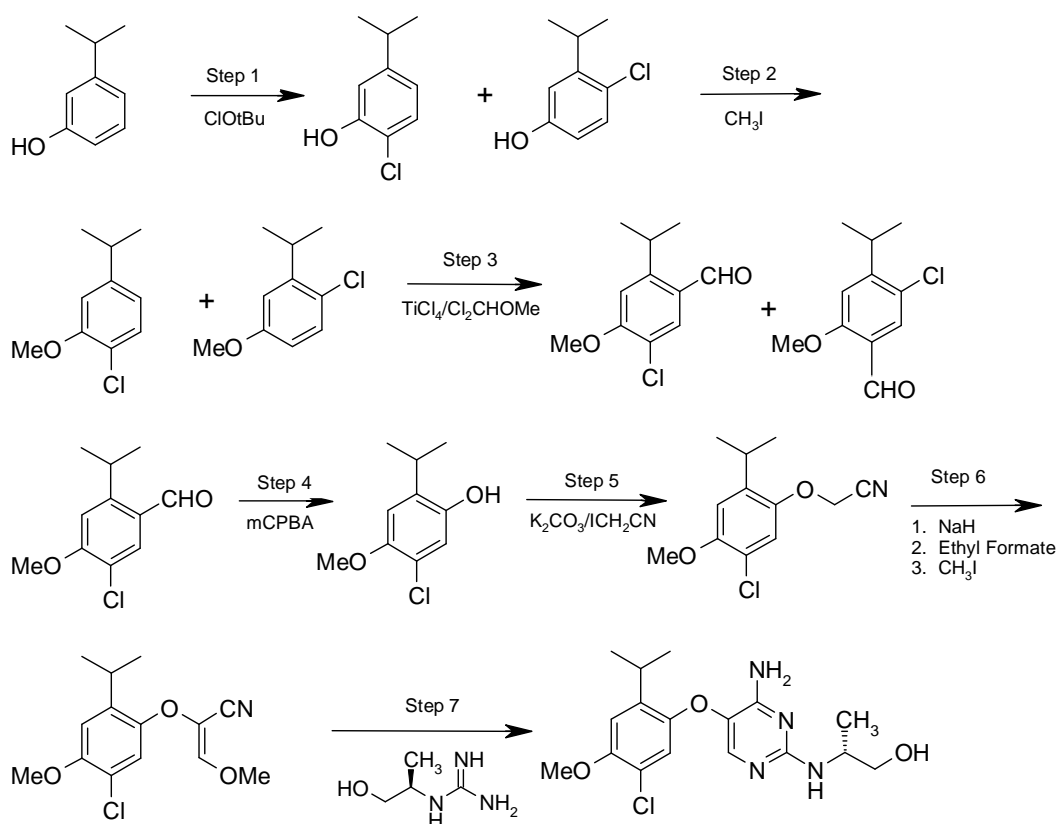
[00277] Uso de reagentes de alquil lítio diferentes na etapa 1 e/ou aminas substituídas diferentes nas etapas 6 e 8 do procedimento acima deram os compostos adicionais sob as mesmas ou muitas condi-

ções de reação similares. Os compostos adicionais feitos pelo procedimento de exemplo 3 são mostrados na tabela 1.

Exemplo 4: 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol

[00278] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema G.

ESQUEMA G



Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3, 4 e 5

etapa 6/2. formiato de etila

etapa 7

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

[00279] Uma solução de 3-isopropil fenol (10,0 g, 73,4 mmols) em 350 mL 9:1 benzeno/CHCl₃ foi resfriada a 0°C. Éster *terc*-butilíco de ácido hipocloroso (8,77 g, 80,8 mmols) foi adicionado em gotas durante 5 min e a mistura foi deixada aquecer em temperatura ambiente.

Após 16 horas, a mistura foi concentrada a vácuo para dar um óleo bruto. Purificação via cromatografia instantânea deu 2-cloro-5-isopropil-fenol e 4-cloro-3-isopropil-fenol (6,540 g, 52%) como uma mistura inseparável 7:3 de isômero na forma de um óleo amarelo-pálido. Os regioisômeros combinados foram usados juntos na seguinte etapa.

Etapa 2. 1-cloro-4-isopropil-2-metóxi-benzeno

[00280] A uma solução de 2-cloro-5-isopropil-fenol e 4-cloro-3-isopropil-fenol de etapa 1 (8,694 g, 47,1 mmols) em 50 mL de DMF foi adicionado K_2CO_3 . Iodometano (3,5 mL, 56,5 mmols) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 50°C. Após 4 horas, H_2O foi adicionada. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com H_2O , lavada e lavada com salmoura. As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo para dar 1-cloro-4-isopropil-2-metóxi-benzeno e 1-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzeno (9,289 g) como uma mistura inseparável 7:3 na forma de um óleo amarelo-pálido, que foi usado diretamente na seguinte etapa.

Etapa 3. 5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzaldeído

[00281] Usando o procedimento de etapa 3 de exemplo 2, o 1-cloro-4-isopropil-2-metóxi-benzeno e 1-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzeno combinados (3,715 g, 20,1 mmols) foram tratados com $TiCl_4$ seguido por Cl_2CHOMe para dar uma mistura de 5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzaldeído e 5-cloro-4-isopropil-2-metóxi-benzaldeído como um óleo amarelo. Estes regioisômeros foram separáveis por cromatografia instantânea (gradiente: hexano, 7:3, 1:1 hexano/ CH_2Cl_2) para dar 5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzaldeído (1,269 g, 30%) como um sólido amarelo-pálido.

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

[00282] Usando o procedimento de etapa 4 do exemplo 2 descrito acima, 5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzaldeído (3,203 g, 15,1 mmols)

deu 5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenol (1,768 g, 58%) como um óleo claro.

Etapa 5. (5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-acetonitrila

[00283] A uma solução de 5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenol (10,36 g, 51,6 mmols) em 40 mL de DMF foi adicionado K_2CO_3 (8,55 g, 62,0 mmols) e a mistura foi aquecida a 65°C. Após 15 minutos, iodoacetonitrila (9,05 g, 54,2 mmols) foi adicionada e a mistura foi aquecida a 80°C durante 1 hora. A mistura foi resfriada, despejada em uma mistura de gelo/ H_2O e extraída com 1:1 tolueno/hexano. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo. O produto bruto foi purificado por passagem através de um plugue curto de sílica para dar (5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-acetonitrila (11,97 g, 97%) como um sólido branco.

Etapa 6. 2-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-3-metóxi-acrilonitrila

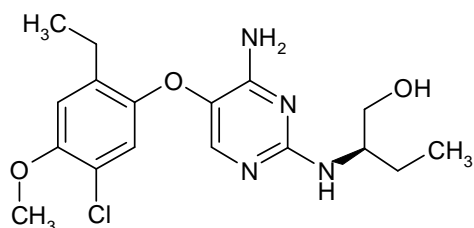
[00284] A uma solução de (5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-acetonitrila (1,44 g, 6,0 mmols) e formiato de etila (2,2 g, 29,2 mmols) em 7 mL de 1,2-dimetóxi etano a 5°C foram adicionados 95% de NaH (0,15 g, 6,0 mmols) em uma porção. A mistura foi aquecida em temperatura ambiente. Após 1 hora, 95% de NaH (0,15 g, 6,0 mmols) foram adicionados em uma porção. Após 1 hora, 10 mL de iodometano foram adicionados e a mistura foi deixada agitar durante 16 horas. A mistura foi concentrada a vácuo, HCl a 1N foi adicionado e a mistura foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas e concentradas a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (85:15 hexano/acetato de etila) deu 2-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-3-metóxi-acrilonitrila (1,41 g, 84%) como um sólido branco.

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

[00285] A uma solução de 2-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-3-

metóxi-acrilonitrila (0,20 g, 0,7 mmol) em 1 mL de DMSO foi adicionado N-(2-(R)-hidróxi-1-metil-etil)-guanidina de preparação 1 (0,10 g, 0,8 mmol). A solução foi aquecida a 120°C. Após 45 minutos, a solução foi resfriada, tomadas em H₂O, e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com H₂O, secadas sobre NaSO₄, filtradas e concentradas a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (95:5 CH₂Cl₂/MeOH) deu 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol (0,128 g, 50%) como um sólido; espectro de massa M+H = 366.

Exemplo 5: 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-etil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-butan-1-ol

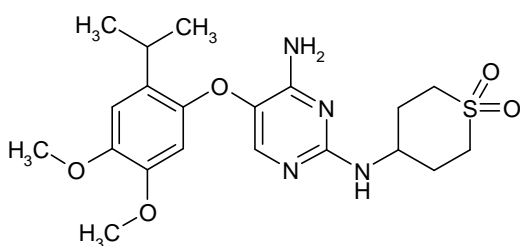


[00286] A uma solução de N-(2-(R)-hidróxi-1-metil-etil)-guanidina de preparação 1 (0,15 g, 1,1 mmol) em 1 mL de DMSO seco foi adicionada 2-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-3-metóxi-acrilonitrila (0,23 g, 0,9 mmol) de etapa 6 de exemplo 4. A mistura foi aquecida a 120°C durante 3,0 horas. A mistura de reação foi resfriada e 20 mL de água foram adicionados e foi extraída com EtOAc (2 X 50 mL). A solução orgânica combinada foi então lavada com água (3 X 50 mL), então com salmoura. A solução foi secada sobre MgSO₄, filtrada e concentrada. O composto foi purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel usando 2% de MeOH/diclorometano. As frações contendo o produto foram combinadas e evaporadas sob pressão reduzida para dar o produto bruto. Este produto foi colocado em suspensão em 2 mL de éter, e 0,6 mL de 1M de HCl/éter (1,5 eq.) foi adicionado. 30 minutos mais tarde, o sólido foi filtrado e lavado com éter para dar 160 mg de 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-

(R)-propan-1-ol como um sal de cloridrato: espectro de massa M+H = 367; PF; 111,4 - 116,9°C.

[00287] O procedimento acima foi usado com vários fenóis e amino guanidinas diferentes essencialmente sob as mesmas condições de reação para produzir os compostos adicionais, que são mostrados na tabela 1.

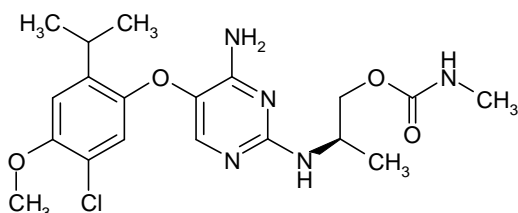
Exemplo 6: N²-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00288] 5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-N²-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina foi preparada de acordo com o procedimento de exemplo 5, usando 2-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-3-metóxi-acrilonitrila (preparada usando o procedimento de exemplo 4) junto com N-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-guanidina de preparação 1.

[00289] A uma mistura de 5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-N²-(tetrahydro-tiopiran-4-il)-pirimidin-2,4-diamina (0,19 g, 0,46 mmol) em 25 mL de metanol e 25 mL de água foi adicionado o OXONE (1,73 g, 1,4 mmol). Esta mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com água (50 mL) e extraída com EtOAc (3 X 50 mL). A solução orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre MgSO₄. A solução foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em uma placa de TLC preparativo (20 x 40 cm) eluindo com EtOAc. O produto recuperado foi agitado com 1,5 eq de 1M HCl/éter para dar 25 mg de N²-(1,1-dioxo-hexahidro-1λ⁶-tiopiran-4-il)-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina sal de HCl: MS (M+H); 441: PF: 255,1 - 257,8°C.

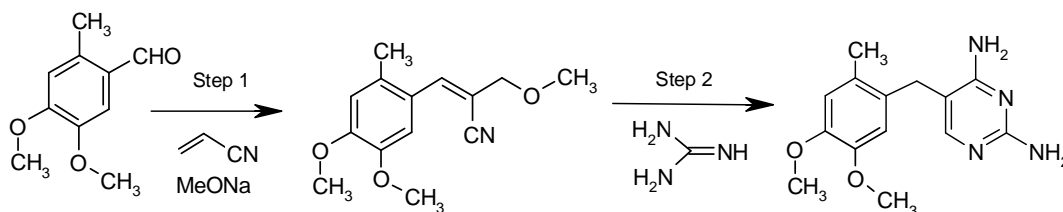
Exemplo 7: éster 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-

pirimidin-2-ilamino]-propílico de ácido metil-carbâmico

[00290] 1,1-Carbonildiimidazol (0,97 g, 6 mmols) foi adicionado a uma solução de 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-(R)-propan-1-ol de exemplo 4 (0,22 g, 0,6 mmol) em 20 mL de THF em temperatura ambiente. A mistura foi agitada durante 2 horas e metilamina (3 mL, 2M/THF, 0,6 mmol) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada durante a noite e concentrada sob pressão reduzida, diluída com água (75 mL), e extraída com EtOAc (2 X 75 mL). A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada com MgSO₄. A solução foi filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em duas placas de sílica de TLC preparativo (20 X 40 cm) eluindo com 5% de MeOH/diclorometano dando 143 mg de éster 2-[4-amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2-ilamino]-propílico de ácido metil-carbâmico: MS (M+H); 424: PF: 63,5 - 69,4°C.

Exemplo 8: 5-(4,5-dimetóxi-2-metil-benzil)-pirimidin-2,4-diamina

[00291] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema H.



Legenda da figura:

etapa 1 e 2

Esquema H

[00292] Este exemplo segue o procedimento descrito por Manchand et al, J. Org. Chem. 57: 3531 - 3535 (1992). Brevemente, na etapa

1,4,5-dimetóxi-2-metil-benzaldeído e metóxido de sódio foram dissolvidos em metanol frio e agitados sob nitrogênio em temperatura ambiente durante 18 horas. A mistura foi resfriada a -15°C , e 3-(4,5-dimetóxi-2-metil-fenil)-2-metóximetil-acrilonitrila bruta foi coletada como filtrado.

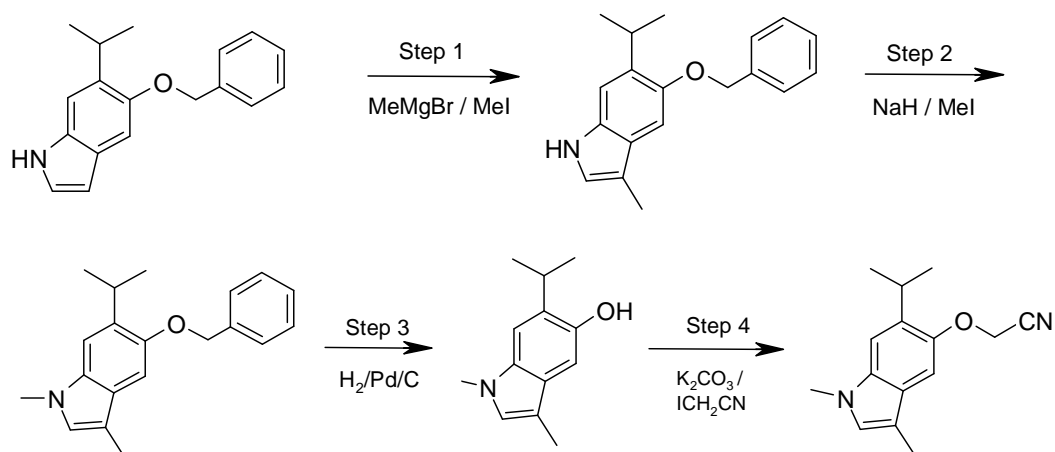
[00293] Na etapa 2, 3-(4,5-dimetóxi-2-metil-fenil)-2-metóximetil-acrilonitrila e metóxido de sódio foram dissolvidos em DMSO seco e agitados durante 3,5 horas a 85°C sob nitrogênio. Carbonato de guanidina foi então adicionado na solução agitada, depois que a temperatura foi elevada a 125°C durante três horas, durante o que o metanol foi removido via um coletor Dean-Stark. A solução foi resfriada em temperatura ambiente, diluída com água, e o filtrado bruto foi recristalizado em DMF para dar 5-(4,5-dimetóxi-2-metil-benzil)-pirimidin-2,4-diamina como um sólido branco. PF: 232°C . Espectro de massa (M+H): 275.

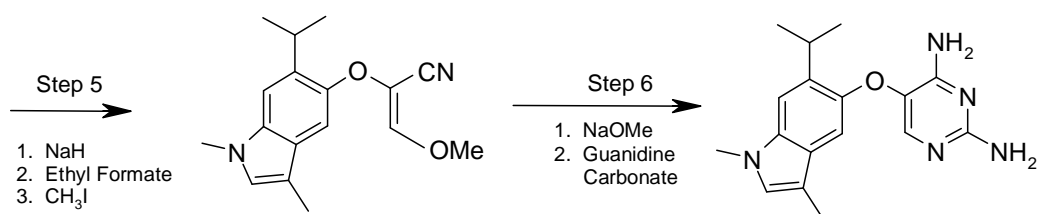
[00294] Os compostos adicionais feitos pelo procedimento de exemplo 8 são mostrados na tabela 1.

Exemplo 9: 5-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00295] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema I.

ESQUEMA I





Legenda da figura:

etapa 1, 2,3 e 4

etapa 5/2. formiato de etila

etapa 6/2. carbonato de guanidina

[00296] O 5-benzilóxi-6-isopropil-1H-indol utilizado na etapa 1 deste exemplo foi preparado de 1-{2-[(5-benzilóxi)-4-(1-metiletil)-2-nitrofenil]etenil}-pirrolidina de acordo com o procedimento registrado por Leonardi et al, Eur. J. Med. Chem. 29: 551 - 559 (1994). A metilação de etapa 3 abaixo também segue o procedimento descrito por Leonardi et al.

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

[00297] A metilação realizada nesta etapa segue o procedimento para alquilação indol registrado por Marino et al. J. Am. Chem. Soc. 114: 5566 - 5572 (1992). 5-Benzilóxi-6-isopropil-1H-indol (0,855 g, 3,22 mmols) foi dissolvido em 20 mL de THF seco, e a solução resultante foi resfriada em um banho de gelo. Brometo de etil magnésio (4,9 ml, 4,9 mmols em éter) foi adicionado em gotas na solução, e a solução foi então agitada durante 4 horas em temperatura ambiente. Iodeto de metila (1,42 g, 10 mmols) foi então adicionado, e a agitação foi continuada durante um adicional de 18 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada em água gelada e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de amônio saturado, secadas (MgSO₄), e concentradas a *vácuo*. O resíduo resultante foi purificado com cromatografia instantânea (acetato de etila/hexanos = 1/9) para dar 325 mg de 5-benzilóxi-6-isopropil-3-metil-1H-indol. Espectro de massa (M+H): 280.

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

[00298] 5-Benzilóxi-6-isopropil-3-metil-1H-indol (0,320 g, 1,15 mmol), KOH (0,264 g, 4,7 mmols), cloreto de benzil tributilamônio (0,071 g, 0,230 mmol), e iodeto de metila (0,107 mL, 1,72 mmol) foram adicionados em 3 mL de tolueno. A mistura resultante foi agitada durante 4 horas a 90°C, resfriada em temperatura ambiente, despejada em água, e extraída com acetato de etila 2 vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, secadas (MgSO₄) e evaporadas *a vácuo* para dar um óleo bruto que foi purificado com cromatografia instantânea (acetato de etila/hexanos = 1/9); rendimento 270 mg de 5-benzilóxi-6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol.

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

[00299] 5-Benzilóxi-6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol (0,270 g, 1,30 mmol) e Pd/C 10% (0,150 g) foram adicionados em 10 mL de metanol, e a mistura foi hidrogenada em um aparelho Parr durante 1,5 hora a 3,8 kg/cm² (55 psi), em temperatura ambiente. O catalisador foi removido por filtração e o solvente foi removido *a vácuo*. O resíduo foi purificado com cromatografia instantânea (5% de acetato de etila em hexanos) para dar 210 mg de 6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ol.

Etapa 4. (6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ilóxi)-acetonitrila

[00300] (6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ilóxi)-acetonitrila foi preparada de 6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ol por tratamento com iodoacetonitrila usando o procedimento de etapa 5 do exemplo 2 acima.

Etapa 5. 2-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ilóxi)-4-metóxi-but-2-enonitrila

[00301] 2-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ilóxi)-4-metóxi-but-2-enonitrila foi preparada de (6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ilóxi)-acetonitrila por tratamento com hidreto de sódio e iodeto de metila usando o procedimento de etapa 6 do exemplo 2 acima.

Etapa 6. 5-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-

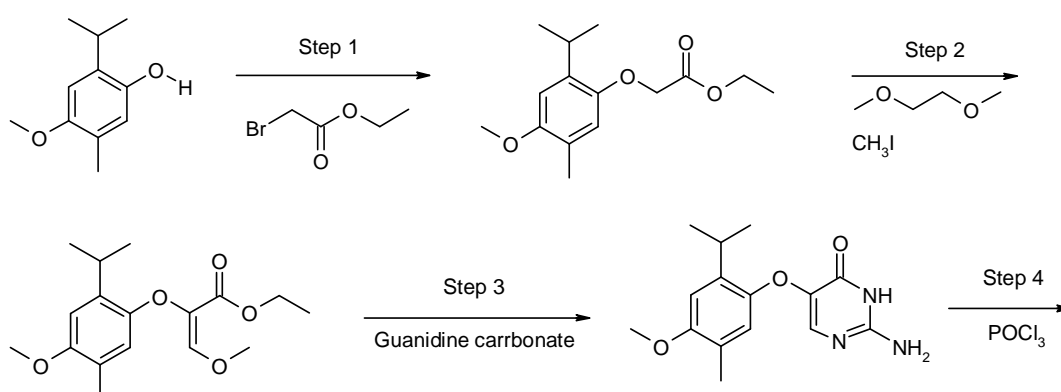
diamina

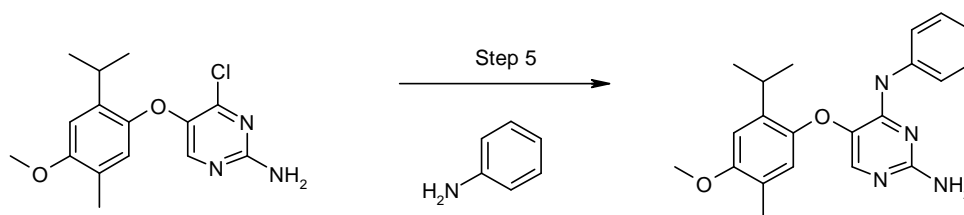
[00302] 5-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina foi preparada de 2-(6-isopropil-1,3-dimetil-1H-indol-5-ilóxi)-4-metóxi-but-2-enonitrila por tratamento com carbonato de guanidina e metóxido de sódio usando o procedimento de etapa 7 do exemplo 2 acima. Este material foi dissolvido em 2,5 ml de etanol absoluto, e 820 ml de HCl a 1N em éter dietílico foram adicionados com agitação. Éter dietílico foi adicionado lentamente até serem formados cristais pequenos, e a solução foi então colocada em um freezer a -10°C durante 18 horas. O sólido que foi formado foi coletado por filtração, lavado com éter dietílico, e secado sob vácuo a 45°C, para dar 171 mg. do sal de cloridrato, Pf: 185,1°C.

[00303] 5-(6-isopropil-1-metil-1H-indol-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina também foi preparada usando o procedimento acima, mas omitindo a 3-metilação de etapa 1. MS (M+H): 298.

Exemplo 10: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-N*4*-fenil-pirimidin-2,4-diamina

[00304] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema J.

ESQUEMA J



Legenda da figura:

etapa 1 e 2

etapa 3/carbonato de guanidina

etapa 4 e 5

Etapa 1. éster etílico de ácido (2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi) - acético

[00305] A uma solução de 2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenol (3,933 g, 21,8 mmols) em acetona (100 ml) foi adicionado carbonato de potássio (20 g, 145 mmols) e bromoacetato de etila (5ml, 45,1 mmols). A mistura foi refluxada durante a noite e foi filtrada através de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida e um resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após remoção do agente de secagem, a solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de sílica-gel (10% a 15% de cloreto de metileno em hexano) para dar éster etílico de ácido (2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-acético como um sólido branco (4,78 g, 82%).

Etapa 2. éster etílico de ácido 2-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-3-metóxi-acrílico

[00306] A uma solução de éster etílico de ácido (2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-acético (4,42 g, 16,6 mmols) em 1,2-dimetóxi etano anidro (60 ml) foi adicionado hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 3,5 g, 87,5 mmols) em temperatura ambiente. Após 5 minutos de agitação, formiato de etila (40 ml, 495 mmols) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 85°C durante 7 horas. Após resfriamento em tem-

peratura ambiente, iodometano foi adicionado e a agitação foi continuada durante a noite. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida e um resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após remoção do agente de secagem, a solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de sílica-gel (10% a 30% de acetato de etila em hexano) para dar éster etílico de ácido 2-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-3-metóxi-acrílico como um óleo amarelo-pálido (1,19 g, 23%).

Etapa 3. 2-amino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-3H-pirimidin-4-ona

[00307] A uma solução de NaOMe [preparada de sódio (0,05 g, 2,17 mmols) em metanol anidro (5 ml)] foi adicionado carbonato de guanidina. Após 5 minutos, uma solução de éster etílico de ácido 2-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-3-metóxi-acrílico (0,22 g, 0,713 mmol) em DMSO anidro (10 ml) foi adicionado. A mistura foi aquecida a 120°C durante 3 horas e foi resfriada e dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após remoção do agente de secagem, a solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de sílica-gel (5% de metanol em cloreto de metileno/0,1% de NH₄OH concentrado) para dar 2-amino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-3H-pirimidin-4-ona como um sólido amarelo-pálido (0,045 g, 22%). MS M+H = 290.

Etapa 4. 4-cloro-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-pirimidin-2-ilamina

[00308] A mistura de 2-amino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-3H-pirimidin-4-ona em óxido de cloro de fósforo (5 ml) foi aquecida a 110°C durante 40 minutos e agitada em temperatura ambiente durante a noite. O solvente foi removido sob pressão reduzida e água

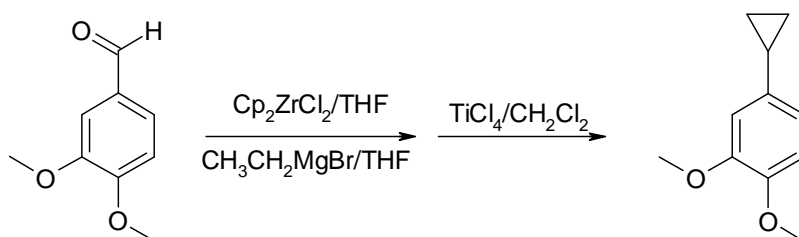
gelada foi adicionada. A solução aquosa foi basificada com carbonato de potássio a pH 9, e extraída com cloreto de metileno. A fase orgânica foi lavada com salmoura e secada sobre sulfato de sódio anidro. Após remoção do agente de secagem, a solução orgânica foi concentrada sob pressão reduzida para dar 4-cloro-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-pirimidin-2-ilamina como um sólido amarelo (0,043 g, 88%). MS M+H = 308.

Etapa 5. 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-N*4*-fenil-pirimidin-2,4-diamina

[00309] Uma suspensão de 4-cloro-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-pirimidin-2-ilamina (0,043 g, 0,14 mmols) em anilina (4 ml) foi colocada em um tubo vedado e aquecida a 100°C durante a noite. Cloreto de metileno foi adicionado e o sólido insolúvel foi removido por filtração através de celite. O filtrado de cloreto de metileno combinado foi lavado com água e secado sobre sulfato de sódio anidro. Após remoção do agente de secagem, a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com cromatografia de sílica-gel (2% de metanol em cloreto de metileno) para dar um resíduo amarelo oleoso, que foi ainda purificado com TLC e HPLC preparativo (5 a 100% de acetonitrila em água com 0,1% de TFA para dar 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi)-N*4*-fenil-pirimidin-2,4-diamina, M+H: 365.

Exemplo 11: 5-(2-ciclopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

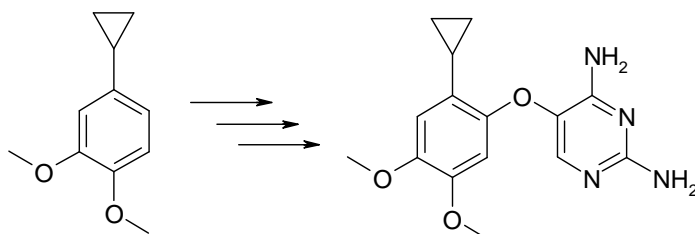
Etapa 1. 4-ciclopropil-1,2-dimetóxi-benzeno



[00310] A uma solução de dicloreto de zirconoceno (1,76 g, 6,02 mmols) em THF seco (25 ml), foi adicionado lentamente brometo de

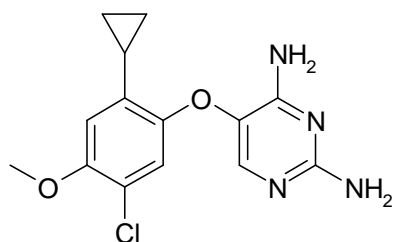
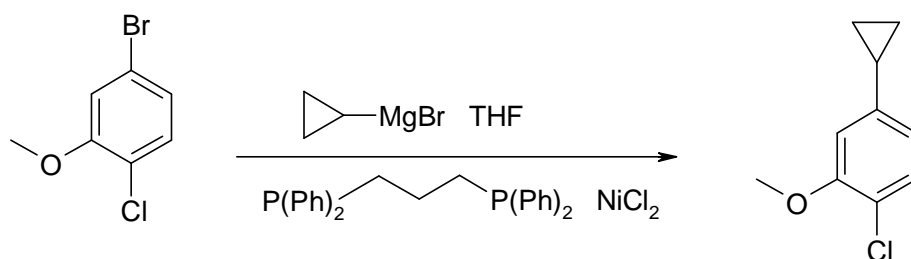
etilmagnésio (12 ml, 1 M em THF, 12 mmols) a -78°C . A solução verde foi agitada durante 15 minutos a -78°C e então aquecida a 2°C até a reação tornar a cor vermelha (15 minutos). Uma solução de 3,4-dimetóxi-benzaldeído (1,00 g, 6,02 mmols) em THF seco (20 ml) foi adicionada e a reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente durante 1,5 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e diclorometano (20 ml) foi adicionado. A mistura de reação foi resfriada a 0°C e cloreto de titânio (IV) (6 ml, 1M em diclorometano, 6 mmols) foi adicionado. A reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente durante 30 minutos, e extinguida com uma solução de cloreto de amônio saturado. A mistura foi filtrada através de celite e dividida entre diclorometano e água. O diclorometano combinado foi lavado com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. A fase orgânica foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente: 8% a 30% de acetato de etila em hexano) para dar 4-ciclopropil-1,2-dimetóxi-benzeno como um resíduo amarelo oleoso (0,2 g, 19%). Ref: Vincent Gandon et al. Eur. J. Org. Chem. 2000, 3713. ^1H RMN (CDCl_3) d: 0,60 - 0,66 (m, 2H), 0,87 - 0,92 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,62 - 6,79 (m, 3H).

Etapa 2. 5-(2-ciclopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



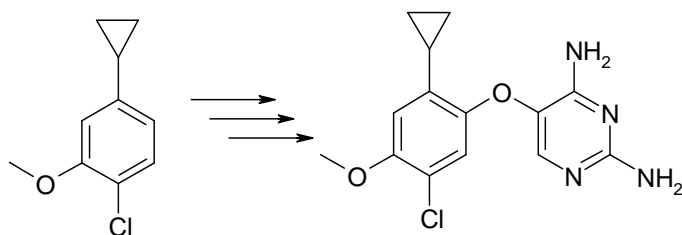
[00311] 5-(2-ciclopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina foi preparada de 4-ciclopropil-1,2-dimetóxi-benzeno seguindo o procedimento de tapa 1 e etapas 3-7 do exemplo 2 acima.

Exemplo 12: 5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-

diaminaEtapa 1. 1-cloro-4-ciclopropil-2-metóxi-benzeno

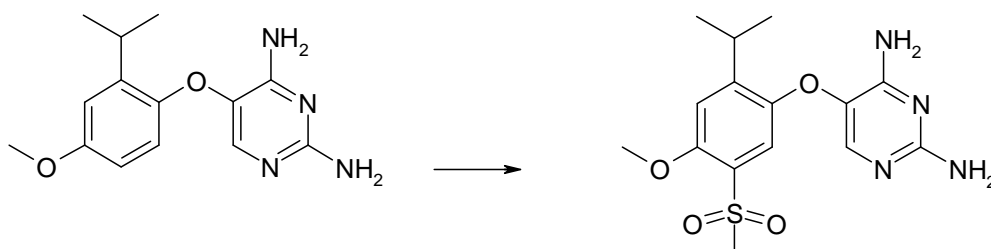
[00312] A uma solução de 4-bromo-1-cloro-2-metóxi-benzeno (1,45 g, 6,55 mmols) em THF seco (10 ml), foram adicionados {1,3-bis (difenilfosfina)-propano} dicloroníquel (II) e brometo de ciclopropilmagnésio (46 ml, 0,5 M em THF, 23 mmols) em temperatura ambiente. A solução foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas, e então aquecida a 65°C durante 48 horas. Uma solução de ácido clorídrico aquoso (1 N, 20 mL) foi adicionada, e a mistura foi então resfriada em temperatura ambiente e agitada durante 30 minutos. A mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica combinada foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (2% de acetato de etila em hexano) para dar 1-cloro-4-ciclopropil-2-metóxi-benzeno como um resíduo amarelo oleoso (0,81 g, 67%). ^1H RMN (CDCl_3) d: 0,65 - 0,70 (m, 2H), 0,94 - 1,00 (m, 2H), 1,85 - 1,89 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,57 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, 2,0 Hz), 7,21 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz).

Etapa 2. 5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00313] 5-(5-cloro-2-ciclopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina foi preparada de 4-ciclopropil-1,2-dimetóxi-benzeno seguindo o procedimento de etapa 1 e etapas 3-7 do exemplo 2 acima.

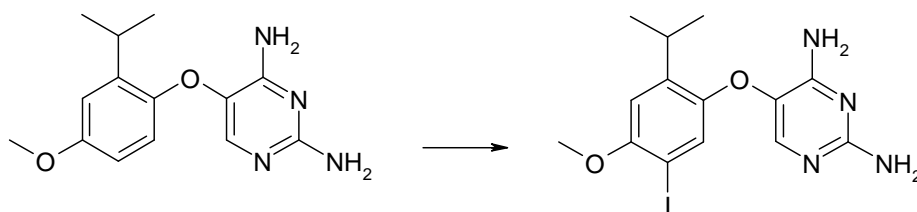
Exemplo 13: 5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00314] A uma mistura de 5-(2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,32 g, 1,17mmol), preparada de acordo com o exemplo 2, e anidrido de metanossulfônico (0,81 g, 4,67 mmols) foi adicionado ácido trifluórometanossulfônico (0,45 g, 3,00 mmols), e a mistura foi aquecida a 80°C durante 16 horas. A mistura de reação foi despejada em água gelada, basificada com uma solução de NaHCO₃ saturado e extraída em diclorometano, que foi secado sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia instantânea em sílica-gel (3% de CH₃OH em CH₂Cl₂ com 0,1% de NH₄OH) deu 5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina como um sólido branco (0,248 g, 90%; 0,107 g), MS (M+H): 353.

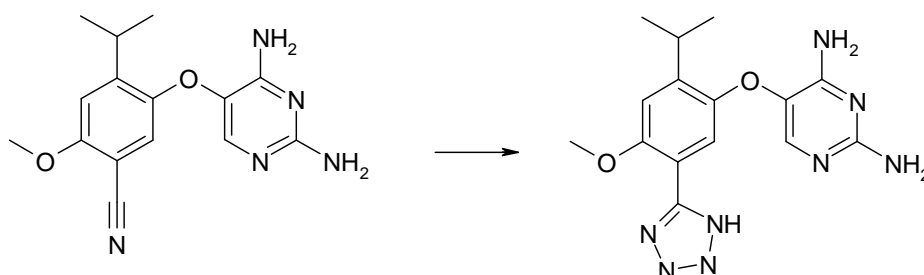
Exemplo 14: 5-[5-(2,3-dihidro-1H-tetrazol-5-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina

Etapas 1: 5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00315] A uma solução de 5-(2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,40 g, 1,44 mmol) em ácido acético glacial (4 ml) em temperatura ambiente foi adicionada uma solução de monocloreto de iodo (0,28 g, 1,76 mmol) em ácido acético glacial (4 ml). Água (6 ml) também foi adicionada, e a reação foi agitada durante 16 horas, após o que outra porção de monocloreto de iodo (0,4 g, 2,47 mmols) em ácido acético glacial (4ml) foi adicionada. A mistura de reação foi agitada durante um adicional de hora em temperatura ambiente. A mistura ácida foi basificada com uma solução de NaHCO_3 saturado e extraída em diclorometano. A camada orgânica foi secada sobre Na_2SO_4 , filtrada e concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia instantânea (5% de CH_3OH em CH_2Cl_2 com 0,1% de NH_4OH) para dar 5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina como um sólido colorido bege (0,536 g, 92%). M+H 400.

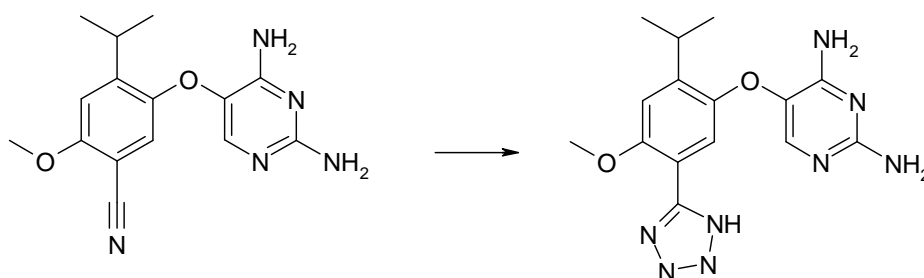
Etapa 2. 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila



[00316] A mistura de 5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,37 g, 0,925 mmol) e CuCN (0,12 g, 1,39 mmols) em DMF (5 ml) foi aquecida a 120°C durante 3 horas. Água (100 ml) foi adicionada, e o precipitado foi coletado. O resíduo foi triturado com diclorometano metanólico (10% de CH_3OH em CH_2Cl_2 com

0,1% de NH_4OH) para liberar o produto de seu complexo de cobre e filtrado. O filtrado foi concentrado e purificado via cromatografia instantânea (3% de CH_3OH em CH_2Cl_2 com 0,1% de NH_4OH) para dar 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila como um sólido branco (0,12 g, 44%): M+H 300.

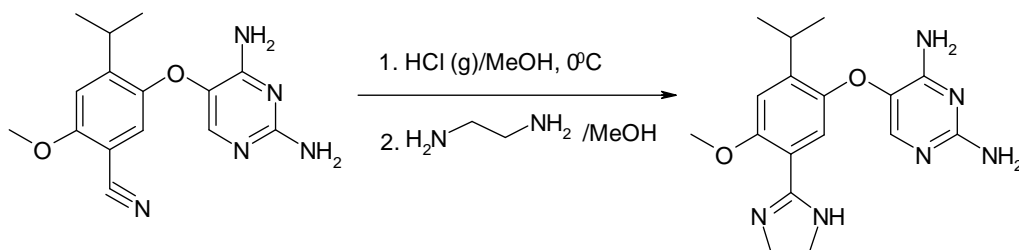
Etapa 3. 5-[5-(2,3-dihidro-1H-tetrazol-5-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina



[00317] A uma solução quente de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila (0,2 g, 0,67 mmol) em xileno (15 ml) a 120°C foi adicionado azidotributil estanho (1,10 g, 0,67 mmol), e a mistura de reação foi aquecida durante duas horas. Outra porção de azidotributil estanho (1,10 g, 3,34 mmols) foi adicionada, e a mistura foi aquecida durante outras 5 horas. A mistura de reação foi resfriada a 0°C e borbulhada com gás HCl durante cinco minutos. O sólido formado foi coletado por filtração e lavado com CH_2Cl_2 (3 x 5 ml). Purificação do sólido por HPLC preparativo (15 - 95% de CH_3CN em água, 10 minutos gradiente) deu sal HCl de 5-[5-(2,3-dihidro-1H-tetrazol-5-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina, como um sólido branco (62 mg, 25%). M+H 343.

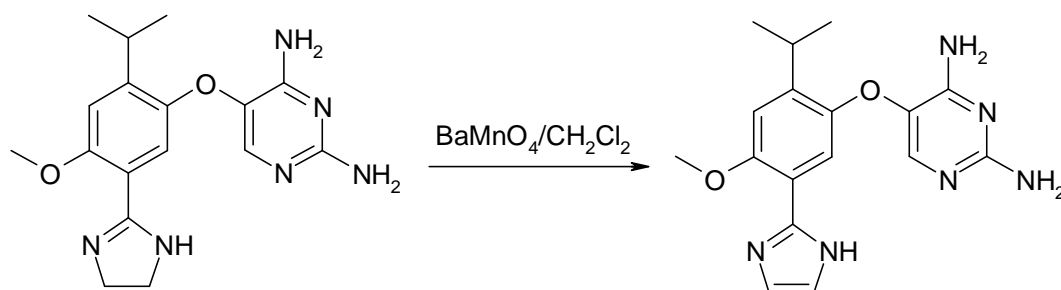
Exemplo 15: 5-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina

Etapa 1. 5-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina



[00318] Uma suspensão resfriada (0°C) de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila (0,138 g, 0,461 mmol) em metanol seco (15 ml) foi borbulhada com gás HCl durante 10 minutos e refrigerada durante a noite. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida para dar um sólido amarelo que foi redissolvido em metanol seco (10 ml). Etileno de diamina (0,034 ml, 0,509 mmol) foi adicionado e a mistura de reação foi refluxada durante 20 horas e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (gradiente: 7 - 50% de metanol em cloreto de metileno/0,1% de NH₄OH concentrado) para dar 5-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina que foi cristalizada de metanol/acetato de etila/éter como um sólido branco, (0,053 g, 33%).
¹H RMN (DMSO) delta: 1,26 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,33 - 3,48 (m, 5H), 3,85 (s, 3H), 5,83 (b, 2H), 6,30 (b, 2H), 6,56 (b, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,33 (s, 1H). M+H: 343.

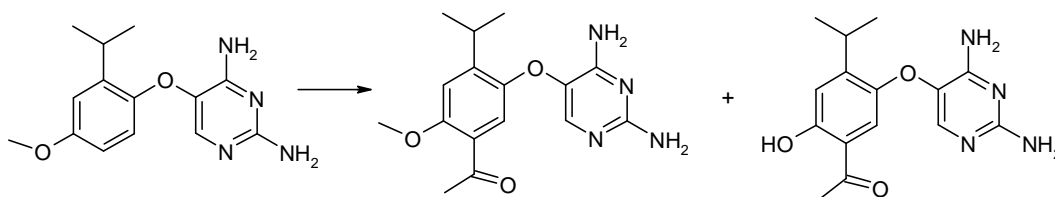
Etapa 2. 5-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina



[00319] A uma solução de 5-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina (0,033 g, 0,096 mmol) em cloreto de metileno seco (25 ml) foi adicionado manganato de bário

(0,4 g, 1,56 mmol). A mistura de reação refluxada sobre a noite, após o que mais manganato de bário (0,1 g) foi adicionado, e a mistura foi refluxada durante outras 6 horas. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com TLC preparativo (8% de metanol em cloreto de metileno/0,1% de hidróxido amônio concentrado) para dar 5-[5-(1H-imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina como um sólido amarelo-pálido (0,026 g, 41%). ^1H RMN (DMSO) delta: 1,29 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,3 - 3,39 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,53 (b, 2H), 6,00 (b, 2H), 7,01 (b, 3H), 7,36 (b, 1H), 7,45 (s, 1H). M+H: 341, M-H: 339.

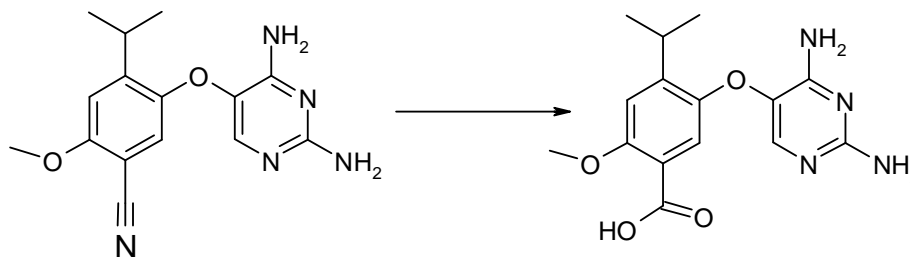
Exemplo 16: 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-etanona e 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-hidróxi-4-isopropil-fenil]-etanona



[00320] 5-(2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina em dicloroetano anidro (20 mL) foi adicionada a TFA (0,06 mL, 0,77 mmol), cloreto de acetila (0,31 mL, 4,37 mmols), e tricloreto de alumínio (583 mg, 4,37 mmols). Após agitação durante 22 horas em temperatura ambiente, água (1,2 mL) foi adicionada na reação a 0°C. A mistura foi secada usando sulfato de sódio anidro e concentrada a vácuo. Hidróxido de sódio aquoso (0,2M, 10 mL) foi adicionado no resíduo e a mistura foi aquecida a 100°C durante 1 hora. Após resfriamento, a reação foi extraída com diclorometano. A camada de diclorometano foi secada usando sulfato de magnésio anidro, concentrada, e purificada com sílica gel cromatografia de coluna eluindo com 96/4/0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amônio para dar 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-etanona (72 mg, 31%) como um sólido esbranquiçado, MS (M+H) = 317, ^1H RMN (sal de cloridrato) - (DMSO-

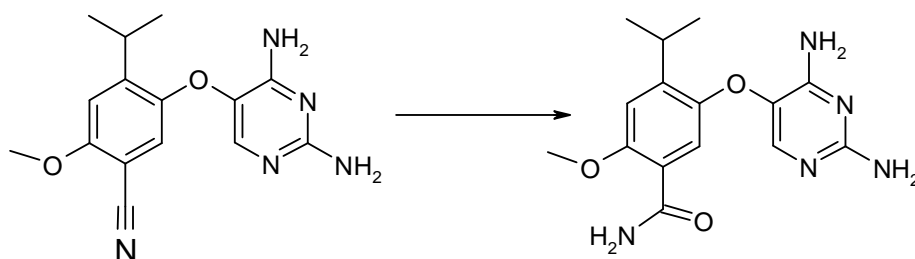
d_6) δ : 1,24 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,51 (s, 3H), 3,19 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 3,93 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 12,01 (s, 1H). Também foi recuperada 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-hidróxi-4-isopropil-fenil]-etanona (43 mg, 20%) como um sólido amarelo-pálido, MS (M+H) = 303, ^1H RMN (sal de cloridrato) - (DMSO- d_6) δ : 1,18 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,59 (s, 3H), 3,10 (m, 1H, J = 6,9 H), 7,00 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 12,05 (s, 1H)

Exemplo 17: ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzóico



[00321] A uma suspensão de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila (50 mg, 0,17 mmol, de exemplo 15) em etanol (1 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (174 mg, 4,34 mmols, dissolvido em 1 ml de água). Após refluxar durante a noite, a reação foi resfriada em um banho de gelo. Ácido clorídrico aquoso (3M) foi adicionado até o pH da reação ser 7. O precipitado sólido branco foi coletado, lavado com quantidades pequenas de água e diclorometano, e secado para dar ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzóico: (51 mg, 96%, MS (M+H) = 319), que foi convertido em sal de cloridrato: ^1H RMN - (DMSO- d_6): 1,23 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,17 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 3,85 (s, 3H), 7,08 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,53 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 11,65 (s, 1H).

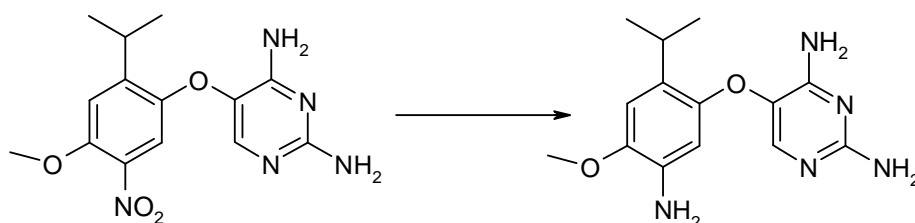
Exemplo 18: 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzamida



[00322] A 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila (49 mg, 0,16 mmol, de exemplo 15) colocada em suspensão em etanol (1 mL) foi adicionado hidróxido de sódio (64 mg, 1,60 mmol, dissolvido em 1 ml de água). A reação foi aquecida a 110°C durante 5 horas, resfriada, e lavada com diclorometano (25 mL). A camada de diclorometano foi concentrada e purificada por placas de TLC preparatórias (92/8/0,5 de diclorometano/metanol/hidróxido de amônio) para dar 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzamida como um sólido branco (9 mg, 17%, MS (M+H) = 318), que foi convertida para o sal de cloridrato: ^1H RMN - (DMSO- d_6) δ : 1,05 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 3,00 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 3,75 (s, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,37 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,52 (s, 1H)

Exemplo 19: [5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-uréia

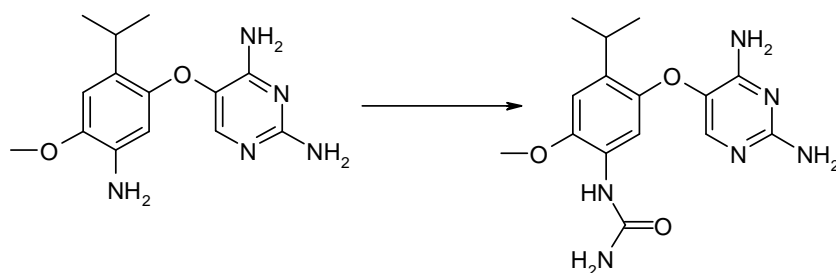
Etapa 1. 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00323] A 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (2,1 g, 6,58 mmols) colocada em suspensão em etanol (150 mL) em uma bomba Parr, foram adicionados 10% de paládio em carvão (210 mg). Após hidrogenação no hidrogenador Parr durante a noite a 2,46 kg/cm² (35 psi), a reação foi filtrada através de celite. A almo-

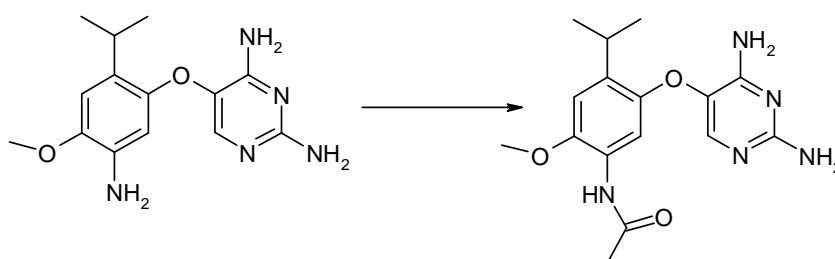
fada de celite foi lavada com etanol e acetato de etila e o filtrado foi concentrado. Purificação com cromatografia de coluna de sílica-gel (92/8/0,1 diclorometano/metanol/hidróxido de amônio) deu 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina como um sólido laranja-pálido (468 mg, 25%, $(M+H)^+ = 290$), que foi convertido em o sal de cloridrato. ^1H RMN - (DMSO-d_6) δ : 0,99 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz), 2,92 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz), 3,66 (s, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,40 (s, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,42 (s, 1H).

Etapa 2. [5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-uréia



[00324] A 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (314 mg, 1,09 mmol) colocada em suspensão em água (3 mL) foi adicionado ácido acético (0,25 mL, 4,34 mmols). Uma vez dissolvidos todos os sólidos, cianato de sódio (71 mg, 1,09 mmol, dissolvido em 1,5 ml de água) foi adicionado em gotas. Após 30 minutos, a reação foi concentrada e purificada com cromatografia de coluna de sílica-gel eluindo com 92/8/0,1 diclorometano/metanol/hidróxido de amônio para dar [5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-uréia como um sólido esbranquiçado (244 mg, 68%, $M+H)^+ = 333$), que foi convertido em um sal de cloridrato: ^1H RMN - (DMSO-d_6) δ : 1,18 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz), 3,02 (m, 1H, $J = 6,9$ Hz), 3,89 (s, 3H), 6,94 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,54 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 11,61 (s, 1H)

Exemplo 20: N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-acetamida

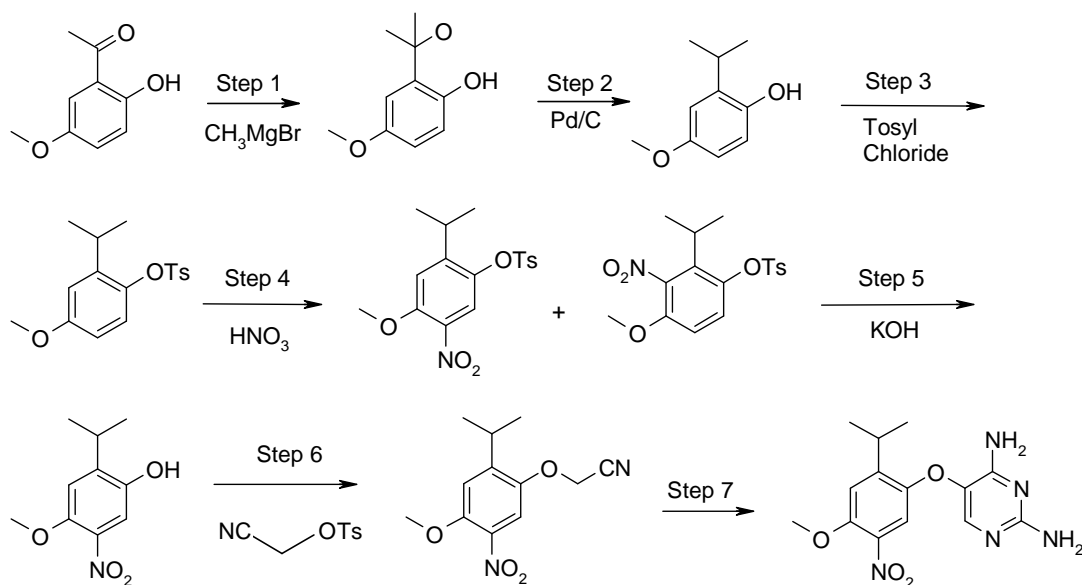


[00325] A 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (100 mg, 0,35 mmol, de exemplo 17) dissolvida em diclorometano anidro (10 mL) foi adicionada piridina anidra (0,03 mL, 0,38 mmol). Para esta mistura de reação a 0°C foi adicionado cloreto de acetila (0,03 mL, 0,38 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante 1 hora, a reação foi concentrada e purificada com TLC preparatório (93/7/0,5 de diclorometano/metanol/ hidróxido de amônio) para dar um sólido esbranquiçado (74 mg de mistura de produtos bis- e tris-acetilada). A este sólido foi adicionado hidróxido de sódio aquoso (0,2 M, 2 mL), e a mistura foi refluxada durante 1 hora, resfriada, e lavada com diclorometano (10 mL). A camada de diclorometano foi secada usando sulfato de magnésio anidro e concentrada a vácuo para dar N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-acetamida como um sólido branco (53 mg, 46%, M+H)⁺ =332) que foi convertido em um sal de cloridrato: ¹H RMN - (DMSO-d₆) δ: 1,21 (d, 6H, J = 6,9 Hz), 2,08 (s, 3H), 3,09 (m, 1H, J = 6,9 Hz), 3,88 (s, 3H), 7,00 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

Exemplo 21: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00326] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema K

ESQUEMA K



Legenda da figura:

etapa 1 e 2

etapa 3/cloreto de tosila

etapa 4, 5, 6 e 7

Etapa 1. 2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-fenol

[00327] A uma solução de brometo de metilmagnésio (221 ml, 665 mmols) em 800 mL de THF a 0°C foi adicionada 1-(2-hidróxi-5-metóxi-fenil)-etanona (20,21 g, 302 mmols) em porções durante 30 min. A mistura foi deixada aquecer em temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura foi extinguida pela adição lentamente de 10% de NH_4Cl , cuidadosamente acidulada a $\text{pH} = 1$ (adição lenta) com HCl concentrado e extraída com Et_2O . Os orgânicos combinados foram lavados com H_2O , lavados com salmoura, secados sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar 2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-fenol (50,57 g, 100%) como um sólido castanho.

Etapa 2. 2-isopropil-4-metóxi-fenol

[00328] A uma solução de 2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-fenol (50,57 g, 278 mmols) em 550 ml de AcOH foi adicionado 10% de Pd/C (como uma suspensão em 20 ml H_2O). Formiato de amônio (87,52 g, 1388 mmols) foi adicionado em porções. A mistura foi aquecida a

100°C durante 1 hora, resfriada e filtrada através de uma almofada de celite. A almofada de celite foi lavado com acetato de etila. O licor-mãe foi misturado com H₂O e extraído com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O, lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo para dar 2-isopropil-4-metóxi-fenol (44,74, 97%) como um óleo amarelo-pálido.

Etapa 3. éster 2-isopropil-4-metóxi-fenílico de ácido tolueno-4-sulfônico

[00329] A uma solução de 2-isopropil-4-metóxi-fenol (56,91 g, 342 mmols) trietilamina (57,3,0 ml, 411 mmols) em 750 ml de CH₂Cl₂ foi resfriada a 0°C. Cloreto de p-toluenossulfonila (68,54 g, 360 mmols) em 250 ml de CH₂Cl₂ foi adicionado em gotas em uma taxa que manteve a temperatura interna < 10°C. A mistura foi deixada aquecer em temperatura ambiente. Após 16 horas, H₂O foi adicionada e a mistura foi extraída com CH₂Cl₂. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados com Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo para dar um sólido bruto. Recristalização de hexanos deu éster 2-isopropil-4-metóxi-fenílico de ácido tolueno-4-sulfônico (81,67 g, 74%) como agulhas brancas.

Etapa 4. éster 2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenílico de ácido tolueno-4-sulfônico

[00330] A uma solução de éster 2-isopropil-4-metóxi-fenílico de ácido tolueno-4-sulfônico (19,00 g, 59 mmols) em 118 mL de AcOH foi adicionado 236 ml de HNO₃ fumigando durante 20 min. Após 16 horas, a solução foi despejada em uma suspensão rapidamente agitada de 2 l de gelo/H₂O. Após 15 minutos, o precipitado foi filtrado, lavado com H₂O e secado sob vácuo (50°C) para dar éster 2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenílico de ácido tolueno-4-sulfônico (21,27 g, 98%) e éster 2-isopropil-4-metóxi-3-nitro-fenílico de ácido tolueno-4-sulfônico e como um sólido amarelo-pálido (7:1 mistura inseparável).

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

[00331] Uma solução de éster 2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenílico de ácido tolueno-4-sulfônico e éster 2-isopropil-4-metóxi-3-nitro-fenílico (21,20 g, 58 mmols) e 175 mL de 2M de KOH em 350 mL de EtOH foi aquecida a 100°C. Após 45 minutos, a mistura foi resfriada, evaporada e tomada em 1 l de água. A solução foi acidulada a pH = 1 com 12 M de HCl e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O, salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo. O óleo bruto foi purificado via cromatografia instantânea (gradiente: 95:5 a 4:1 hexano/acetato de etila) para dar 3-amino-2-isopropil-5-nitro-fenol (10,03 g, 81%) como um sólido amarelo e 3-amino-2-isopropil-3-nitro-fenol (1,32 g, 11%) como um óleo amarelo.

Etapa 6. (2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi)-acetonitrila

[00332] Uma mistura de 3-amino-2-isopropil-5-nitrofenol (9,94 g, 47 mmols), K₂CO₃ (13,00 g, 94 mmols) e éster cianometílico de ácido benzenossulfônico (10,93 g, 52 mmols) em 500 mL de DMF foi aquecido a 50°C. Após 16 horas, a mistura foi resfriada, despejada em 500 mL de H₂O e extraída com tolueno/acetato de etila (1:1). Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O, lavados com salmoura, filtrados e concentrados a vácuo. O sólido bruto foi recristalizado de EtOH para dar (2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi)-acetonitrila (8,95 g, 76%) como um sólido amarelo cristalino.

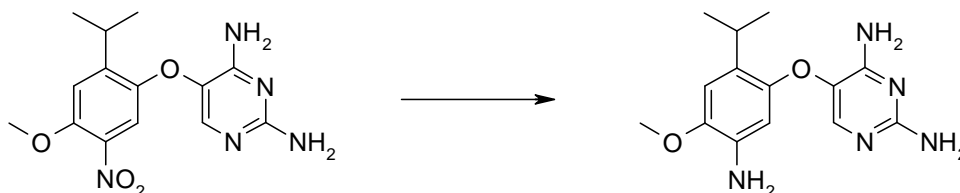
Etapa 7. 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00333] Uma mistura de (2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi)-acetonitrila (8,785 g, 35,5 mmols) e reagente de Brederick (14,6 mL, 70,9 mmols) foi aquecida a 100°C. Após 45 minutos, a mistura foi evaporada sob pressão reduzida (50°C, 50 mtorr) para dar um sólido laranja. O sólido foi adicionado em uma solução de cloridrato de anilina (9,19 g, 70,9 mmols) em 150 mL de EtOH. A mistura foi aquecida a refluxo. Após 16 horas, cloridrato de anilina adicional (4,596 g, 35,5

mmols) foi adicionado e a mistura foi continuada em refluxo durante 4 h. A solução foi concentrada a vácuo e despejada em H₂O. A mistura foi extraída com acetato de etila, lavada com H₂O, lavada com salmoura, secada sobre Na₂SO₄, e concentrada a vácuo para dar um sólido amarelo-verde. Este produto bruto foi adicionado em uma mistura de 200 mL de NMP e carbonato de guanidina (17,70 g, 98 mmols) e aquecido a 130°C. Após 5 horas, a mistura foi resfriada então despejada sobre 2 l de uma mistura de gelo/H₂O. O precipitado resultante foi filtrado, lavado com H₂O e secado sob vácuo (50°C). O sólido bruto foi recristalizado de EtOH para dar 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (8,14 g, 63%, 3 etapas) como um sólido amarelo cristalino (solvatado 1:1 com EtOH). M+H)⁺ = 320.

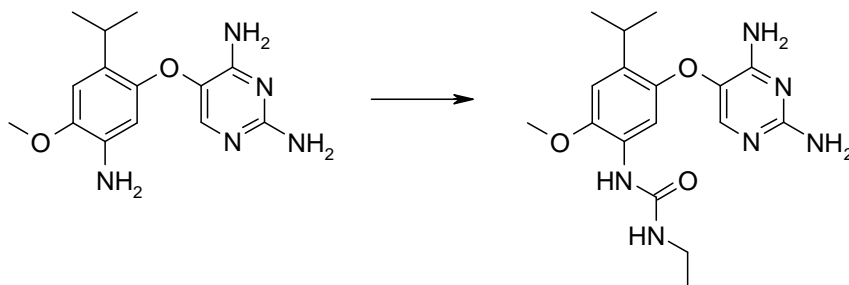
Exemplo 22: 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-3-etil-uréia

Etapa 1. 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



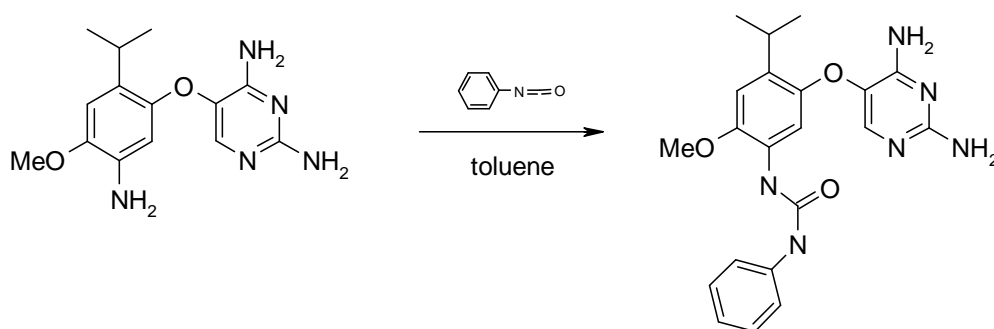
[00334] A uma solução de 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (2,953 g, 9,2 mmols) em 250 mL de EtOH e 25 AcOH foi adicionado a 10% de Pd/C. A mistura foi colocada sob 3,5 kg/cm² (50 psi) de H₂ via um hidrogenador Parr. Após 2,5 horas, a mistura foi filtrada através de uma almofada de celite. A almofada foi lavada com acetato de etila e a solução foi parcialmente concentrada a vácuo. O resíduo foi tomada em 500 mL de H₂O e resfriado a 0°C. A solução foi acidulada lentamente a pH = 12 com 50% de NaOH extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O, lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo para dar 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (2,156 g, 82%) como um sólido laranja-escuro.

Etapa 2. 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-3-etil-uréia



[00335] Uma solução de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,117 g, 0,4 mmol) e isocianato de etila (0,034 g, 0,5 mmol) em 4 mL de tolueno foi aquecida a 100°C e em um tubo vedado. Após 5 horas, a solução foi resfriada e concentrada a vácuo deu um sólido marrom. Purificação via cromatografia instantânea (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) deu 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-3-etil-uréia (0,120 g, 83%) como um sólido branco; (M+H) = 361.

Exemplo 23: 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-3-fenil-uréia

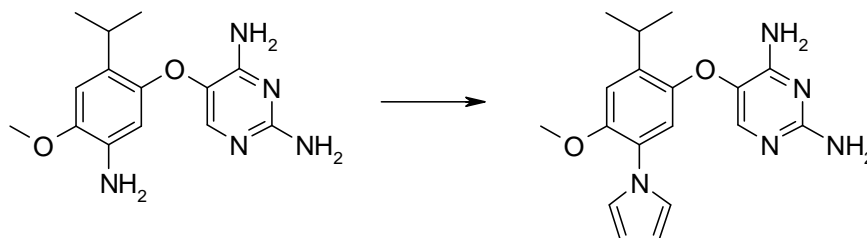


Legenda da figura:

tolueno

[00336] 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,309 g, 1,1 mmol) foi convertido, como descrito no procedimento acima, em 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-3-fenil-uréia (0,122 g, 28%) como um sólido branco; [MH]⁺ = 408.

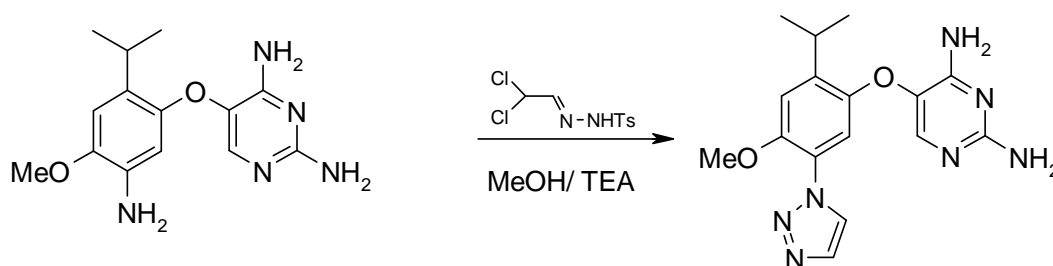
Exemplo 24: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-pirrol-1-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00337] A uma solução de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,303 g, 1,0 mmol) em 15 mL de AcOH foi adicionado 2,5-dimetóxi-pirano (0,152 g, 1,2 mmol). A solução foi aquecida a refluxo. Após 2 horas, a solução foi resfriada e despejada sobre gelo/H₂O. A solução foi convertida em pH = 8 com 50% de NaOH e extraída com acetato de etila (3 x 75 mL). Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O, lavados com salmoura, secados com Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo para dar um sólido marrom. Purificação via cromatografia instantânea (CH₂Cl₂/MeOH 97:3) deu 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-pirrol-1-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,244 g, 72%) como um sólido amarelo-pálido. (M+H) = 340.

[00338] Foi similarmente preparada a partir de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,313 g, 1,1 mmol) e 2,5-hexanodiona (0,14 ml, 1,2 mmol), 5-[5-(2,5-dimetil-pirrol-1-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina, (0,259 g, 64 %). (M+H) = 368.

Exemplo 25: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

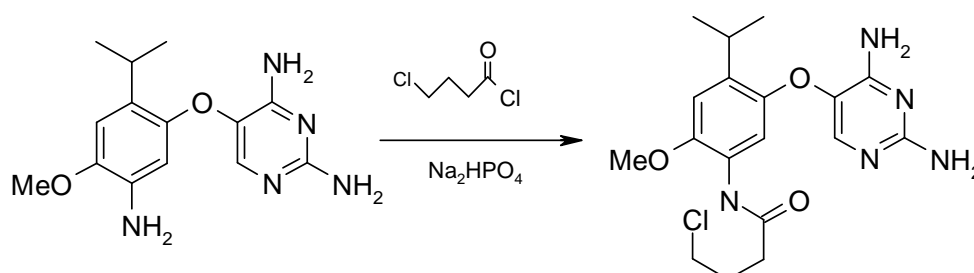


[00339] Seguindo o procedimento de Harada et al, Heterocycles 48:

695 - 702 (1998), a uma solução de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,400 g, 1,8 mmol) em 5 ml de metanol a 0°C, foram adicionadas trimetilamima (0,308 g, 3,0 mmols) e hidrazina **X**¹ (0,388 g, 1,4 mmol). A solução foi aquecida a 50°C. Após 4 horas, a mistura foi concentrada a vácuo e extraída com CH₂Cl₂. Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O, lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados, e concentrados a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (94:6 CH₂Cl₂/MeOH) deu 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,3]triazol-1-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,145 g, 31%) como um sólido branco; [MH]⁺ = 342.

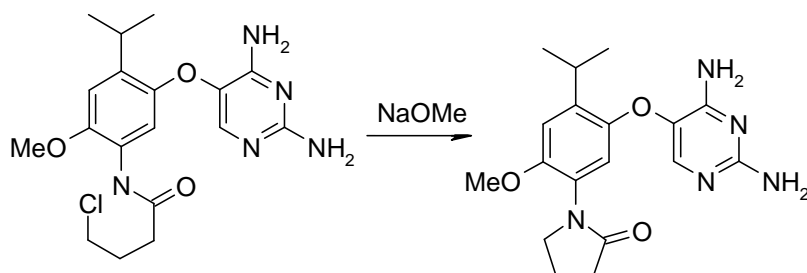
Exemplo 26: 1-[5-(4-amino-2-metil-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-pirrolidin-2-ona

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

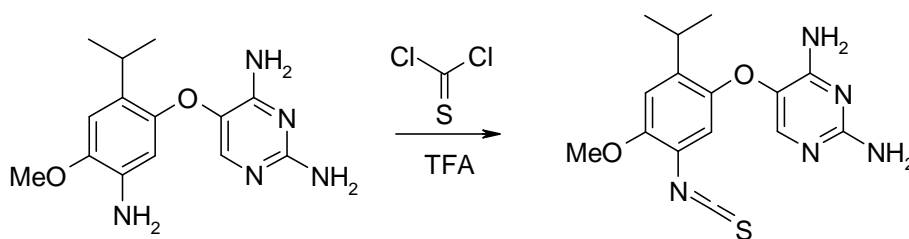


[00340] A uma solução de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,400 g, 1,4 mmol) em 15 ml de CHCl₃ e Na₂HPO₄ (0,392 g, 2,8 mmols) foi adicionado cloreto de 4-clorobutirila (0,194 g, 1,4 mmol) em gotas. Após 4,5 horas, H₂O e CH₂Cl₂ foram adicionados e a mistura foi deixada agitar 15 min. A mistura foi neutralizada com 2N de Na₂CO₃ e extraída com CH₂Cl₂. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo para dar 4-cloro-N-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-butiramida (0,495 g, 91%) como uma espuma marrom; [MH]⁺ = 394.

Etapa 2. 1-[5-(4-amino-2-metil-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-

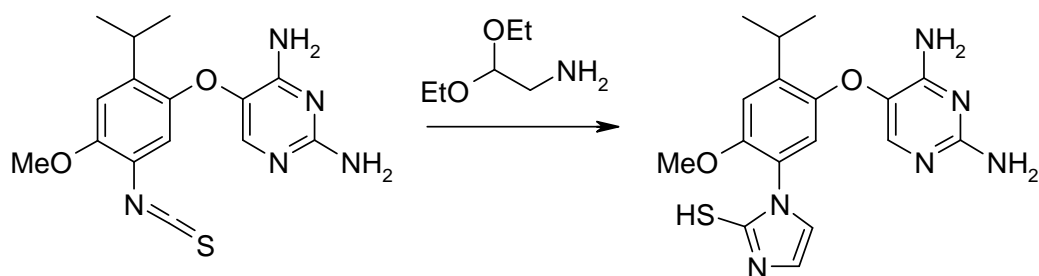
fenil]-pirrolidin-2-ona

[00341] A uma solução de 5 ml 1,9 M de NaOMe em MeOH foi adicionada 4-cloroamida **X** (0,495 g, 1,3 mmol). Após 6 horas, a solução foi concentrada a vácuo. O resíduo foi tomado em acetato de etila, lavado com H₂O, lavado com salmoura, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado a vácuo para dar 1-[5-(4-amino-2-metil-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-pirrolidin-2-ona (0,230 g, 47%) como um sólido branco; [MH]⁺ = 358; pf (sal de HCl) > 300°C.

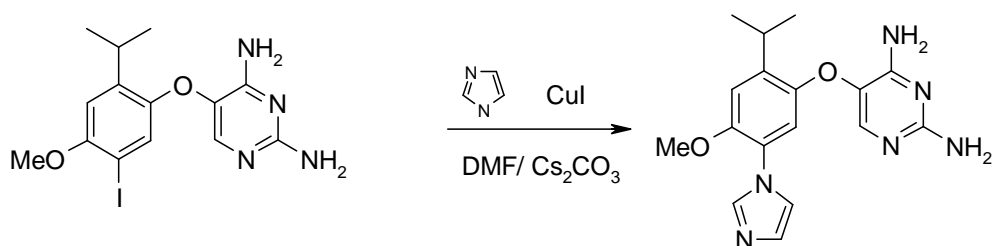
Exemplo 27: 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-1H-imidazol-2-tiolEtapa 1. 5-(2-isopropil-5-isotiocianato-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00342] A uma solução de 5-(5-amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,100 g, 0,4 mmol) em 1 ml de H₂O e TFA (0,040 g, 0,4 mmol) foi adicionado tiossogênio (0,040 g, 0,4 mmol). Após 1 hora, a mistura foi neutralizada com 2M de NaOH e extraída com CH₂Cl₂. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo para dar 5-(2-isopropil-5-isotiocianato-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,042 g, 36%) como uma espuma marrom [MH]⁺ = 334.

Etapa 2. 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-

1H-imidazol-2-tiol

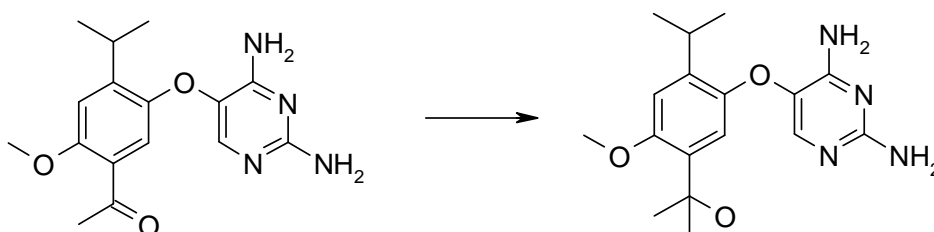
[00343] A uma solução de amino acetal (0,173 g, 1,3 mmol) em 10 ml de EtOH foi adicionada uma solução de tio-isocianato (0,430 g, 1,3 mmol) em 2 mL de EtOH. A mistura foi aquecida a refluxo. Após 30 minutos, a mistura foi resfriada, concentrada a vácuo e colocada em suspensão em 1M de HCl e refluxada novamente durante outros 30 minutos, a reação foi neutralizada com NaHCO₃ saturado e extraída com CH₂Cl₂. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo para dar 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-1H-imidazol-2-tiol (0,298 g, 50%) como um sólido branco [MH]⁺ = 373.

Exemplo 28: 5-(5-imidazol-1-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00344] Uma suspensão de 5-iodo-diaminopirimidina (0,294 g, 0,74 mmol), imidazol (0,120 g, 1,8 mmol), CuI (0,070 g, 0,4 mmol), Cs₂CO₃ (0,616 g, 1,9 mmol) em 4 ml de DMF foi aquecida a 100°C. Após 72 horas, a mistura foi resfriada, diluída com H₂O e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo. Purificação via TLC preparativo (94:6 CH₂Cl₂/MeOH) deu 5-(5-imidazol-1-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,020 g, 8%) como um sólido

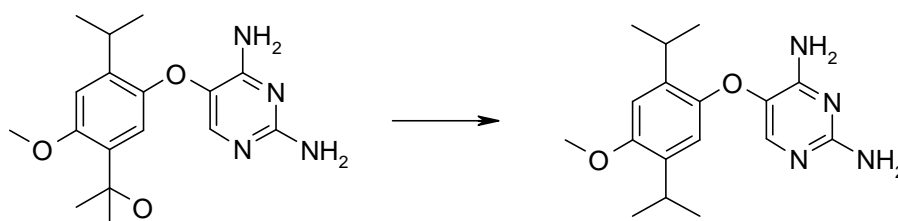
branco; $[MH]^+ = 341$.

Exemplo 29: 2-[5-(2,4-diaminopirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2metóxi-fenil]-propan-2-ol



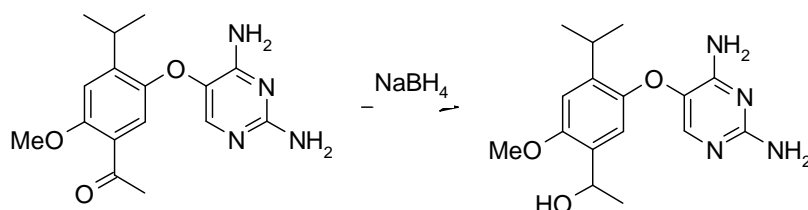
[00345] A uma solução de brometo de metilmagnésio (83,4 mmols, 27,8 ml, 3,0 M em Et₂O) em 83 mL de THF a 0°C foi adicionada 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-etanona (2,523 g, 8,3 mmols, de exemplo 16) em porções. Após 16 horas, a mistura foi resfriada a 0°C e extinguida pela adição de 10% de NH₄Cl. H₂O foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O, lavados com salmoura, secados sobre NaHCO₃, filtrados e concentrados a vácuo. O sólido bruto foi purificado via cromatografia instantânea (94:6 CH₂Cl₂/MeOH) para dar acetofenona **X** (1,00 g, 40% recuperado) como um sólido branco e álcool **X** (1,00 g, como uma mistura 1:1 de metilado/desmetilado). A mistura de álcoois foi tomada em 31 ml de DMF. K₂CO₃ (0,65 g, 4,7 mmols) e iodometano (0,098 ml, 1,6 mmol) foi adicionado e a mistura foi aquecida a 50°C. Porções adicionais de iodometano (0,019 mL, 0,6 mmol) foram adicionadas a 1, 2 e 3 horas. Após 16 horas, a mistura foi resfriada e 10% de NH₄Cl e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com H₂O, lavados com salmoura, secados com Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo para dar 2-[5-(2,4-diaminopirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-propan-2-ol (0,711 g, rendimento) como um sólido branco. $[MH]^+ = 333$.

Exemplo 30: 5-(2,5-diosopropil-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00346] A uma solução de 2-[5-(2,4-diaminopirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-propan-2-ol (0,350 g, 1,1 mmol) em 10 ml de CH_2Cl_2 foi adicionado TFA (4,0 ml, 52,6 mmols) e trietilsilano (1,7 ml, 10,5 mmols). Após 30 minutos, foi adicionado NaHCO_3 saturado e a mistura foi extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar um óleo bruto. Purificação via cromatografia instantânea (96:4 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) deu 5-(2,5-diosopropil-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,225 g, 68%) como um sólido branco. $[\text{MH}]^+ = 317$.

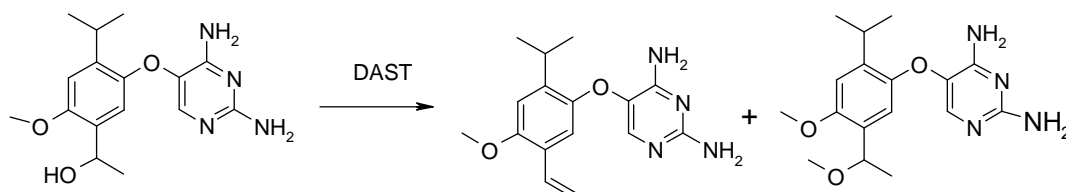
Exemplo 31: 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-etanol



[00347] A uma solução de 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-etanona (2,500 g, 8,3 mmols) em 100 mL de MeOH foi adicionado lentamente NaBH_4 (1,566 g, 41,4 mmols) a 0°C . A solução foi deixada aquecer em temperatura ambiente. Após 20 horas, foi adicionado NH_4Cl saturado, a mistura foi concentrada a vácuo e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo. Purificação via cromatografia de coluna de sílica-gel (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) deu 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-etanol (1,613 g, 60%) como uma espuma branca; $[\text{MH}]^+ =$

301.

Exemplo 32: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-vinil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina e 5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(1-metóxi-etil)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina

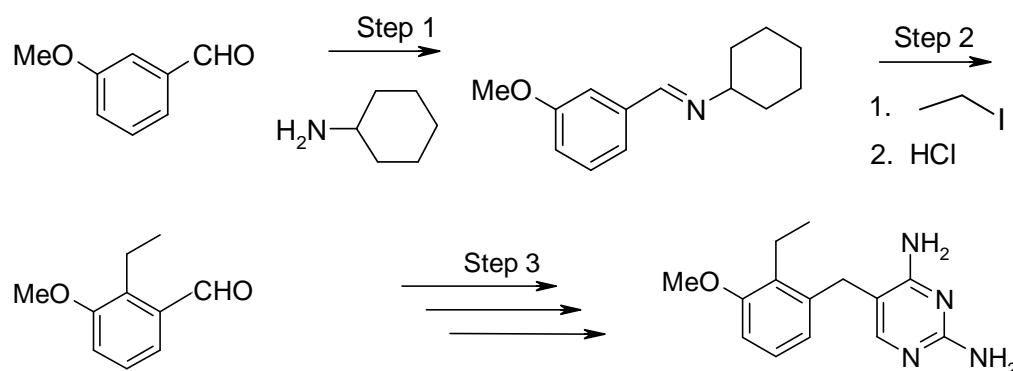


[00348] A uma solução de 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-etanol (1,613 g, 5,3 mmols) em 30 ml de CH_2Cl_2 a -78°C foi adicionado trifluoreto de (dietilamino) enxofre (DAST) (0,935 g, 5,8 mmols). Após agitar 1,5 hora, foi adicionado NaHCO_3 saturado e a mistura foi extraída por CH_2Cl_2 . Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura e secados Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo. Purificação via cromatografia de sílica-gel (95:5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) deu 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-vinil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,044 g, 3%) como uma espuma ($[\text{MH}]^+ = 301$) e 5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(1-metóxi-etil)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina (0,075 g, 4%) como uma espuma. $[\text{MH}]^+ = 303$.

Exemplo 33: 5-(2-etil-3-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina

[00349] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema M.

ESQUEMA M



Legenda da figura:

etapa 1, 2 e 3

Etapa 1. Ciclohexil-(3-metóxi-benzilideno)-amina

[00350] 3-Metóxi benzaldeído (10,105 g, 74,2 mmols) foi convertido, como descrito na etapa 1 de exemplo 3, em ciclohexil-(3-metóxi-benzilideno)-amina (15,08 g, 94%) como um óleo claro.

Etapa 2. 2-etil-3-metóxi benzaldeído

[00351] A uma solução de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,67 g, 33 mmols) em 75 mL de THF a -15°C foi adicionado *n*-butil lítio (12,6 ml, 32 mmols, 2,5 em hexanos) em gotas mantendo a temperatura interna abaixo de -10°C . Após 15 minutos, uma solução de ciclohexil-(3-metóxi-benzilideno)-amina (3,259 g, 15,0 mmols) em 5,0 mL de THF foi adicionada e uma solução foi deixada agitar a -15°C . Após 1 hora, a solução foi resfriada a -78°C . Iodoetano (11,9 ml, 150 mmols) foi adicionado em uma porção e a solução foi deixada aquecer em temperatura ambiente durante 45 min, despejada em 10% de NH_4Cl , e extraída com Et_2O . Os orgânicos combinados foram lavados com H_2O , lavados com salmoura, secados sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar uma imina bruta como um óleo. O óleo foi tomado em 90 ml de THF e HCl (22 ml, 89 mmols, 4,0 M) e aquecido a refluxo. Após 2 horas, a solução foi resfriada. H_2O foi adicionada e a mistura foi extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com H_2O , lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar um óleo bruto. Purificação via cromatografia instantânea (98:2 hexano/acetato de etila) deu 2-etil-3-metóxi benzaldeído (1,543 g, 63%, 2 etapas) como um óleo claro.

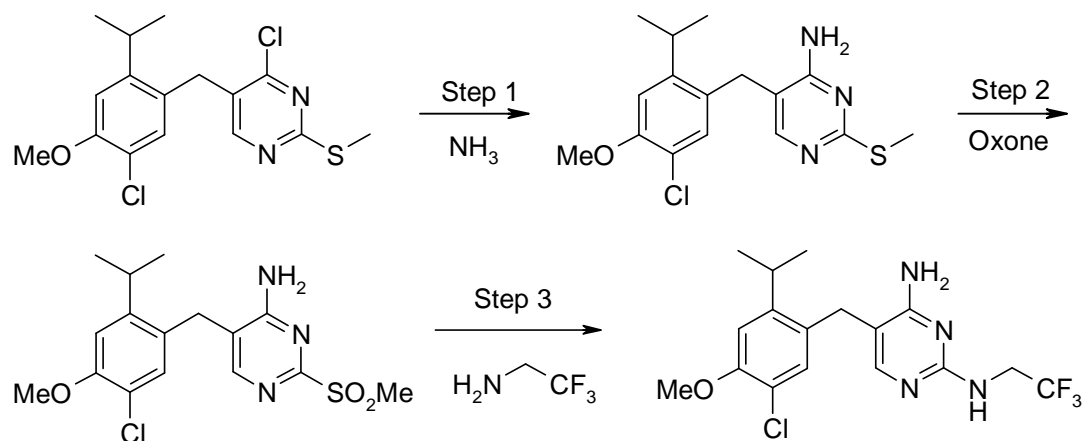
Etapa 3. 5-(2-etil-3-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina

[00352] Seguindo o procedimento das etapas 4-8 de exemplo 3, 2-etil-3-metóxi benzaldeído (1,025 g, 6,24 mmols) deu 5-(2-etil-3-metóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina (0,154 g, 10%, 2 etapas) como um sólido amarelo-pálido. $[\text{MH}^+] = 259$

Exemplo 34: 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N²-(2,2,2-trifloro-
etil)-pirimidin-2,4-diamina

[00353] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema M.

ESQUEMA M



Legenda da figura:

etapa 1, 2 e 3

Etapa 1. 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-2-metilsulfanil-pirimidin-
4-ilamina

[00354] A 25 ml de NH₃ saturado em EtOH foi adicionada 4-cloro-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-2-metilsulfanil-pirimidina (0,580 g, 1,6 mmol). A solução foi aquecida a 85°C em um vaso de reação vedado. Após 3 dias, a solução foi resfriada, concentrada a vácuo e colocada em suspensão em CH₂Cl₂. O precipitado foi filtrado e o licor-mãe foi concentrado a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (7:3 hexano/acetato de etila) deu 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-ilamina (0,504 g, 92%) como um sólido branco.

Etapa 2. 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-2-metilsulfonil-pirimidin-
4-ilamina

[00355] A uma solução de 4-cloro-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-2-metilsulfanil-pirimidina (0,320 g, 0,9 mmol) em 15 mL de THF

e 15 ml de H₂O foi adicionado Oxone (1,227 g, 2 mmols) em porções. Após 16 horas, a solução foi concentrada a vácuo e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados, e concentrados a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea deu 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-ilamina (0,333, 96%) como um sólido branco.

Etapa 3. 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N²-(2,2,2-trifloro-etil)-pirimidin-2,4-diamina

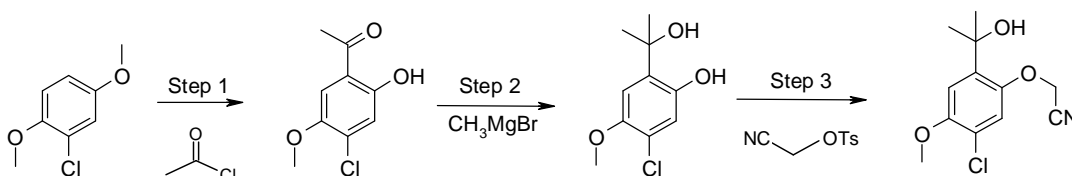
[00356] A uma solução de 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-ilamina (0,050 g, 0,1 mmol) em 3 ml de éter dimetílico de etileno glicol (DME) foi adicionado 0,5 ml de 2,2,2-trifluoetil amina. A mistura foi aquecida no microondas (130°C, 10 barr). Após 22 horas, a mistura foi concentrada a vácuo. Purificação via HPLC preparativo de fase reversa deu o sal de TFA de 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N²-(2,2,2-trifloro-etil)-pirimidin-2,4-diamina (0,010 g, 19%) como um sólido branco); [MH]⁺ = 389.

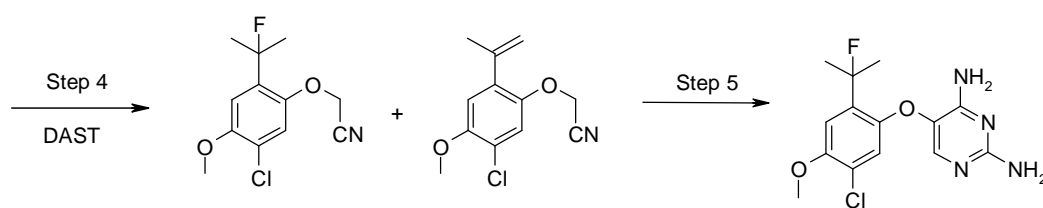
[00357] Foi similarmente preparada, a partir de 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-2-metilsulfonil-pirimidin-4-ilamina (0,100 g, 0,3 mmol) mas usando 2-metóxi-etilamina, 5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-benzil)-N²-(2-metóxi-etil)-pirimidin-2,4-diamina (0,068 g, 63%) como um sólido branco; [MH]⁺ = 365.

Exemplo 35: 5-[5-cloro-2-(1-flúor-1-metil-etil)-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina

[00358] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema N.

ESQUEMA N





Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3, 4 e 5

Etapa 1. 1-(4-cloro-2-hidróxi-5-metóxi-fenil)-etanona

[00359] A uma mistura de AlCl_3 (8,89 g, 59 mmols) em CH_2Cl_2 a -10°C foi adicionado cloreto de acetila (4,1 ml, 58 mmols) em gotas enquanto mantendo a temperatura interna abaixo de 0°C . Após 20 minutos, 2-cloro-1,4-dimetóxi-benzeno (10,0 g, 8,3 mmols) foi dissolvido em 8 ml de CH_2Cl_2 e adicionado na solução acima em gotas enquanto mantendo a temperatura interna abaixo de 0°C . Após 20 minutos, a mistura foi aquecida em temperatura ambiente durante 1 h então aquecida a refluxo. Após 21 horas, a solução foi resfriada, despejada sobre uma mistura de gelo e HCl concentrado e extraída com dicloro-metano. Os orgânicos combinados foram concentrados a vácuo e recristalizados de $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ para dar 1-(4-cloro-2-hidróxi-5-metóxi-fenil)-etanona (8,78 g, 85%) como um sólido.

Etapa 2. 5-cloro-2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-fenol

[00360] A uma solução de 1-(4-cloro-2-hidróxi-5-metóxi-fenil)-etanona (9,80 g, 49 mmols) em 90 mL de THF a 0°C foi adicionado brometo de metil magnésio (37 mL, 112 mmols, 3,0 M em Et_2O). Após 2 horas, a reação foi extinguida pela adição de 10% de NH_4Cl . A mistura foi ajustada a $\text{pH} = 1$ com 2M de HCl e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com H_2O , lavados com salmoura, secados com MgSO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar um sólido bruto. Purificação via cromatografia instantânea deu álcool 5-cloro-2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-fenol (11,85 g, maior do que 100%) como um sólido amarelo.

Etapa 3. [5-cloro-2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-

diamina

[00361] A uma mistura de 5-cloro-2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-fenol (2,00 g, 9 mmols) e K_2CO_3 (2,55 g, 19 mmols) em 50 mL de DMF foi adicionado reagente tosilante (2,34 g, 11 mmols). A mistura foi deixada agitar em temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura foi despejada em 200 ml de água e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com água, lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar um sólido bruto. Purificação via cromatografia instantânea (7:3 hexano/acetato de etila) para dar [5-cloro-2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina (1,62 g, 69%) como um sólido branco.

Etapa 4. 5-[5-cloro-2-(1-flúor-1-metil-etil)-metóxi-fenóxi]-acetonitrila

[00362] A uma solução de [5-cloro-2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina (1,432 g, 5,6 mmols) em 50 ml de CH_2Cl_2 a $-78^\circ C$ foi adicionado DAST (0,77 ml, 5,9 mmols) e m gotas. Após 1,5 hora, a solução foi aquecida em temperatura ambiente e extinguida pela adição de uma solução de $NaHCO_3$ saturado e extraída com CH_2Cl_2 . Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar uma mistura inseparável (9:1) de 5-[5-cloro-2-(1-flúor-1-metil-etil)-metóxi-fenóxi]-acetonitrila (1,543 g) e (5-cloro-2-isopropenil-4-metóxi-fenóxi)-acetonitrila como um óleo marrom-pálido.

Etapa 5. 5-[5-cloro-2-(1-flúor-1-metil-etil)-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina

[00363] 5-[5-cloro-2-(1-flúor-1-metil-etil)-metóxi-fenóxi]-acetonitrila (1,447 g, 4,2 mmols) foi convertida, como descrito nas etapas 6 e 7 de exemplo 2, em 5-[5-cloro-2-(1-flúor-1-metil-etil)-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina (0,263 g, 10% durante três etapas) como um sólido amarelo; pf = $220,1 - 220,6^\circ C$ (sal de HCl); $[M H]^+ = 328$.

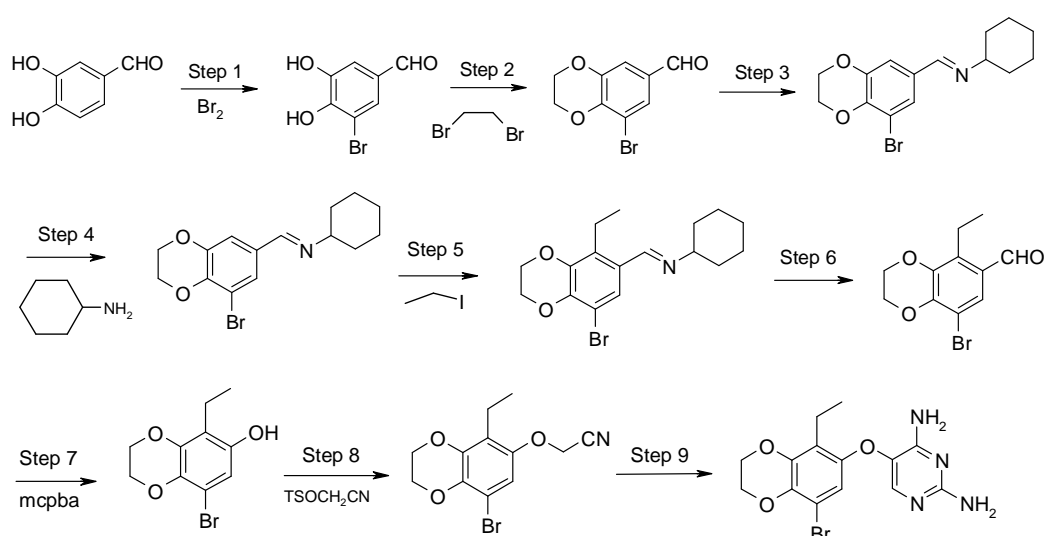
[00364] Foi similarmente preparada, mas partindo de 3-flúor-1,4-

dimetóxi-benzeno, e usando hidrogenação com Pd/C na etapa 4 em vez de DAST, 5-(5-flúor-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,778 g, 42%); pf (sal de HCl) = 239 - 241°C; [MH]⁺ = 293.

Exemplo 36: 5-(8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00365] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema O.

ESQUEMA O



Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9

Etapa 1. 3-bromo-4,5-dihidróxi-benzaldeído

[00366] A uma solução de 3,4-dihidróxi benzaldeído (15,48 g, 112 mmols) em 500 mL de AcOH foi adicionado bromo (6,1 ml, 118 mmols) em gotas em 50 ml de AcOH durante 10 min. Após 4 horas, a mistura foi despejada em H₂O gelada. O precipitado foi filtrado, lavado com H₂O fria e secado a vácuo para dar 3-bromo-4,5-dihidróxi-benzaldeído (11,64 g, 48%) como um sólido cinza.

Etapa 2. 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-carboxaldeído

[00367] A uma solução de 3-bromo-4,5-dihidróxi-benzaldeído (20,78 g, 95 mmols) em 480 ml de DMF foi adicionado K₂CO₃ (52,95 g, 383 mmols) seguido por 1,2-dibromoetano (8,7 ml, 101 mmols). A mistura

foi aquecida a 100°C. Após 18 adicional foi adicionado 1,2 dibrometano (1,0 ML). Após 2 horas, a mistura foi despejada em água e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo. O sólido bruto foi purificado via cromatografia instantânea (9:1 hexano/acetato de etila) para dar 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-carboxaldeído (15,82 g, 99%) como um sólido branco.

Etapa 3. (8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilmetileno)-ciclohexilamina

[00368] De acordo com o procedimento do exemplo 3 (etapa 1), 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-carboxaldeído (15,63 g, 64 mmols) e ciclohexilamina (7,02 g, 71 mmols) deu 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4] dióxin-6-ilmetileno)-ciclohexil-amina (24,2 g) como um óleo viscoso que foi usado na seguinte etapa sem purificação.

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

[00369] De acordo com o procedimento de etapa 2 do exemplo 33, 8-bromo-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilmetileno)-ciclohexil-amina (23,09 g, 71 mmols) deu 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-carboxaldeído (3,67 g, 24 %).

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

[00370] 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-carboxaldeído (3,674 g, 13,5 mmols), usando o procedimento descrito no exemplo 2 (etapa 4), foi convertido em 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ol (3,182 g, 91%) como um sólido branco.

Etapa 6. (8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilóxi)-acetoneitrila

[00371] 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ol (3,182 g, 12,3 mmols), como descrito no procedimento de etapa 6 do exemplo 21, foi convertido em éter cianometílico de 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilóxi)-acetoneitrila (2,30 g, 63%).

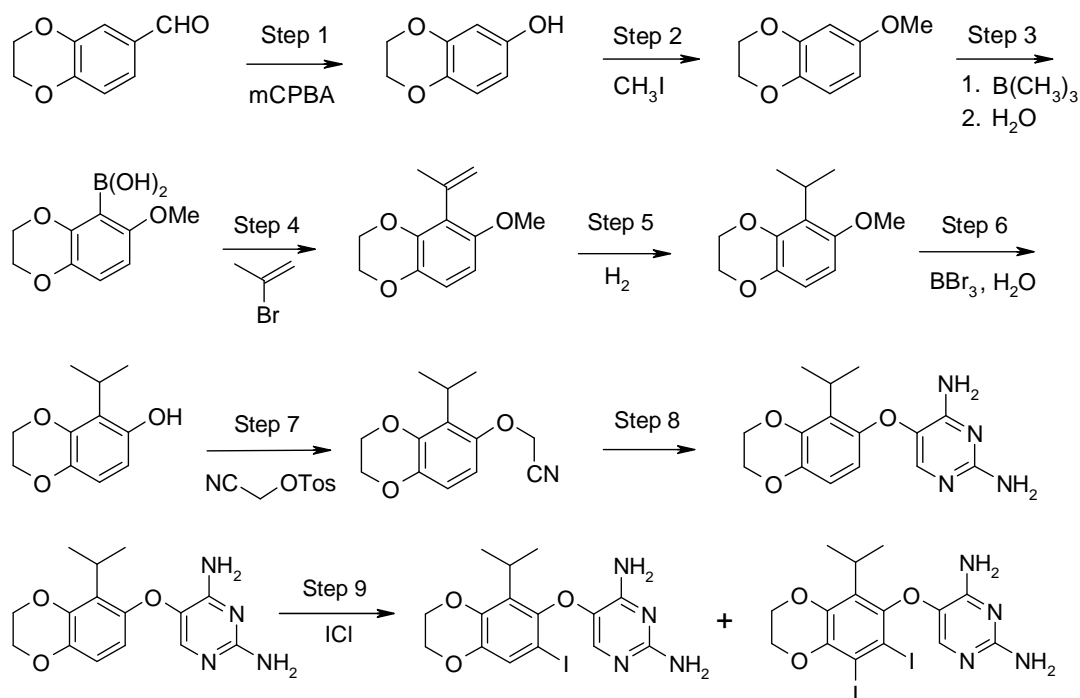
Etapa 7. 5-(8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00372] 8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilóxi)-acetonitrila (2,30 g, 8,7 mmols), usando o procedimento das etapas 6 e 7 do exemplo 2, foi convertido em 5-(8-bromo-5-etil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,951 g, 32%) como um sólido amarelo; pf = 291 - 293°C; $[MH]^+ = 368$.

Exemplo 37: 5-(7-iodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00373] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema P.

ESQUEMA P



Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 e 9

Etapa 1. 2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ol

[00374] A uma solução de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-carboxaldeído (30,0 g, 183 mmols) em 500 mL de CH_2Cl_2 foi adicionado mCPBA (37,85 g, 219 mmols). A suspensão foi aquecida a 50°C.

Após 16 horas, NaHCO_3 saturado foi adicionado e a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . Os orgânicos combinados foram concentrados a vácuo e tomados em MeOH e 200 ml a 4 M de NaOH foi adicionado. Após 2 horas, a mistura foi acidulada com 4M de HCl e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com NaHCO_3 saturado, lavados com salmoura, concentrados a vácuo, e tomados em CH_2Cl_2 . A solução foi filtrada para remover o precipitado. A solução resultante foi agitada com NaHCO_3 saturado durante 1 h, separada, secada sobre MgSO_4 , filtrada e concentrada a vácuo para dar 2,3-dihidro-benzo[1,4] dióxina-6-ol (26,92 g, 94%).

Etapa 2. 6-metóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina

[00375] A uma mistura de K_2CO_3 (47,54 g, 344 mmols) e Bu_4NI (1,256 g, 3,4 mmols) em DMF foi adicionado 2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina-6-ol (26,2 g, 172 mmols) seguido por iodometano (16,1 ml, 258 mmols). Após 16 horas, a mistura foi filtrada. A solução foi misturada com H_2O e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre MgSO_4 , filtrados e concentrados a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (95:5 hexano/acetato de etila) deu metil 6-metóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina (24,23 g, 85%) como um óleo claro.

Etapa 3. ácido 6-metóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina-5-il-borônico

[00376] A uma solução de éter metílico **X** (10,0 g, 60 mmols) em 50 mL de THF a -78°C foi adicionado *n*-butillítio (36 ml, 90 mmols, 2,5 M em hexanos) em gotas. Após 1 hora, a solução foi aquecida em temperatura ambiente. Após 1 hora, a solução foi resfriada a -78°C e borato de trimetila (13,6 ml, 120 mmols) foi adicionado. A solução foi aquecida em temperatura ambiente. Após 16 horas, a mistura foi extinguida pela adição de água e a mistura resultante foi acidulada com AcOH e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com NaHCO_3 saturados, secados com MgSO_4 , filtrados e concentra-

dos a vácuo. O óleo resultante foi azeotropado com tolueno para dar ácido 6-metóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-5-il-borônico (13,72 g, 98%) como um óleo.

Etapa 4. 5-isopropenil-6-metóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina

[00377] A uma solução de 2-bromopropeno (5,4 ml, 59 mmols) em 200 mL de DME foi adicionado Pd(Ph₃P)₄ (3,116, 2,8 mmols). Após 30 minutos, ácido 6-metóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxin-5-il-borônico (13,320 g, 58,6 mmols) e K₂CO₃ (8,099 g, 58,6 mmols) foram adicionados. A mistura foi aquecida a refluxo. Após 16 horas, a mistura foi resfriada, filtrada através de uma almofada de celite e concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em H₂O e extraído com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com NaHCO₃ saturado, secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea deu isopreno 5-isopropenil-6-metóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina (5,542 g, como uma mistura inseparável de produtos/sm 1:1) como um óleo.

Etapa 5. 5-isopropil-6-metóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina

[00378] A uma solução de 5-isopropenil-6-metóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4] dióxina (5,00 g, x mmol) em 80 mL de MeOH foi adicionado 10% de Pd/C (0,18 g). A mistura foi colocada sob 3,5 kg/cm² (50 psi) de H₂. Após 16 horas, a mistura foi filtrada através de uma almofada de celite. A solução foi concentrada a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (97:3 hexano/acetato de etila) deu isopropil 5-isopropil-6-metóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4] dióxina (2,458 g, 21% de ácido borônico) como um óleo claro.

Etapa 6. 5-isopropil-6 hidróxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina

[00379] A uma solução de 5-isopropil-6-metóxi-2,3-dihidro-benzo[1,4] dióxina (1,011 g, 4,9 mmols) em 15 ml de CH₂Cl₂ a -78°C foi adicionado BBr₃ (7,3 ml, 7,3 mmols). A solução foi deixada aquecer em temperatura ambiente. Após 16 horas, a solução foi resfriada a -

78°C, extinguida com H₂O, aquecida em temperatura ambiente e extraída com CH₂Cl₂. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre MgSO₄, filtrados e concentrados a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (7:3 hexano/acetato de etila) deu 5-isopropil-6 hidróxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina (0,622 g, 63%) como um óleo amarelo-pálido.

Etapa 7. 5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina-6-ilóxi)acetonitrila

[00380] 5-isopropil-6 hidróxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina (0,622 g, 3,2 mmols) foi convertido, como descrito no exemplo 2 (etapa 5), em 5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina-6-ilóxi)acetonitrila (0,544 g, 72%) como um óleo claro.

Etapa 8. 5-(5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00381] 5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina-6-ilóxi)acetonitrila (0,544 g, 2,3 mmols) foi convertida, como descrito na etapa 6 de exemplo 21, em 5-(5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,560 g, 86%) como uma espuma amarela.

Etapa 9. 5-(7-iodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina e 5-(7,8-diiodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

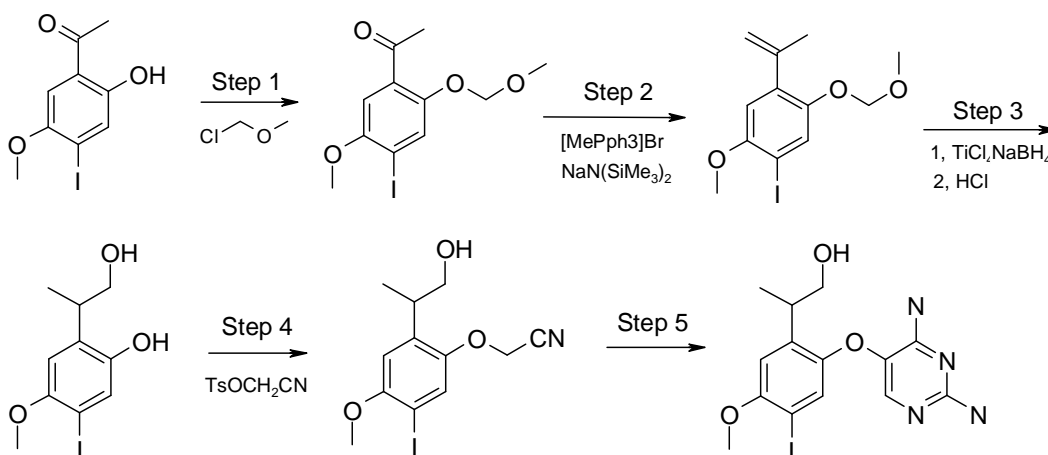
[00382] A uma solução de 5-(5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina (250 mg, 0,83 mmol) em ácido acético (2 ml) foi adicionado ICl (0,670 g, 4,13 mmols) em 3 ml de AcOH e 2 ml de H₂O. Após 20 horas, a reação foi neutralizada com Na₂CO₃ e extraída com CH₂Cl₂. Os orgânicos combinados foram lavados com 10% de NaHSO₃, lavados com salmoura, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (97:3 CH₂Cl₂/MeOH) deu 5-(7,8-diiodo-5-isopropil-2,3-dihidro-benzo[1,4]dióxina-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,049 g, 10%) como um sólido amarelo ([MH]⁺ = 555) e 5-(7-iodo-5-isopropil-2,3-

dihidro-benzo[1,4]dióxin-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,050 g, 14%) como uma espuma. $[MH]^+ = 429$.

Exemplo 38: 2-[2-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-iodo-5-metóxi-fenil]-propan-1-ol

[00383] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema Q.

ESQUEMA Q



Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3, 4 e 5

Etapa 1. 1-(2-hidróxi-4-iodo-5-metóxi-fenil)-etanona

[00384] A uma suspensão de hidreto de sódio (0,044 g, 1,1 mmol, 60% em óleo mineral) em 0,5 ml de DMF foi adicionado 5-iodo-2-acetil,4-metóxi-fenol de sódio (0,292 g, 1 mmol, preparado como descrito no exemplo 35) como uma solução em 1,5 ml de DMF. Após 10 minutos, clorometóxi metano (0,079 g, 1,0 mmol) foi adicionado. Após 30 minutos, a mistura foi extraída com CH_2Cl_2 . Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (88:12= hexano/acetato de etila) deu 1-(2-hidróxi-4-iodo-5-metóxi-fenil)-etanona (0,314 g, 85%) como um sólido amarelo; $[MH]^+ = 337$.

Etapa 2. 1-iodo-4-isoprenil-2-metóxi-5-metóximetóxi-benzeno

[00385] A uma suspensão de brometo de metil trifenilfosfônio (0,457

g, 1,3 mmol) em 8 mL de THF foi adicionado hexametildissilazida (1,3 ml, 1,29 mmol, 1,0 M em THF). Após 1,5 hora, 1-(2-hidróxi-4-iodo-5-metóxi-fenil)-etanona (0,288 g, 0,9 mmol) como uma solução em 8 mL de THF foi adicionado em gotas. Após 20 horas, a mistura foi filtrada através de uma almofada de celite e extraída com CH_2Cl_2 . Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 e concentrados a vácuo. Purificação via cromatografia instantânea (95:5 hexano/acetato de etila) deu 1-iodo-4-isoprenil-2-metóxi-5-metóximetóxi-benzeno (0,224 g, 78%) como um líquido incolor; $[\text{MH}]^+ = 335$.

Etapa 3. 2-(2-hidróxi-1-metil-etil)-5-iodo-4-metóxi-fenol

[00386] A uma mistura de NaBH_4 (0,051 g, 1,3 mmol) em 4 ml de DME foi adicionado TiCl_4 (0,67 ml, 0,67 mmol, 1,0 M em CH_2Cl_2). Após 1 hora, 2-metil-1-iodo-4-isoprenil-2-metóxi-5-metóximetóxi-benzeno (0,224 g, 0,7 mmol) em 4 ml de DME foi adicionado. Após 20 horas, a mistura foi extinguida com H_2O e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar um óleo. A uma solução deste óleo em 3 ml de isopropanol foram adicionados 3 ml a 6M de HCl. Após 3 horas, a mistura foi neutralizada com NaHCO_3 saturado e extraída com acetato de etila. Os orgânicos combinados foram lavados com salmoura, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados a vácuo para dar um óleo. Purificação via TLC preparativo (70:30 hexano/acetato de etila) deu 2-(2-hidróxi-1-metil-etil)-5-iodo-4-metóxi-fenol (0,080 g, 30%) como um óleo claro; $[\text{MH}]^+ = 309$.

Etapa 4. [2-(2-hidróxi-metil-etil)-5-iodo-4-metóxi-fenóxi]-acetonitrila

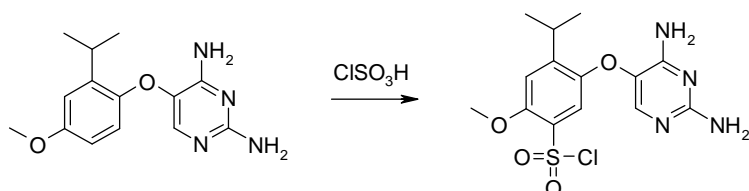
[00387] 2-(2-hidróxi-1-metil-etil)-5-iodo-4-metóxi-fenol (0,080 g, 0,3 mmol) foi convertido, como descrito na etapa 6 do exemplo 21, para [2-(2-hidróxi-metil-etil)-5-iodo-4-metóxi-fenóxi]-acetonitrila (0,076 g, 84%) como um sólido branco; $[\text{MH}]^+ = 348$.

Etapa 5. 2-[2-(2,4-diaminopirimidin-5-ilóxi)-4-iodo-5-metóxi-fenil]-propan-1-ol

[00388] [2-(2-hidróxi-metil-etil)-5-iodo-4-metóxi-fenóxi]-acetonitrila (0,488 g, 1,4 mmol), usando o procedimento de etapa 7 do exemplo 21, foi convertido em 2-[2-(2,4-diaminopirimidin-5-ilóxi)-4-iodo-5-metóxi-fenil]-propan-1-ol (0,459 g, 79%) como um sólido branco; pf (sal de HCl) = 290,1 - 292,2°C; $[MH]^+ = 417$.

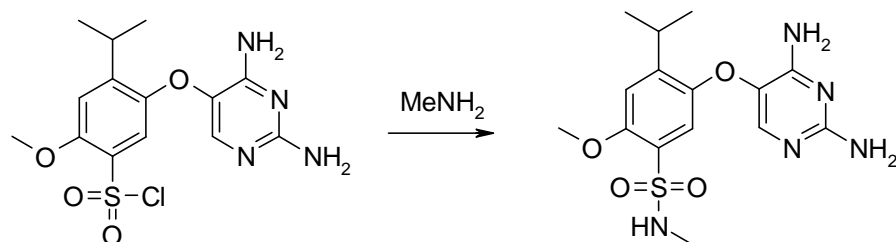
Exemplo 39: 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-N-metil-benzenometilsulfonamida

Etapa 1. cloreto de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzenossulfonila



[00389] A mistura de pirimidina (0,400 g, 1,5 mmol) em 2 ml ácido clorossulfônico foi deixada agitar 20 min. A mistura foi despejada sobre gelo. O precipitado foi filtrado, lavado por H_2O gelada e secado sob vácuo para dar cloreto de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzenossulfonila (0,515 g, 95%) como um sólido branco; $[MH]^+ = 373$.

Etapa 2. 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-N-metil-benzenometilsulfonamida

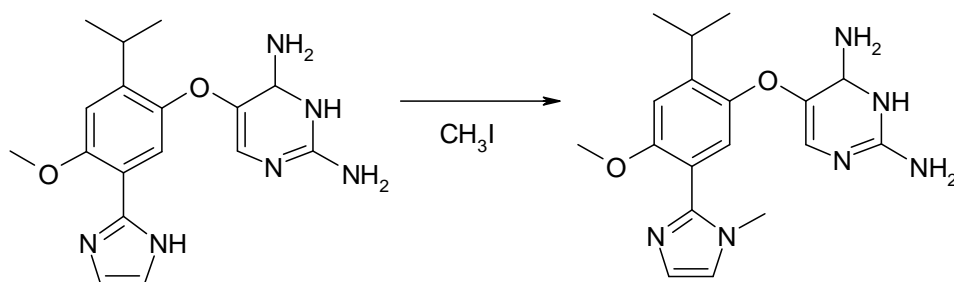


[00390] A 10 ml de metil amina $-78^\circ C$ em um tubo de tampa de rosca foi adicionado cloreto de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzenossulfonila (0,300 g, 0,8 mmol). A mistura foi deixada

aquecer em temperatura ambiente. Após 20 horas, a mistura foi evaporada, lavada com H₂O, e secada sob vácuo para dar 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-N-metil-benzenometilsulfonamida (0,170 g, 57%) como um sólido branco; pf (sal de HCl) = 252,3—252,9°C; [MH]⁺ = 367.

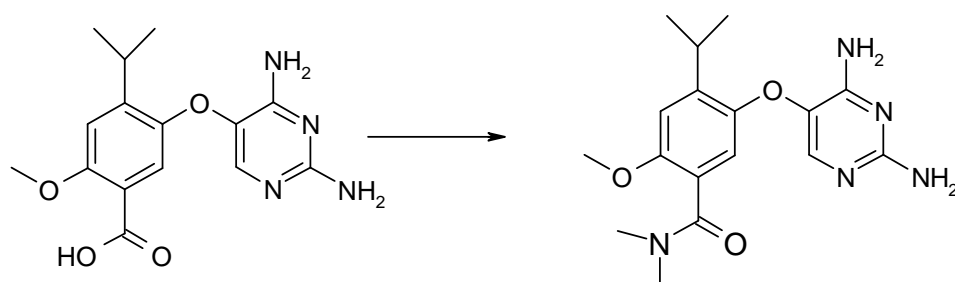
[00391] Foi similarmente preparada, substituindo metilamina por etilamina, 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-N-etil-4-isopropil-2-metóxi-benzenossulfonamida (0,186 g, 61%) como um sólido branco; pf (sal de HCl) = 260 - 265°C; [MH]⁺ = 382.

Exemplo 40: 5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenóxi]-3,4-dihidro-pirimidin-2,4-diamina



[00392] A uma solução de 5-[5-(1H-Imidazol-2-il)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-3,4-dihidro-pirimidin-2,4-diamina (0,044 g, 0,129 mmol) e iodometano (9 ul, 0,145 mmols) em acetona (5 ml) foi adicionado KOH (0,055 g, 0,98 mmols), a mistura foi aquecida a 30°C durante 20 min, a mistura foi filtrada através de celite, lavada com CH₂Cl₂, a solução orgânica combinada foi concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado em duas placas de TLC preparativos de sílica, eluindo com 5% de MeOH/CH₂Cl₂/NH₄OH quatro vezes para dar 5-[2-isopropil-4-metóxi-5-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-fenóxi]-3,4-dihidro-pirimidin-2,4-diamina (0,024 g, 52%). Espectro de massa: M+H: 355.

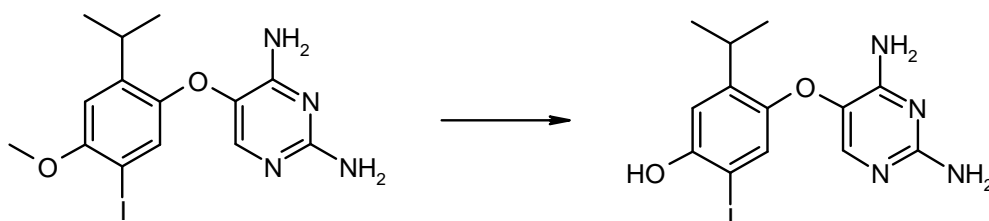
Exemplo 41: 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)4-isopropil-2-metóxi-N,N-dimetil-benzamida



[00393] A uma suspensão de ácido 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzóico (180 mg, 0,57 mmol, de exemplo 17) em diclorometano anidro (5,6 mL) foi adicionado TFA (0,08 mL, 1,14 mmol) em um cloreto de tionila (0,36 mL, 5,65 mmols). Após 1 hora, a reação foi concentrada. Ao resíduo foi adicionado diclorometano anidro (4,5 mL) e dimetilamina (2,84 mL de uma solução de 2M em THF, 5,65 mmols). Após 2 horas de agitação em temperatura ambiente, a reação foi filtrada e concentrada. Purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 95/5/0,1 a 93/7/0,1 diclorometano/metanol/hidróxido de amônio deu 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-N,N-dimetil-benzamida (40 mg, 20%) como um sólido amarelo-pálido, MS (M+H) = 346.

[00394] Foi similarmente preparada, usando metilamina em vez de dimetilamina, 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-N-metil-benzamida (23 mg, 15%) como um sólido amarelo-pálido, MS (M+H) = 332.

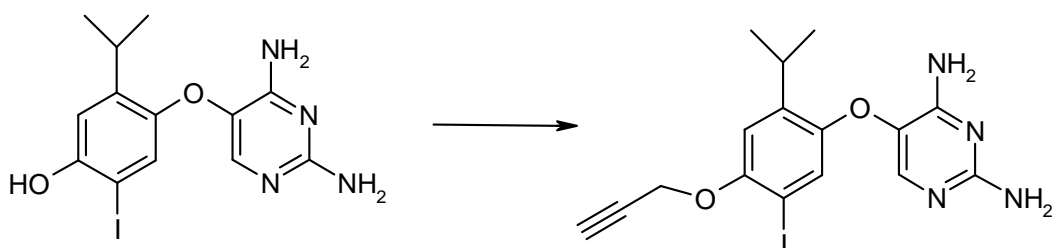
Exemplo 42: 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-iodo-5-isopropil-fenol



[00395] A uma suspensão fria de 1 (0,21 g, 0,52 mmols) em diclorometano (15ml) a 0°C foi adicionado BBr₃ (0,26 g, 1,05 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h, extinguida com água e basificada com NaHCO₃ saturado. O sólido in-

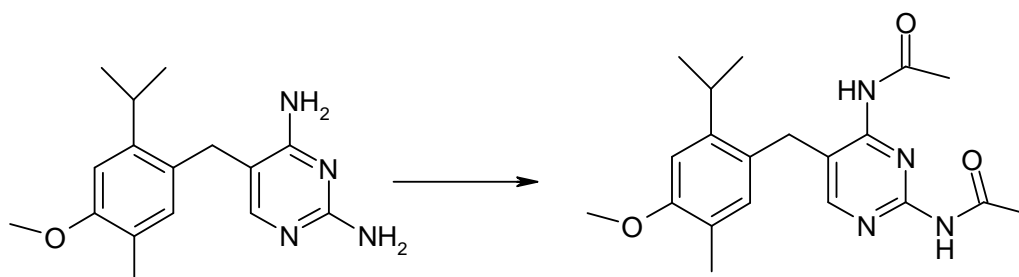
solúvel foi coletado por filtração. O filtrado foi lavado com água, seco sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado a vácuo. O resíduo combinado e o sólido foi cromatografado de modo instantânea em sílica-gel (3 a 5% de metanol em diclorometano com 0,1% de NH_4OH) deu o produto desejado (0,174 g, 86%) M+1 387.

Exemplo 43: 5-(5-iodo-2-isopropil-4-prop-2-inilóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00396] A 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-iodo-5-isopropil-fenol (200 mg, 0,43 mmol) dissolvido em N,N-dimetilformamida anidro (2 mL) foi adicionado carbonato de potássio anidro (414 mg, 3,00 mmols) e cloreto de propargila (0,03 mL, 0,43 mmol). Após agitação em temperatura ambiente durante a noite, a reação foi extraída com diclorometano, água e salmoura. A camada de diclorometano foi secada usando sulfato de magnésio anidro, concentrada, e purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 95/5/0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amônio para dar 5-(5-iodo-2-isopropil-4-prop-2-inilóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina como um sólido branco (131 mg, 71%), MS (M+H) = 425.

Exemplo 44: N-[2-acetilamino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-benzil)-pirimidin-4-il]-acetamida

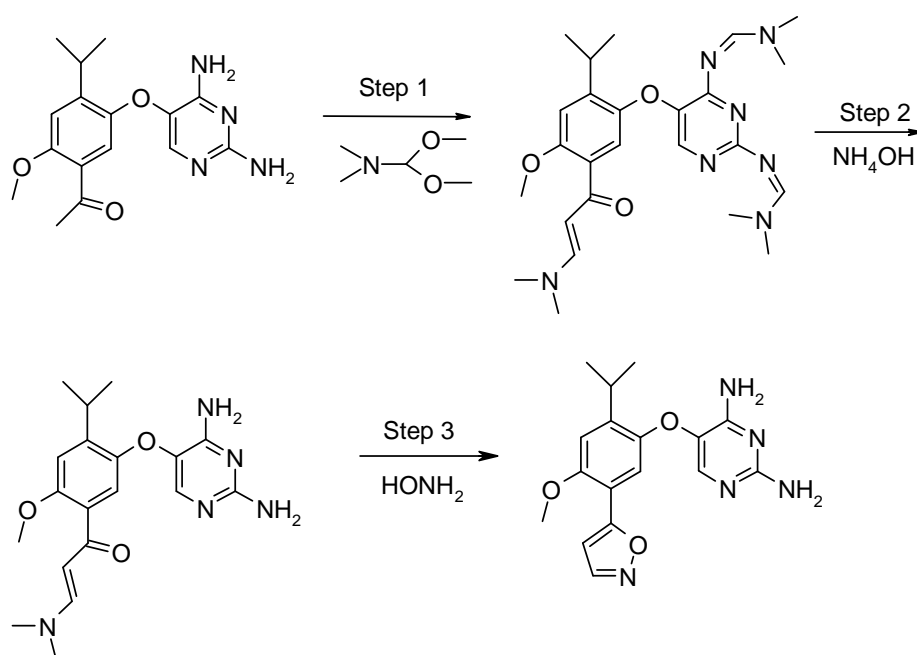


[00397] A 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-benzil)-pirimidin-2,4-diamina (30 mg, 0,10 mmol) dissolvida em piridina anidro (1 mL) foi adicionado cloreto de acetila (0,04 mL, 0,44 mmol). Após agitação 30 minutos em temperatura ambiente, a reação foi concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano e lavado com água. Purificação da camada de diclorometano concentrada usando placas de TLC preparatórias (95/5 diclorometano/metanol) deu N-[2-acetilamino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-metil-benzil)-pirimidin-4-il]-acetamida (7 mg, 18%), MS (M+H) = 371.

Exemplo 45: 5-(2-isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00398] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema Q.

ESQUEMA Q



Legenda da figura:

etapa 1, 2 e 3

Etapa 1. N'-[5-[5-(3-dimetilamino-acriloil)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-4-(dimetilamino-metilenoamino)-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-formamida

[00399] A 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-

fenil]-etanona (100 mg, 0,32 mmol, do exemplo 16) dissolvida em N,N-dimetilformamida anidro (0,6 mL) foi adicionado N,N-dimetilformamida dimetil acetal (0,17 mL, 1,26 mmol) e a reação foi aquecida a 114°C durante a noite. Concentração da mistura de reação deu N'-[5-[5-(3-dimetilamino-acrilóil)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-4-(dimetilamino-metilenoamino)-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-formamidina.

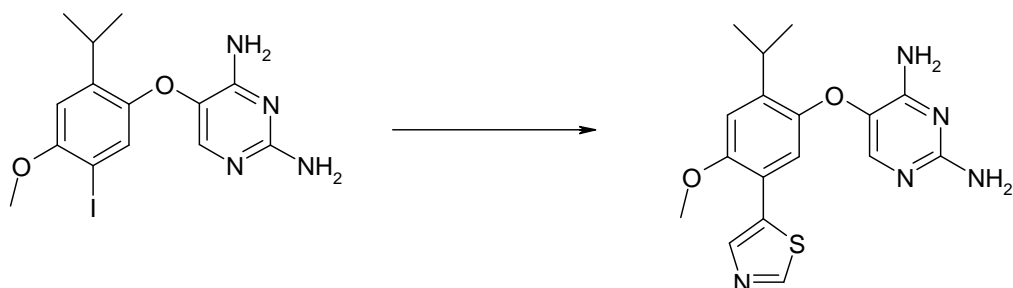
Etapa 2. 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-3-dimetilamino-propenona

[00400] A N'-[5-[5-(3-dimetilamino-acrilóil)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-4-(dimetilamino-metilenoamino)-pirimidin-2-il]-N,N-dimetil-formamidina de etapa 1 foi dissolvida em metanol (1 mL) e hidróxido de amônio (1 mL). Após agitação 5 dias em temperatura ambiente, a reação foi concentrada e purificada por placas TLC preparatórias (92/8/0,5 diclorometano/metanol/ hidróxido de amônio) para dar 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-3-dimetilamino-propenona (34 mg, 29%) como um sólido branco.

Etapa 3. 5-(2-isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00401] A 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-3-dimetilamino-propenona (30 mg, 0,08 mmol) dissolvida em uma mistura de metanol (1,5 mL) e água (0,4 mL) foi adicionado cloridrato de hidróxilamina (14 mg, 0,20 mmol) e a reação foi refluxada durante 1 hora. Purificação por placas TLC preparatórias (92/8/0,5 diclorometano/metanol/hidróxido de amônio) deu 5-(2-isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (8 mg, 29%) como um sólido branco, MS (M+H) = 342.

Exemplo 46: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-5-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

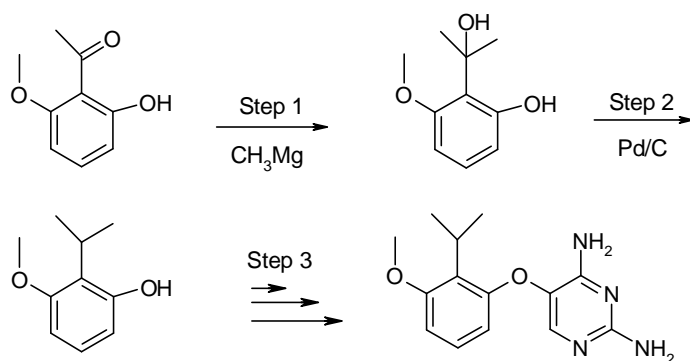


[00402] A 5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (600 mg, 1,5 mmol, de exemplo 14, etapa 1) dissolvida em N,N-dimetilacetamida (4,8 mL) foram adicionados acetato de potássio (221 mg, 2,24 mmols), tiazol (0,53 mL, 7,5 mmols) e tetraquis(trifenilfosfina) paládio (0) (70 mg, 0,06 mmol). Após aquecer a 115°C durante a noite. A reação resfriada foi extraída com diclorometano (100 mL) e água (2 x 100 mL). A camada de diclorometano foi secada usando sulfato de sódio anidro, concentrada e purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 95/5/0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amônio para dar 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-5-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (49 mg, 9%) como um sólido amarelo-pálido, MS (M+H) = 358.

Exemplo 47: 5-(2-isopropil-3-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00403] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema R.

ESQUEMA R



Legenda da figura:

etapa 1, 2 e 3

Etapa 1. 2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-3-metóxi-fenol

[00404] A uma solução de brometo de metil magnésio (24 mL de uma solução 3M em éter dietílico, 72,2 mmols) em THF anidro (20 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de 2'-hidróxi-6'-metóxiacetofenona (4 g, 24,1 mmols) em THF anidro (40 mL), mantendo a temperatura abaixo de 11°C durante a adição. Após agitar durante 1,5 hora em temperatura ambiente, uma solução de 10% de cloreto de amônio (30 mL) foi adicionada lentamente mantendo a temperatura abaixo de 22°C com o uso de um banho de gelo. Água (300 mL) foi adicionada lentamente e a reação foi extraída duas vezes com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas usando sulfato de sódio anidro e concentradas para dar 2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-3-metóxi-fenol (4,52 g) como um sólido amarelo-pálido.

Etapa 2. 2-isopropil-3-metóxi-fenol

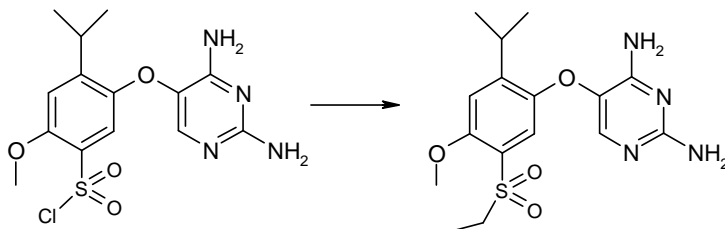
[00405] A uma solução de **1** (material de etapa 1 acima) dissolvida em ácido acético (50 mL) foi adicionado 10% de paládio em carvão (500 mg), água (6 mL), e formiato de amônio (7,82 g, 124 mmols). Após refluxar durante 1 hora, a reação foi resfriada e filtrada através de celite. A almofada de celite foi lavada com acetato de etila (500 mL de). Água (300 mL) foi adicionada no filtrado, e a mistura foi basificada (pH = 8) usando bicarbonato de sódio sólido. A camada de acetato de etila foi coletada e lavada com água, salmoura, secada usando sulfato de sódio anidro e concentrada para dar 2-isopropil-3-metóxi-fenol (3,68 g, 92%) como um sólido amarelo-pálido.

Etapa 3.

[00406] Usando o 2-isopropil-3-metóxi-fenol de etapa 3 acima, e seguindo o procedimento das etapas 5-7 de exemplo 2, 5-(2-isopropil-3-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina foi preparada. MS (M+H) = 275.

[00407] Foi similarmente preparada 5-(2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina. MS (M+H) = 275.

Exemplo 48: 5-(5-etanossulfonil-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

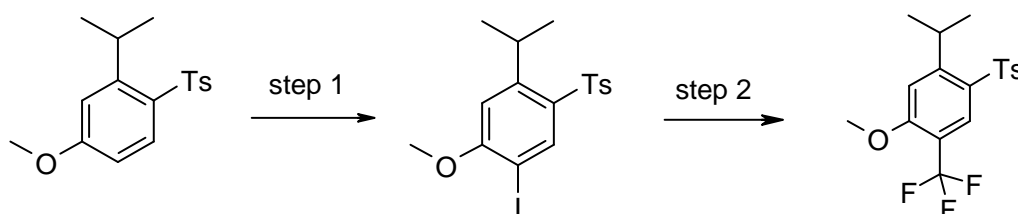


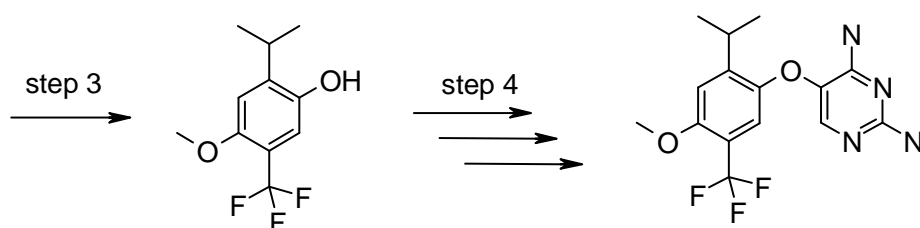
[00408] A uma solução de sulfeto de sódio (541 mg, 4,29 mmols) em água (20 mL) foi adicionado cloreto de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzenossulfonila (400mg, 1,07 mmol) e a reação foi aquecida a 80°C durante 1 hora. Bicarbonato de sódio (361 mg, 4,29 mmols, dissolvido em 5 ml de água), dioxano (20 mL), e iodoeto de etila (0,10 mL, 1,29 mmol) foram adicionados e a reação foi aquecida a 80°C durante 2 horas. A reação foi concentrada, extraída com diclorometano (150 mL) e água (20 mL). A camada de diclorometano foi secada usando sulfato de sódio anidro, concentrada, e purificada por cromatografia de coluna em sílica-gel eluindo com 95/5/0,1 de diclorometano/metanol/hidróxido de amônio para dar 5-(5-etanossulfonil-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (77 mg, 20%) como um sólido branco, MS (M+H) = 367.

Exemplo 49: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-trifluórmetil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00409] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema S.

ESQUEMA S





Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3 e 4

Etapa 1. 1-iodo-4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-benzeno

[00410] A uma solução de 2-isopropil-4-metóxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-benzeno (10 g, 31,25 mmols) em HOAc (10ml) foi adicionada uma solução de ICl (9,6 g, 59,26 mmols) em HOAc (10 ml) e H₂O (5 ml). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 h e basificada por uma solução de NaHCO₃ saturado. A solução aquosa foi extraída em EtOAc que foi lavada com água, salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada a vácuo para dar 1-iodo-4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-benzeno (12,35 g, 89%).

Etapa 2. 1-isopropil-5-metóxi-2-(tolueno-4-sulfonil)-4-triflúormetil-benzeno

[00411] A uma mistura quente de 1-iodo-4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-benzeno (0,5 g, 1,12 mmol), CuI, KF em DMF anidro (10 ml) a um óleo em temperatura de 120°C, foi adicionado iodeto de triflúormetila (0,64 g, 4 48 mmols) em porções durante 30 min. A mistura de reação foi aquecida durante 4 horas e despejada em H₂O (100 ml). O sólido insolúvel, que foi coletado por filtração foi triturado com cloreto de metileno, filtrado e concentrado para dar 1-isopropil-5-metóxi-2-(tolueno-4-sulfonil)-4-triflúormetil-benzeno (0,45 g, 100%) como um sólido.

Etapa 3. 2-isopropil-4-metóxi-5-triflúormetil-fenol

[00412] Uma solução de 1-isopropil-5-metóxi-2-(tolueno-4-sulfonil)-4-triflúormetil-benzeno (0,40 g, 1,03 mmol) e NaOH (0,5 g, 12,5 mmols) em MeOH (5ml) e H₂O (5ml) foi aquecida a 90°C durante 2

horas. A mistura de reação resfriada foi acidulada com HCl a 3N e extraída em cloreto de metileno. Os extratos combinados foram secados com Na₂SO₄, filtrados e concentrados para dar 2-isopropil-4-metóxi-5-triflúormetil-fenol desejado (0,194 g, 81%) como um óleo.

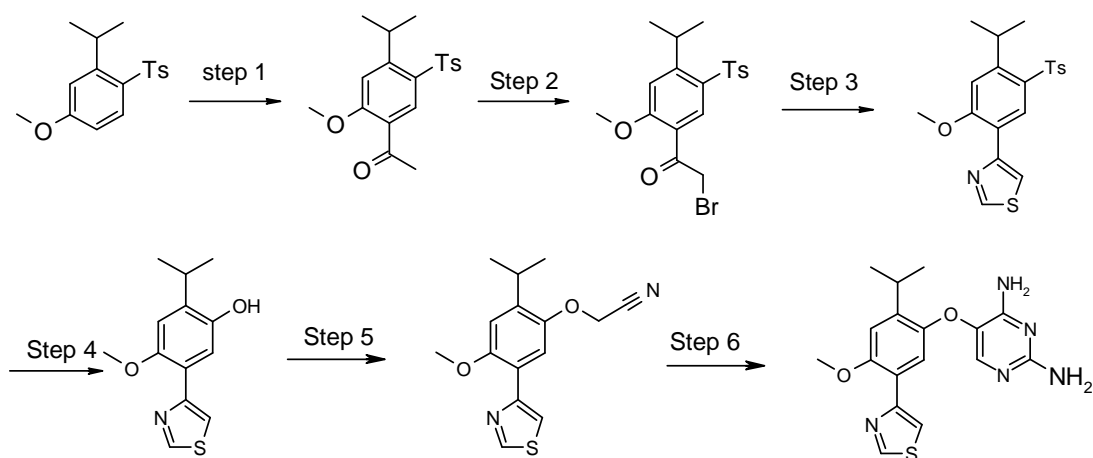
Etapa 4. 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-triflúormetil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00413] Seguindo o procedimento do exemplo 2 etapas 5-7, 2-isopropil-4-metóxi-5-triflúormetil-fenol foi convertido em 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-triflúormetil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina. M+H 343

Exemplo 50: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-4-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00414] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema T.

ESQUEMA T



Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3, 4, 5 e 6

Etapa 1. 1-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanona

[00415] A uma solução límpida de 2-isopropil-4-metóxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-benzeno (5,3 g, 16,56 mmols) em DCE (50 ml) foi adicionado cloreto de acetila (2,0 g, 24,84 mmols) e AlCl₃ (3,3 g, 24,84 mmols) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e extinguida por H₂O (10 ml). Dez minutos

após resfriar bruscamente, a solução aquosa foi extraída em CH_2Cl_2 . Os extratos combinados foram lavados com H_2O , secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. Cromatografia instantânea em sílica-gel (0 a 30% de EtOAc em Hex) deu 1-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanona (4,7 g, 79%) como um sólido branco.

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

[00416] A uma mistura quente de CuBr_2 (0,25 g, 1,10 mmol) em EtOAc (1 ml) foi adicionada uma solução de 1-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanona (0,2 g, 0,55 mmol) em CH_3Cl (1 ml). A mistura de reação foi refluxada durante 16 horas, filtrada, e concentrada para dar 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanona (0,23 g, 95%) como um óleo.

Etapa 3. 4-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-tiazol

[00417] A uma solução de 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-etanona (0,23 g, 0,51 mmols) em dioxano anidro (5 ml) foram adicionados Na_2CO_3 (1,1 g, 10,12 mmols) e tioamida (5 ml, 0,31 g, 5,06 mmols). A mistura de reação foi refluxada durante 3 horas e dividida entre H_2O e cloreto de metileno. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. Cromatografia instantânea em sílica (30% de EtOAc em Hex) deu 4-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-tiazol (0,19 g, 95%) como um óleo.

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

[00418] Uma mistura de 4-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-tiazol (1,0 g, 2,27 mmols) e K_2CO_3 (1,6 g, 11,34 mmols) em MeOH anidro (10 ml) foi refluxada durante 8 horas. O solvente foi removido a vácuo e um resíduo foi dividido entre cloreto de metileno e água. O extrato orgânico combinado foi secado sobre Na_2SO_4 , filtrado, e concentrado para dar 2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-4-il-fenol.

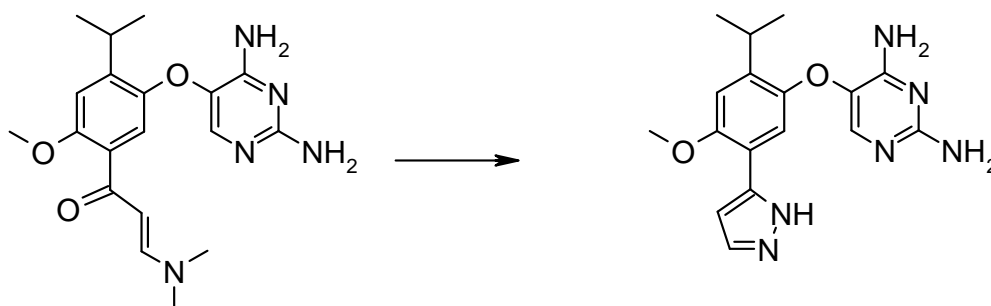
Etapa 5. (2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-4-il-fenóxi)-acetonitrila

[00419] O 2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-4-il-fenol bruto de etapa 4 e bromoacetonitrila (0,33 g, 2,72 mmols) junto com K_2CO_3 (0,94 g, 6,81 mmols) em acetonitrila anidro (30 ml) foram aquecidos a 60°C durante 3 horas. A mistura de reação foi dividida entre EtOAc e água. O extrato orgânico combinado foi secado sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. Cromatografia instantânea em sílica (10 a 20% de EtOAc em hexanos) deu (2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-4-il-fenóxi)-acetonitrila (0,47 g, 72%) como um óleo.

Etapa 6. 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-4-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00420] Uma mistura de (2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-4-il-fenóxi)-acetonitrila (0,27 g, 0,94 mmols) e reagente de Brederick (0,35 g, 2,01 mmols) foi aquecida a 100°C durante 2 horas. Excesso de reagente de Brederick foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em EtOH anidro (10 ml) e HCl de anilina (0,38 g, 2,93 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida a 80°C durante 18 horas e dividida entre EtOAc e água. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. Carbonato de guanidina (0,27 g, 1,49 mmols) e NMP (10 ml) foram adicionados e aquecidos a 120°C durante 10 horas. A mistura de reação foi despejada em água e extraída em EtOAc. Os extratos orgânicos combinados foram secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. Cromatografia instantânea em sílica (3% de MeOH em cloreto de metileno com 0,1% de NH_4OH) deu 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-4-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,15 g, 68%) como um sólido. M+H 358.

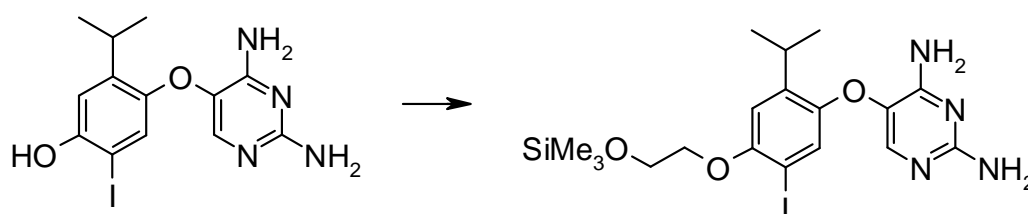
Exemplo 51: 5-[5-(N'-alilideno-hidrazinometil)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina



[00421] A uma solução de 1-[5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-fenil]-3-dimetilamino-propenona (0,25 g, 0,67 mmol) em EtOH (6 ml) foi adicionado hidrato de hidrazina (0,076 g, 1,2 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e concentrada. Recristalização do resíduo bruto em EtOH/EtOAc deu 5-[5-(N'-alilideno-hidrazinometil)-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina (0,228 g, 100%). M+H 341.

Exemplo 52: 2-[4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-iodo-5-isopropil-fenóxi]-etanol

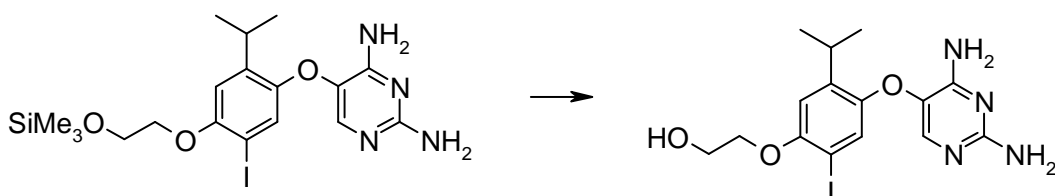
Etapa 1. 5-[5-iodo-2-isopropil-4-(2-trimetilsilanilóxi-etóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina



[00422] Uma mistura de 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-iodo-5-isopropil-fenol (0,3 g, 0,78 mmol), (2-bromoetóxi)-terc-butil-dimetil silano (0,28 g, 1,17 mmol), e K_2CO_3 (0,22 g, 1,56 mmol) em DMF anidro (5 ml) foi aquecida a 50°C durante 16 horas. O solvente foi removido a vácuo. O resíduo foi dividido entre cloreto de metileno e água. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com água, secados sobre Na_2SO_4 , filtrados e concentrados. Cromatografia instantânea em sílica (3% de MeOH em cloreto de metileno com 0,1% de NH_4OH) deu 5-[5-iodo-2-isopropil-4-(2-trimetilsilanilóxi-etóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-

diamina (0,38 g, 90%) como um sólido.

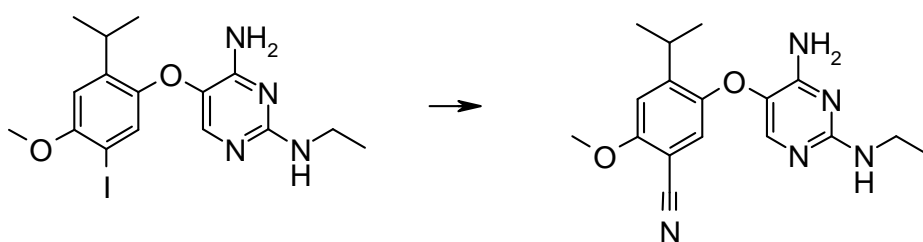
Etapa 2. 2-[4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-iodo-5-isopropil-fenóxi]-etanol



[00423] 5-[5-iodo-2-isopropil-4-(2-trimetilsilanilóxi-etóxi)-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina (0,38 g, 0,69 mmol) em uma solução de HO-Ac/THF/H₂O em uma relação de 3:1:1.95 ml) foi aquecida a 65°C durante 16 horas. O pH da mistura de reação foi ajustado a pH=9 e extraído em cloreto de metileno. Os extratos combinados foram secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. Cromatografia instantânea em sílica (5% de MeOH em cloreto de metileno com 0,1% de NH₄OH) deu 2-[4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-iodo-5-isopropil-fenóxi]-etanol (0,25 g, 86%) como um sólido branco. M+H 431

Exemplo 53: 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzamida

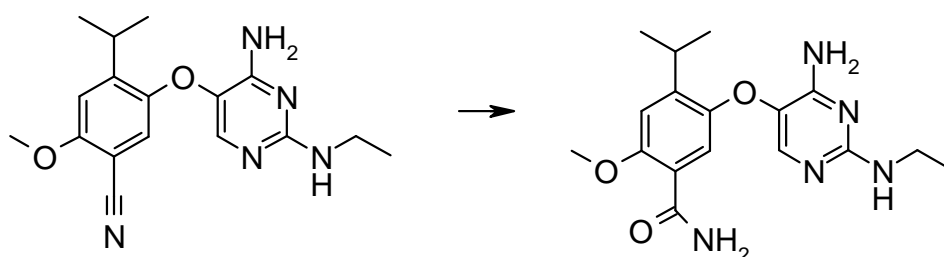
Etapa 1. 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila



[00424] A uma solução de N²-etil-5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (1,65 g, 4,12 mmols) em DMF anidro (10 ml) foi adicionado CuCN, e a mistura de reação foi aquecida a 120°C durante 3 horas. A mistura de reação foi despejada em água (200 ml) e uma porção insolúvel foi coletada por filtração. O sólido foi triturado com uma solução de 10% de MeOH/cloreto de metileno/0,1% de

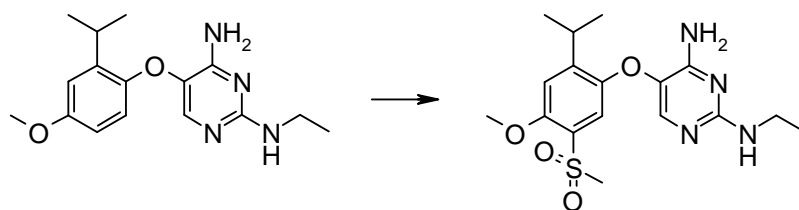
NH₄OH (100 ml) e filtrado novamente. O filtrado foi concentrado e cromatografado de forma instantânea em sílica (3% de MeOH em cloreto de metileno com 0,1% de NH₄OH) para dar 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila (0,87 g, 71%) como um sólido branco.

Etapa 2. 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzamida



[00425] A uma solução de 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila (0,3 g, 0,92 mmol) em EtOH/H₂O (1:1,10 ml) foi adicionado uma solução de NaOH (0,37 g, 9,17 mmols) em H₂O (1 ml). A mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 24 horas e neutralizada com HCl a 3N. Etanol foi removido a vácuo e a solução aquosa restante foi extraída em cloreto de metileno. O extrato combinado foi lavado com água, secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. Cromatografia instantânea em sílica-gel (3 a 8% de EtOAc em hexanos) deu 5-(4-amino-2-etilamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzamida (0,086 g, 27%) como um sólido branco. M+H 346.

Exemplo 54: N²-etil-5-(2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00426] Uma mistura de N²-etil-5-(2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,30 g, 0,99 mmol), anidrido metanossulfônico

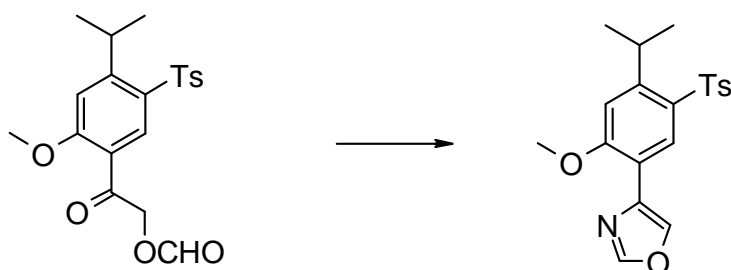
(1,0 g, 5,96 mmols) e ácido trifluormetanossulfônico (0,37 g, 2,48 mmols) foi aquecida a 70°C durante duas horas. A mistura de reação quente foi despejada em água gelada e basificada com uma solução de NaHCO₃ saturado. A solução aquosa foi então extraída em cloreto de metileno. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com H₂O, secados sobre Na₂SO₄, filtrados e concentrados. Cromatografia instantânea em sílica (1% de MeOH em cloreto de metileno com 1% de NH₄OH) deu N²-etil-5-(2-isopropil-5-metanossulfonyl-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (87mg, 23%) como um sólido. M+H 381.

Exemplo 55: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-oxazol-4-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

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

[00427] Uma mistura de 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona (0,2 g, 0,45 mmol) e formiato de sódio (0,040 g, 0,60 mmol) em DMF anidra (3 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas. A mistura de reação foi despejada em H₂O e extraída em EtOAc. O extrato orgânico combinado foi secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado para dar 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona.

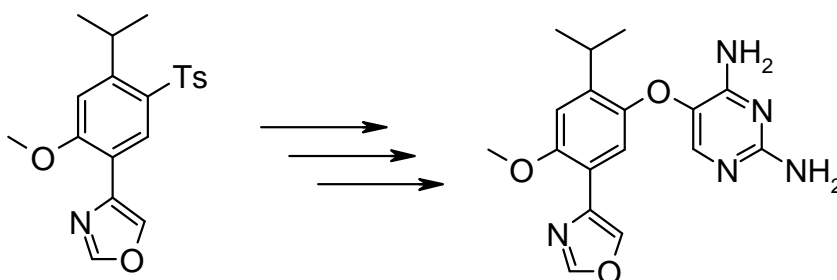
Etapa 2. 4-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-oxazol



[00428] Uma solução de 2-bromo-1-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonyl)-fenil]-etanona bruto do acima e acetato de amônio (0,17 g, 2,25 mmols) em HOAc (5 ml) foi aquecida a 100°C durante 2 horas. A mistura de reação foi dividida entre cloreto de metileno e uma solução

de NaHCO_3 saturado. O extrato orgânico combinado foi secado sobre Na_2SO_4 , filtrado e concentrado. Cromatografia instantânea em sílica (30 a 50% de EtOAc em Hex) deu 4-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-oxazol (25mg, 14%) como um sólido branco.

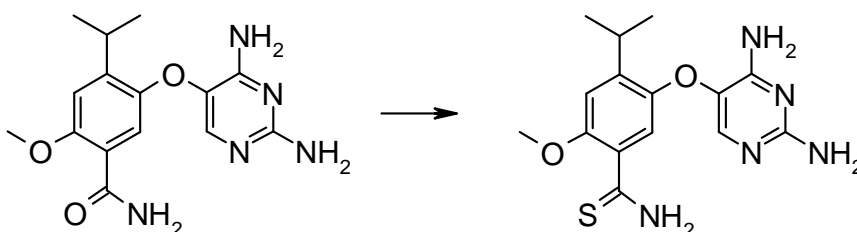
Etapa 3. 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-oxazol-4-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00429] 4-[4-isopropil-2-metóxi-5-(tolueno-4-sulfonil)-fenil]-oxazol foi convertido, usando o procedimento das etapas 4-6 de exemplo 49, para 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-oxazol-4-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina. $M+H = 342$.

Exemplo 56: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-2-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

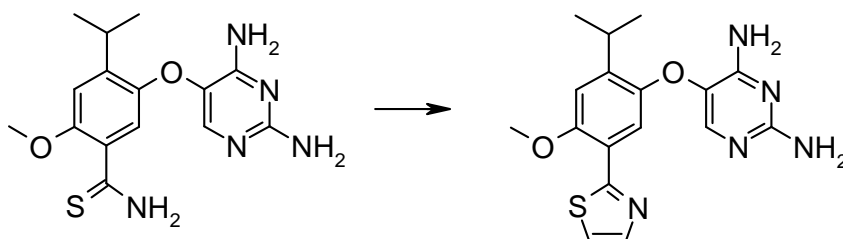
Etapa 1. 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-tiobenzamida



[00430] Uma mistura de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzamida (0,25 g, 0,79 mmol, preparada de acordo com o procedimento de exemplo 52) e reagente de Lawesson (0,96 g, 2,37 mmols) em THF anidro (20 ml) foi agitada em temperatura ambiente durante 16 horas e concentrada a vácuo. Cromatografia instantânea em sílica (5% de CH_3OH em cloreto de metileno com 1% de NH_4OH) deu 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-tiobenzamida

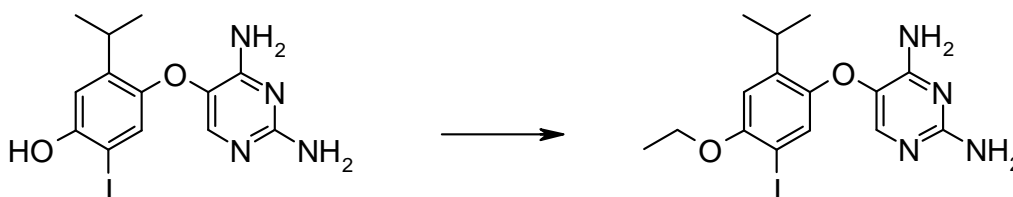
(0,201 g, 76%) como um sólido amarelo.

Etapa 2. 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-2-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00431] A uma solução de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-tiobenzamida (0,23 g, 0,69 mmol) em HOAc (5 ml) foi adicionado bromooctaldeído dietilacetal (0,18 g, 0,9 mmol) e TsOH (5 mg) como um catalisador. A mistura de reação foi aquecida a 110°C durante 16 horas e basificada com uma solução de NaHCO₃ saturado. A solução aquosa foi extraída em cloreto de metileno. O extrato orgânico combinado foi secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. Cromatografia instantânea em sílica (5% de MeOH em cloreto de metileno com 1% de NH₄OH) deu 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-tiazol-2-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,070 g, 28%) como um sólido amarelo. M+H = 358.

Exemplo 57: 5-(4-etóxi-5-iodo-2-isopropil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



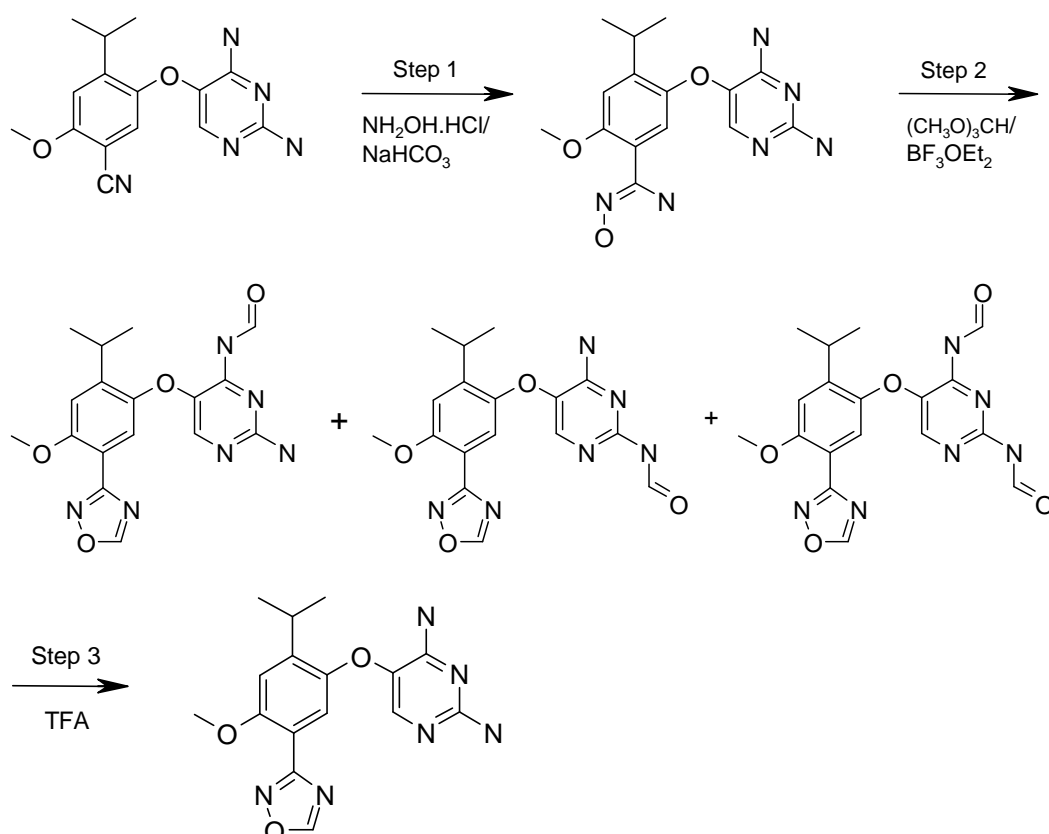
[00432] A uma solução de 4-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-2-iodo-5-isopropil-fenol (0,2 g, 0,52 mmol) em DMF anidra (2 ml) foi adicionado EtBr (57 mg, 0,52 mmol) em porções. A mistura de reação foi dividida entre EtOAc e H₂O. O extrato orgânico foi secado sobre Na₂SO₄, filtrado e concentrado. Cromatografia instantânea em sílica (3% de MeOH em cloreto de metileno com 1% de NH₄OH) deu 5-(4-etóxi-5-iodo-2-isopropil-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (0,17 g, 28%) como um sólido

amarelo. M+H = 415.

Exemplo 58: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00433] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema U.

ESQUEMA U



Legenda da figura:

etapa 1, 2 e 3

[00434] A 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila utilizada na etapa 1 deste exemplo foi preparada como descrito no esquema 1.

Etapa 1: 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-N-hidróxi-4-isopropil-2-metóxi-benzamidina

[00435] A benzaminação realizada nesta etapa segue o procedimento registrado por Meyer et al, Synthesis 6: 899 - 905 (2003). A uma mistura agitada de cloridrato de hidróxilamina (0,099 g, 1,43 mmol) e

carbonato de hidrogênio de sódio (0,119 g, 1,42 mmol) em etanol (1,4 ml) e água (0,3 ml) foi adicionada 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzonitrila (0,385 g, 1,29 mmol) e a mistura aquecida em refluxo durante 5 horas. Uma segunda porção de cloridrato de hidróxilamina (0,049 g, 0,71 mmol) e carbonato de hidrogênio de sódio (0,060 g, 0,71 mmol) foi adicionado. Após mais 2 horas, a mistura foi resfriada, concentrada *a vácuo*, então diluída com água (10 ml) e extraída com acetato de etila. Os extratos orgânicos combinados foram lavados com salmoura então secados ($MgSO_4$), filtrados e concentrados *a vácuo* para dar 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-N-hidróxi-4-isopropil-2-metóxi-benzamidina (355 mg) como uma espuma amarela. Este material foi usado diretamente sem outra purificação.

Etapa 2: N-[2-amino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-4-il]formamida, N-[4-amino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4] oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-2-il]formamida e N-[4-formilamino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-2-il]-formamida

[00436] A formilação realizada nesta etapa segue o procedimento registrado por Kitamura et al. Chem. Pharm. Bull. 49: 268 - 277 (2001). Assim, a uma suspensão de 5-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-N-hidróxi-4-isopropil-2-metóxi-benzamidina (0,350 g, 1,05 mmol) em trimetilortoformiato (1,12 g, 10,5 mmols) em temperatura ambiente e sob nitrogênio foi adicionado dietil eterato de trifluoreto boro (1 gota) então a mistura aquecida a refluxo durante 1,5 hora. A mistura resultante foi resfriada, diluída com diclorometano (60 ml), então lavada com água (20 ml), salmoura (20 ml) e então secada ($MgSO_4$) filtrada e concentrada *a vácuo* para dar uma mistura de N-[2-amino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-4-il]formamida, N-[4-amino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-2-il]formamida e N-[4-formilamino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-

[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-2-il]-formamida como um sólido amarelo (260 mg). Este material foi usado diretamente sem outra purificação.

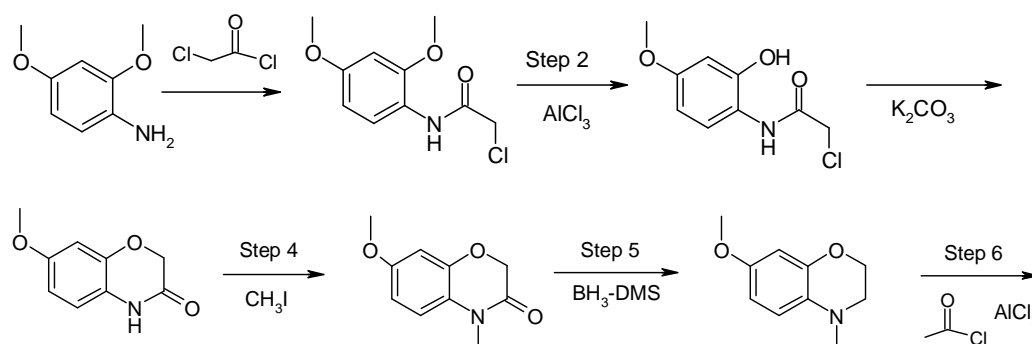
Etapa 3: 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

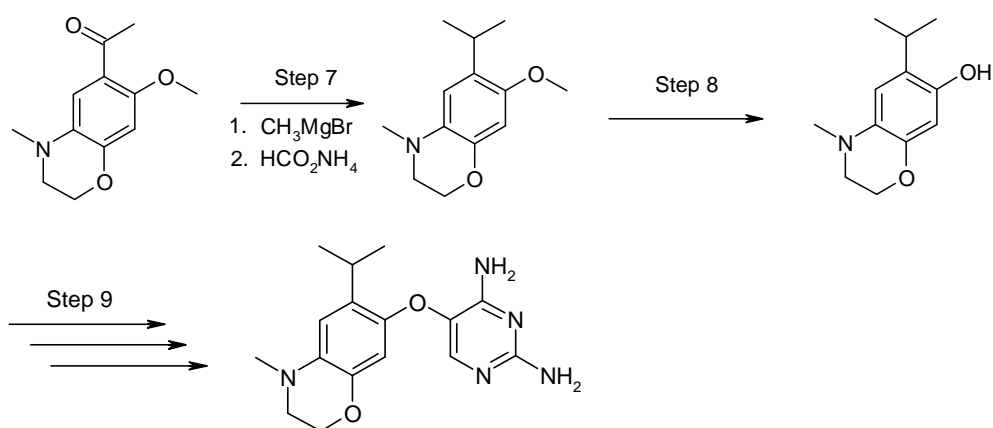
[00437] Uma mistura de N-[2-amino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-4-il]formamida, N-[4-amino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-2-il] formamida e N-[4-formilamino-5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-2-il]-formamida (0,164 g) em TFA (10 mL) foi aquecida a refluxo durante 24 h. A mistura foi então resfriada e concentrada a *vácuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (0 - 5% de metanol em diclorometano) dando 76 mg de 5-(2-isopropil-4-metóxi-5-[1,2,4]oxadiazol-3-il-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina como seu sal de ácido trifluoracético. $M+H^+ = 343$; PF 135 - 138,5°C; 1H RMN - ($CDCl_3$) δ : 1,27 (app d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 3,11 (quinteto, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,04 (s, 3H), 6,02 - 6,24 (br. D, 2H), 6,93 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).

Exemplo 59: 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00438] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema V.

ESQUEMA V





Legenda da figura:

etapa 2, 4, 5, 6, 7, 8 e 9

Etapa 1. 2-cloro-N-(2,4-dimetóxi-fenil)-acetamida

[00439] Uma mistura de 2,4-dimetóxi anilina (30,6 g, 0,2 mol), trietilamina (27,9 mL, 0,2 mol) em 600 mL de cloreto de metileno foi agitada a 0°C sob nitrogênio. Cloreto de cloroacetila (16 mL, 0,2 mol) foi adicionado em gotas, e a mistura de reação foi agitada durante 15 minutos a 0°C , e então agitada durante um adicional de duas horas durante o que a mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente. A reação foi extinguida pela adição de HCl a 1N, seguido por bicarbonato de sódio aquoso saturado. A mistura aquosa foi dividida com EtOAc, e a fase orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e evaporada sob pressão reduzida para dar 45,58 g de 2-cloro-N-(2,4-dimetóxi-fenil)-acetamida bruta. MS (M+H) = 230.

Etapa 2. 2-cloro-N-(2-hidróxi-4-metóxi-fenil)-acetamida

[00440] 2-cloro-N-(2,4-dimetóxi-fenil)-acetamida (45,8 g, 0,2 mol) foi dissolvida em 1000 mL de cloreto de metileno, e a mistura de reação foi agitada a 0°C sob nitrogênio. Tricloreto de alumínio (78,9 g, 0,6 mol) foi adicionado em porções durante 30 minutos, e a mistura de reação deixada agitar durante 17 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi concentrada a 200 mL de volume sob pressão reduzida, e então despejada sobre gelo. Os sólidos foram removidos por filtração, e o líquido foi tomado em EtOAc, lavado com salmoura,

secado (MgSO_4), filtrado, and evaporado sob pressão reduzida para dar 39,67 g de 2-cloro-N-(2-hidróxi-4-metóxi-fenil)-acetamida. MS (M+H) = 216.

Etapa 3. 7-metóxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

[00441] 2-cloro-N-(2-hidróxi-4-metóxi-fenil)-acetamida (390,0 g, 0,18 mol) e carbonato de potássio em pó (27,6 g, 0,2 mol) foram adicionados a 1000 mL de acetona, e a mistura de reação foi refluxada sob nitrogênio durante oito horas. A mistura de reação foi resfriada, os sólidos foram removidos por filtração, e o líquido foi concentrado sob pressão reduzida para dar 32,56 g de 7-metóxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona bruto. (M+H) = 180.

Etapa 4. 7-metóxi-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona

[00442] 7-Metóxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (11,61 g, 0,065 mol) em 100 mL de DMF seca foi agitada a 0°C sob nitrogênio. Hidreto de sódio (60%, 2,85 g, 0,0713 mol) foi adicionado em porções durante 30 minutos, após o que iodeto de metila (4,44 mL, 0,071 mol) foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 2,5 horas, então despejada em 1400 ml de água. A mistura aquosa resultante foi extraída quatro vezes com 400 mL de EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, então salmoura, secadas (MgSO_4), filtradas, e evaporadas sob pressão reduzida, dando 13,07 g de 7-metóxi-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona. (M+H) = 194.

Etapa 5. 7-metóxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina

[00443] 7-Metóxi-4-metil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (13,07 g, 0,68 mol) foi adicionada a 100 mL de THF seco, e a mistura de reação foi refluxada sob nitrogênio. Foi adicionado sulfeto de borano-dimetila (13,6 mL, 0,136 mol) em gotas durante uma hora, e a mistura de reação foi deixada refluxar durante duas horas. A mistura de reação foi resfriada e então extinguida pela adição de 50 mL de 10% de HCl aquoso. O precipitado foi removido por filtração, e um líquido foi con-

centrado sob pressão reduzida para dar 11,17 g de 7-metóxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina. (M+H) = 180.

Etapa 6. 1-(7-metóxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona

[00444] 7-Metóxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (11,17 g, 0,625 mol) em 400 mL de 1,2-dicloroetano foi agitado a 0°C sob nitrogênio. Tricloreto de alumínio (8,3 g, 0,625 mol) foi adicionado em porções, seguido por adição em gotas de cloreto de acetila (4,9 mL, 0,678 mol). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 2,5 horas. Foi adicionado tricloreto de alumínio (3 g), e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 24 horas. A mistura de reação foi despejada em gelo e 550 mL de HCl s 3N foi adicionado. A mistura aquosa foi extraída com cloreto de metileno, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas, e evaporadas sob pressão reduzida para dar 10,48 g de 1-(7-metóxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona. (M+H) = 222.

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

[00445] 1-(7-Metóxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-il)-etanona (10,48 g, 0,473 mol) foi dissolvida em 25 mL de THF seco e a mistura de reação foi agitada a 0°C sob nitrogênio. Brometo de metil magnésio (22 mL de solução a 3M em Et₂O, 0,15 mol) foi adicionado em gotas, e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante duas horas. A reação foi extinguida por adição em gotas de 50 mL 10% de cloreto de amônio aquoso, seguido por água. A mistura aquosa foi extraída com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO₄), filtradas, e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi tomado em 95 mL de ácido acético, e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio. Formiato de amônio (14,92 g) e 10% de paládio em carbono ativado (1,0 g) foram adicionados, e a mistura de reação foi aquecida a 120°C durante três horas. A mistura

de reação foi resfriada, os sólidos foram removidos por filtração, e o filtrado foi diluído com água, e tornado neutro pela adição de bicarbonato de sódio sólido. A solução aquosa resultante foi extraída com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4), filtradas, e evaporadas sob pressão reduzida para dar 9,97 g de 6-isopropil-7-metóxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina.

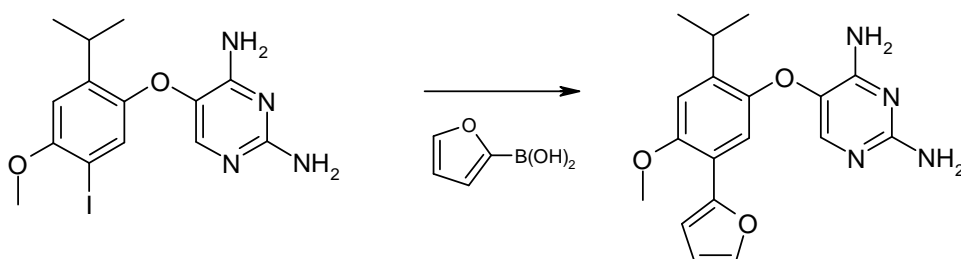
Etapa 8. 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00446] 6-isopropil-7-metóxi-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina (2,21 g, 0,01 mol) foi dissolvida em 20 mL de cloreto de metileno, e a mistura de reação foi resfriada a -65°C . Tribrometo de boro (12 mL de solução em cloreto de metileno a 1M, 0,012 mol) foi adicionado em gotas durante 15 minutos, e a mistura de reação foi agitada durante 5,5 horas, durante este tempo a mistura de reação foi deixada aquecer a 0°C . A mistura de reação foi então agitada durante 24 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada a 0°C , e metanol foi adicionado lentamente até a exotermia parar. A mistura de reação foi dividida entre água e cloreto de metileno, e a fase orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada, e evaporada sob pressão reduzida para dar 1,38 g de 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 208.

Etapa 9. 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

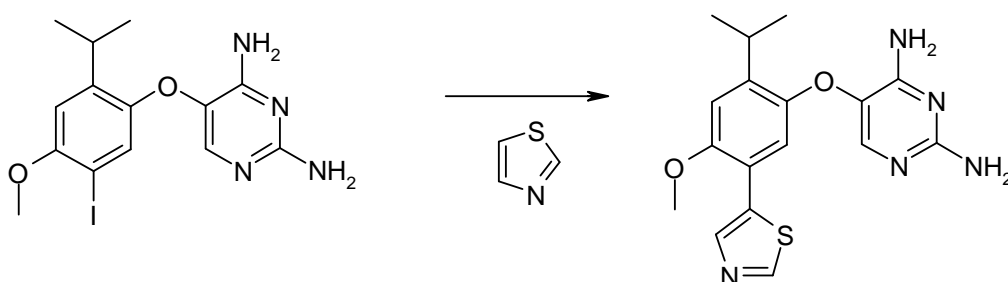
[00447] 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina foi convertido, usando o procedimento das etapas 4-6 de exemplo 49, para 5-(6-isopropil-4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-7-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 316. Pf = $167,3 - 170,1^\circ\text{C}$.

Exemplo 60: 5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00448] 5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (400 mg, 1 mmol), ácido furano 2-borônico (285 mg, 1,5 mmol) e $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ (50 mg) foram tomados em 13 mL de dioxano desgaseificado em um frasco de pressão de tampa de rosca. Bicarbonato de sódio (2 mL de solução aquosa a 2M) foi adicionado, e a mistura de reação foi aquecida a 105°C durante 40 horas. A mistura de reação foi resfriada e dividida entre água e acetato de etila. A fase orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (3% a 5% de MeOH em cloreto de metileno com 1% de hidróxido de amônio) para dar 53 mg de 5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 339. Pf = 253,7 - 254,6°C.

Exemplo 61: 5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina

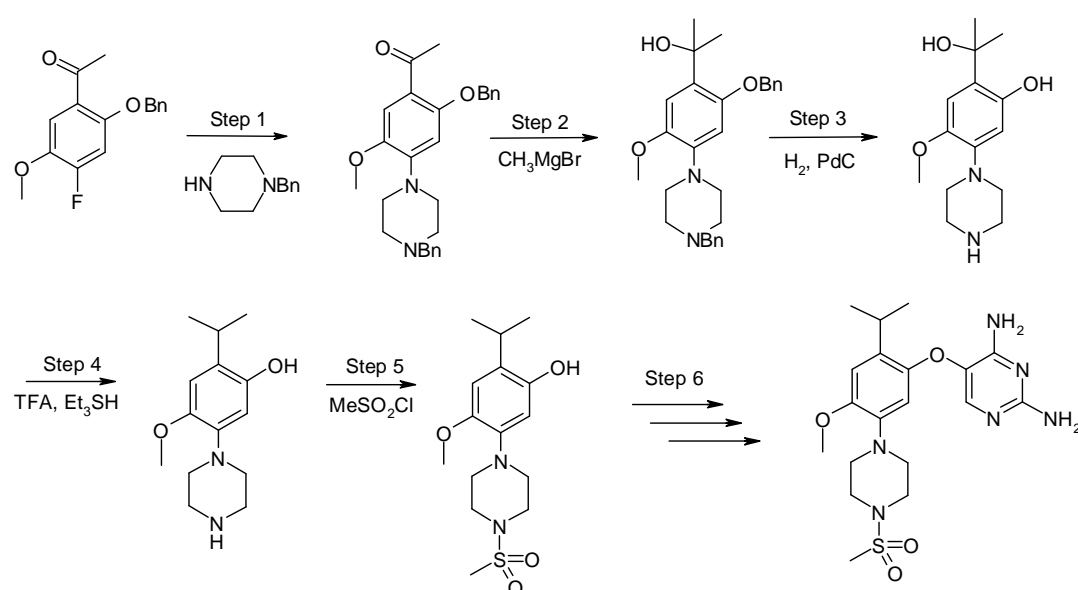


[00449] 5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (400 mg, 1,0 mmol), acetato de potássio ((147 mg), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_2\text{Cl}_2$ (40 mg em 2 mL de dimetil acetamida) e tiazol foram adicionados ao frasco de pressão com tampa de rosca e aquecidos a 155°C durante 40 horas. A mistura de reação foi resfriada e dividida entre água e acetato de etila. A fase orgânica foi separada, secada (MgSO_4), filtrada, e evaporada

sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia instantânea (3% a 5% de MeOH em cloreto de metileno com 1% de hidróxido de amônio) para dar 61 mg de 5-(5-furan-2-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 356. Pf = 199,1 - 203,3°C.

Exemplo 62: 5-[2-isopropil-5-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina

ESQUEMA W



Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3, 4, 5 e 6

Etapa 1. 1-[4-(4-benzil-piperazin-1-il)-2-hidróxi-5-metóxi-fenil]-etanona

[00450] A uma solução de 1-(2-benzilóxi-4-flúor-5-metóxi-fenil)-etanona (4,25 g, 15,5 mmols) em 3 mL de DMF foram adicionados 1-benzil-piperazina (5,4 mo, 30,9 mmols) e carbonato de potássio (4,28 g, 30,9 mmols). A mistura de reação foi aquecida sob nitrogênio a 130 - 140°C durante 18 horas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, despejada em água gelada, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas (MgSO₄), filtradas, e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-

gel (hexanos: acetato de etila 8.5:1.5) para dar 4,5 g (73%) de 1-[4-(4-benzil-piperazin-1-il)-2-hidróxi-5-metóxi-fenil]-etanona como um sólido. Pf = 90-92°C.

Etapa 2. 2-[2-benzilóxi-4-(4-benzil-piperazin-1-il)-5-metóxi-fenil]-propan-2-ol

[00451] 1-[4-(4-Benzil-piperazin-1-il)-2-hidróxi-5-metóxi-fenil]-etanona (4.25 g, 11,3 mmols) foi dissolvida em 100 mL de THF seco, e a solução resultante foi resfriada a 0°C e agitada sob nitrogênio. Brometo de metil magnésio (5,6 mL, 16,9 mmols) foi adicionado em gotas, e a mistura de reação foi agitada durante 30 minutos a 0°C. A mistura de reação foi agitada durante um adicional de 12 horas em temperatura ambiente, então despejada em água gelada e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de amônio aquoso saturado, secadas (MgSO₄), filtradas, e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia instantânea em sílica-gel (hexanos: acetato de etila 8:2) para dar 4,73 g (94%) de 2-[2-benzilóxi-4-(4-benzil-piperazin-1-il)-5-metóxi-fenil]-propan-2-ol como um sólido. Pf = 94 - 96°C.

Etapa 3. 2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-5-piperazin-1-il-fenol

[00452] Uma mistura de 2-[2-benzilóxi-4-(4-benzil-piperazin-1-il)-5-metóxi-fenil]-propan-2-ol (2,01 g, 4,5 mmols) 10% de Pd/C (0,28 g) em EtOH (60 mL) foi hidrogenada a 3,5 kg/cm² em temperatura ambiente durante 12 horas. A mistura de reação foi filtrada para remover o catalisador, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para dar 1,1 g (92%) de 2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-5-piperazin-1-il-fenol.

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

[00453] A uma suspensão agitada de 2-(1-hidróxi-1-metil-etil)-4-metóxi-5-piperazin-1-il-fenol (0,5 g, 1,9 mmol) em diclorometano sob nitrogênio em temperatura ambiente foi adicionado TFA (7,2 mL, 93,86 mmols) seguido por trietil silano (3,0 mL, 18,8 mmols). A mistura de

reação foi agitada durante 18 horas em temperatura ambiente, e então foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi dividido entre diclorometano e carbonato de potássio aquoso saturado. A camada orgânica foi separada, lavada com água, secada (MgSO_4), filtrada, e evaporada sob pressão reduzida para dar 0,47 g (99%) de 2-isopropil-4-metóxi-5-piperazin-1-il-fenol como um óleo.

Etapa 5. 2-isopropil-5-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-4-metóxi-fenol

[00454] A uma solução agitada de 2-isopropil-4-metóxi-5-piperazin-1-il-fenol (0,47 g, 1,88 mmol) em diclorometano a 0°C sob nitrogênio foi adicionado trietilamina (0,26 mL, 1,89 mmol), seguido por cloreto de metanossulfonila (0,15 mL, 1,89 mmol). A mistura de reação foi agitada a 0°C durante cinco minutos, e então deixada aquecer em temperatura ambiente. A mistura de reação foi dividida entre diclorometano e água, e a camada orgânica foi separada, lavada com água, secada (MgSO_4), filtrada, e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado via cromatografia instantânea (hexanos:EtOAc 3:2) para dar 0,1 g (16%) de 2-isopropil-5-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-4-metóxi-fenol como um óleo.

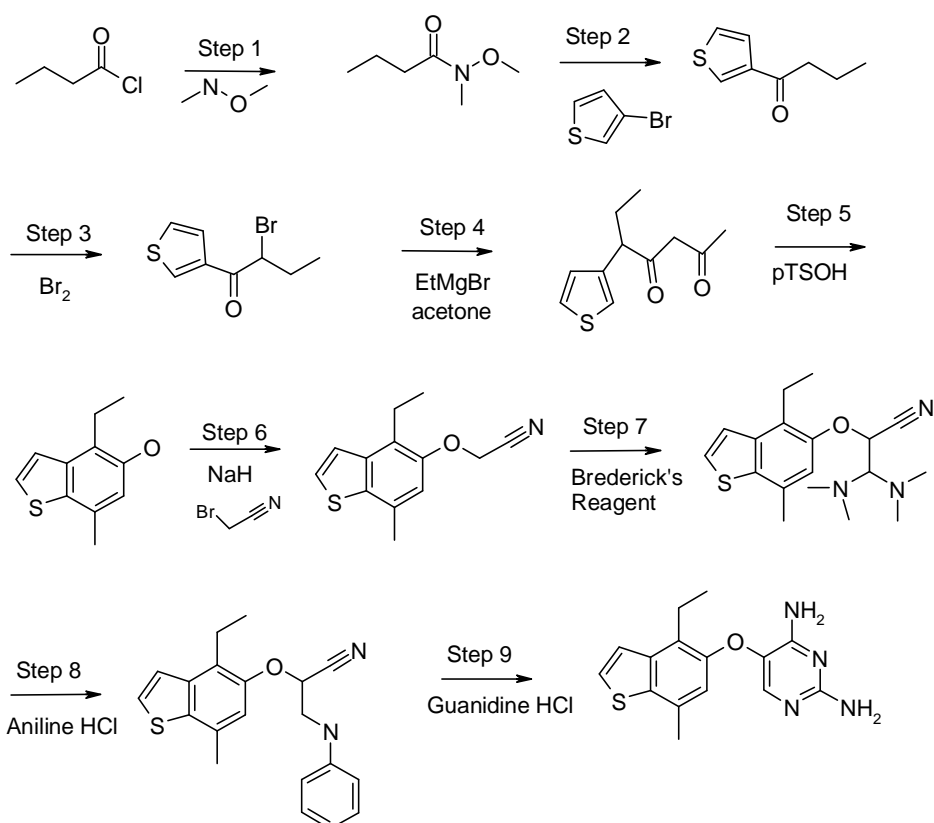
Etapa 6. 5-[2-isopropil-5-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina

[00455] 2-isopropil-5-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-4-metóxi-fenol foi convertido, usando o procedimento das etapas 4-6 de exemplo 49, para 5-[2-isopropil-5-(4-metanossulfonil-piperazin-1-il)-4-metóxi-fenóxi]-pirimidin-2,4-diamina. (M+H) = 437. Pf = 115 - 117°C.

Exemplo 63: 5-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00456] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema X

ESQUEMA X



Legenda da figura:

etapa 1, 2 e 3

etapa 4/EtMgBr acetona

etapa 5 e 6

etapa 7/reagente de Brederick

etapa 8/HCl de anilina

etapa 9/HCl de anilina

Etapa 1: N-metóxi-N-metil-butiramida

[00457] Piridina (100 mL) foi resfriada a 0°C, e cloridrato de N,O-dimetilhidróxilamina (20,14 g, 206 mmols) foi adicionado com agitação. Esta solução foi agitada durante 10 minutos, e então uma solução de cloreto de butirila (19,5 ml, 20 g, 188 mmols) dissolvido em 50 ml de cloreto de metileno foi adicionada via funil de adição durante 30 minutos. Um precipitado se formou após 5 minutos. Esta suspensão foi agitada e deixada aquecer em temperatura ambiente. A agitação foi continuada durante 2,0 horas, e a reação foi diluída com água, extraída

com cloreto de metileno duas vezes. As camadas de cloreto de metileno foram combinadas e lavadas com HCl a 1N duas vezes e uma vez com salmoura. Éter dietílico (100 mL) foi adicionado para facilitar a separação da emulsão, e a camada orgânica foi separada e lavada com uma solução de bicarbonato saturado, salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. A solução foi filtrada e um solvente removido a vácuo para dar N-metóxi-N-metil-butiramida como um óleo (22,1 g, 89%).

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

[00458] 3-bromotiofeno (11 g, 67 mmols) dissolvido em hexanos (110 ml) foi resfriado a -20°C em banho de acetona/ água, e n-BuLi (28 ml, 71 mmols, 2,5 n solução em hexanos) foi adicionado lentamente, durante 10 min, então agitada 10 min a -20°C. THF foi adicionado (10 ml) durante 5 min com agitação rápida. Precipitado se formou após cerca de 2/3 de adição. Após adicionar todo de THF, a mistura de reação foi agitada 20 min a -20°C, então 20 ml de hexanos foram adicionados e a mistura de reação foi deixada aquecer a 0°C. N-metóxi-N-metil-butiramida (9,29 g, 71 mmols) dissolvido em 20 ml de hexanos foi adicionado via cânula durante 5 minutos, e a mistura de reação agitada a 0°C durante 1,5 hora. A mistura de reação foi extinguida com água, então HCl a 1N (75 ml), extraída duas vezes com éter, lavada HCl a 1N, salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar um óleo, que foi cromatografado por cromatografia instantânea (5% de EtOAc/hexanos) para dar 6,7 g, 64% de 1-tiofen-3-il-butan-1-ona como um óleo.

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

[00459] 1-Tiofen-3-il-butan-1-ona (6,7 g, 43 mmols) em 210 mL de éter dietílico foi resfriada a 0°C, e 0,6 ml de ácido acético glacial foi adicionado em gotas, seguido por bromo (2,26 ml, 46 mmols) em gotas. A mistura de reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente sobre horas. A mistura de reação foi lavada com água, tiosulfato de

sódio a 1, salmoura, e então secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para dar um óleo que foi cromatografado (5% de EtOAc/hexanos) para dar 6,1 g de 2-bromo-1-tiofen-3-il-butan-1-ona, 79%, como um óleo.

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

[00460] EtMgBr (6,69 ml, 13 mmols, 2 M em éter etílico) em benzeno (10 ml) foi resfriado a 0°C, e tBuOH (1,28 ml, 13 mmols) foi adicionado lentamente. A mistura de reação foi agitada a 0°C durante 5 minutos, então acetona (530 ul, 7 mmols) foi adicionada, seguido por uma solução de 2-bromo-1-tiofen-3-il-butan-1-ona (1,3 g, 6 mmols) em 3 mL de benzeno via cânula. A mistura de reação foi aquecida a refluxo durante 1 hora, e acetona (250 ul) foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida mais 2 horas em refluxo. A reação foi resfriada, extinguida com HCl a 1N (10 ml), extraída três vezes com éter dietílico, lavada salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido a vácuo e um resíduo cromatografado (5% de acetato de etila/hexanos) para dar 247 mg de material de partida 2-bromo-1-tiofen-3-il-butan-1-ona e 520 mg de 5-tiofen-3-il-heptano-2,4-diona, 44%.

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

[00461] 5-Tiofen-3-il-heptano-2,4-diona (410 mg, 2 mmols) foi dissolvida em 15 mL de benzeno, e ácido p-tolueno sulfônico monoidratado (408 mg, 2 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 30 min, resfriada, diluída com éter dietílico, lavada com bicarbonato de sódio saturado, água, salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. Submetido a Rotovap para dar 370 mg de 4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ol, 98 %, como um sólido branco.

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

[00462] 4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ol (438 mg, 2 mmols) foi dissolvido em 10 ml de DMF, e a mistura de reação foi resfriada a 0°C. Hidreto de sódio (66 mg, 3 mmols) foi adicionado e a mistura de rea-

ção foi agitada 30 minutos a 0°C. Bromoacetonitrila (170 µl, 3 mmols) foi adicionada, e a mistura de reação foi agitada 10 minutos a 0°C, então deixada aquecer em temperatura ambiente. A reação foi extinguida após 1 hora em temperatura ambiente com água, diluída com acetato de etila, lavada com água, salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido a vácuo, e um resíduo cromatografado (10% de acetato de etila em hexanos) para dar 422 mg de (4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ilóxi)-acetonitrila como um óleo, 80%.

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

[00463] 3,3-bis-dimetilamino-2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ilóxi)-propionitrila (422 mg, 2 mmols) foi dissolvida em 2,5 ml de terc-butóxibis (dimetilamino) metano, e a mistura de reação foi aquecida a 100°C durante 1 hora. A reação foi resfriada em temperatura ambiente e o volume reduzido sob 1 mm a vácuo enquanto aquecendo a 60°C. O resíduo foi então colocado em uma bomba a vácuo elevado durante 1 hora para dar 3,3-bis-dimetilamino-2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ilóxi)-propionitrila, 595 mg, 98%, como um óleo.

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

[00464] 3,3-bis-dimetilamino-2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ilóxi)-propionitrila (590 mg, 2 mmols) e HCl de anilina (1,1 g, 9 mmols) em 5 ml de etanol absoluto foram aquecidos a refluxo durante 2,0 horas. Em um frasco separado, HCl de guanidina (0,850 mg, 9 mmols) e solução de metóxido de sódio (1,83 ml, 9 mmols, solução em metanol a 4,9 M) foram misturados em 1 ml de etanol. A solução de guanidina foi adicionada na mistura de reação via pipeta, e a mistura de reação foi aquecida em refluxo durante 5 horas, então resfriada. O solvente foi removido a vácuo, e um resíduo foi cromatografado (5% de MeOH/cloreto de metileno/1% de NH₄OH) para dar 368 mg 2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ilóxi)-3-fenilamino-acrilonitrila, 61%. Também estava

presente 50 mg de 5-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina, 9%.

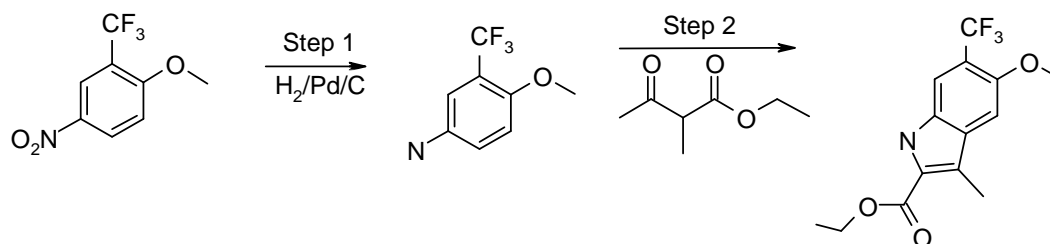
Etapa 9

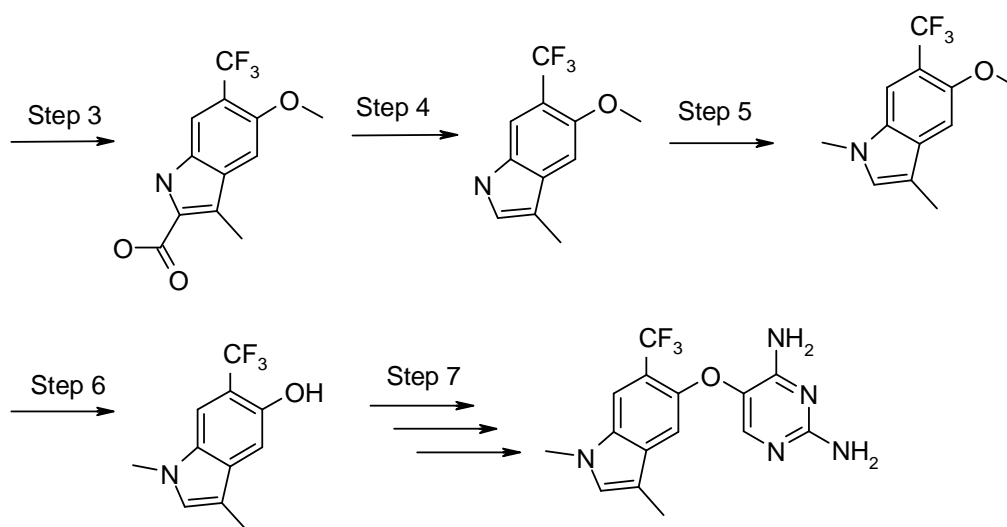
[00465] 2-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ilóxi)-3-fenilamino-acrilonitrila (360 mg, 1 mmol), HCl de guanidina (411 mg, 4 mmols) e metóxido de sódio (880 ul, 4 mmols, solução em metanol a 4,9 M) em 5 ml de etanol absoluto foram aquecidos em refluxo em 5 ml de etanol absoluto durante 2 horas. HCl de guanidina pré-misturada (411 mg, 4 mmols) e metóxido de sódio (880 ul, 4 mmols, solução em metanol a 4,9 M) em 1 mL de EtOH foram adicionados via pipeta, e a mistura de reação foi aquecida a refluxo durante 2 horas. A mistura de reação foi resfriada, diluída com água, extraída duas vezes com EtOAc, lavada com salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido a vácuo para dar 241 mg de 5-(4-etil-7-metil-benzo[b]tiofen-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina como um sólido branco (74%). Espectro de massa $M+H = 301$, P.F. = 181°C. Recristalização de 175 mg deste produto de MeOH e HCl/éter dietílico deu 98 mg do sal de HCl correspondente 49%, espectro de massa $M+H = 301$, P.F. > 300°C.

Exemplo 64: 5-(1,3-dimetil-6-trifluórmetil-1H-indol-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

[00466] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema Y.

ESQUEMA Y





Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7

Etapa 1. 4-metóxi-3-triflúormetil-fenilamina

[00467] 1-Metóxi-4-nitro-2-triflúormetil-benzeno (10 g, 45 mmols) foi hidrogenado em um aparelho Parr com agitação a 3,5 kg/cm² durante 4 horas, com 1 g de 10% em peso de Pd/C. A mistura de reação foi filtrada através de celite, e o filtrado foi evaporado a vácuo para dar 8,6 g de 4-metóxi-3-triflúormetil-fenilamina, 99%, como um sólido.

Etapa 2. éster etílico de ácido 5-metóxi-3-metil-6-triflúormetil-1H-indol-2-carboxílico

[00468] 4-metóxi-3-triflúormetil-fenilamina (5 g, 26 mmols) em 12 ml de água foi resfriada a -5°C (banho de gelo/metanol). HCl concentrado foi adicionado em gotas (7 ml), e a mistura de reação foi agitada durante cinco minutos. Uma solução de NaNO₂ (2,0 g, 29 mmols) dissolvida em 3 ml de água foi adicionada em gotas durante 10 minutos, e a mistura de reação foi agitada durante 30 min. Acetato de sódio (1,8 g, 22 mmols) foi então adicionado, e a agitação foi continuada a -5°C. Em um frasco separado, alfa-acetoacetato de etila (4,55 g, 29 mmols) em 20 ml de etanol absoluto foi agitado, e KOH (1,6 g, 29 mmols) dissolvido em 3 ml de água foi adicionado, seguido por gelo (30 g). O sal de diazônio resultante foi adicionado rapidamente à mistura de reação,

enxaguando com 5 mL de EtOH, e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 3,5 horas, então armazenada a -10°C durante 16 horas. A mistura de reação foi aquecida em temperatura ambiente e extraída com acetato de etila, lavada com salmoura, e secada sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida para deixar um resíduo líquido. Em um frasco separado, 100 mL de EtOH e 21 mL de cloreto de acetila foram misturados, com resfriamento em um banho de gelo, então aquecidos a 70°C. O resíduo líquido foi adicionado via pipeta durante 15 minutos à solução de cloreto de acetila. Esta mistura de reação foi aquecida a refluxo durante 2,5 horas, resfriada, evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna (10% de acetato de etila/hexano) para dar 3,0 g de éster etílico de ácido 5-metóxi-3-metil-6-trifluórmethyl-1H-indol-2-carboxílico, 38% como um sólido branco. E triturado com éter dietílico para dar éster etílico de ácido 5-metóxi-3-metil-6-trifluórmethyl-1H-indol-2-carboxílico (1,0 g) como um sólido branco, e éster etílico de ácido 5-metóxi-3-metil-4-trifluórmethyl-1H-indol-2-carboxílico (13,9%) como um sólido branco.

Etapa 3. ácido 5-metóxi-3-metil-6-trifluórmethyl-1H-indol-2-carboxílico.

[00469] Éster etílico de ácido 5-metóxi-3-metil-6-trifluórmethyl-1H-indol-2-carboxílico (3,0 g, 10 mmols) foi dissolvido em 10 mL de etanol absoluto, e uma solução de KOH (1,7 g, 30 mmols) em 7 mL de água foi adicionada. A mistura de reação foi aquecida a refluxo durante 2,5 horas, então resfriada, acidulada lentamente com HCl a 6N a pH = 2, e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para dar 2,0 g, (73 %) de ácido 5-metóxi-3-metil-6-trifluórmethyl-1H-indol-2-carboxílico.

Etapa 4. 5-metóxi-3-metil-6-trifluórmethyl-1H-indol

[00470] A uma solução de ácido 5-metóxi-3-metil-6-trifluórmethyl-1H-

indol-2-carboxílico (2,0 g, 7 mmols) em 5 ml de quinolina foi adicionado pó de cobre (50 mg), e a mistura de reação foi aquecida a refluxo durante 1,5 hora. Pó de cobre (50 mg) foi adicionado, e a mistura de reação foi refluxada durante 1 hora. A mistura de reação foi resfriada, diluída com EtOAc, despejada em 50 ml de HCl a 6N, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi cromatografado (10% de EtOAc/hexanos) para dar 5-metóxi-3-metil-6-triflúormetil-1H-indol (850 mg, 51%) como um sólido.

Etapa 5. 5-metóxi-1,3-dimetil-6-triflúormetil-1H-indol

[00471] Uma solução de 5-metóxi-3-metil-6-triflúormetil-1H-indol (900 mg, 4 mmols) em 7 ml de DMF foi resfriada a 0°C, e hidreto de sódio (104 mg, 4 mmols, 95% em pó) foram adicionados. A mistura de reação foi agitada 15 minutos a 0°C, e então iodometano (270 µl, 4 mmols) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada durante 1 hora e deixada aquecer em temperatura ambiente. A mistura de reação foi então resfriada a 0°C, extinguida pela adição de NH₄Cl a 1N, diluída com água, e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas, e concentradas sob pressão reduzida para dar 5-metóxi-1,3-dimetil-6-triflúormetil-1H-indol (725 mg, 75%) como um sólido.

Etapa 6

[00472] 5-Metóxi-1,3-dimetil-6-triflúormetil-1H-indol (725 mg, 3 mmols) em cloreto de metileno (15 ml) foi resfriado a 0°C, e BBr₃ (14,9 ml de uma solução em cloreto de metileno a 1N) foi adicionado lentamente via seringa. A mistura de reação foi agitada 15 minutos a zero grau, então deixada aquecer em temperatura ambiente com agitação durante uma hora. A mistura de reação foi extinguida lentamente com 75 mL NaOH a 1N. A mistura foi acidulada a pH cerca de 5 com HCl a

1N, extraída com cloreto de metileno, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura, e secadas sobre sulfato de magnésio. O solvente foi removido sob pressão reduzida, e o resíduo foi cromatografado (20% de EtOAc/hexanos) para dar 235 mg (75%) 1,3-dimetil-6-trifluormetil-1H-indol-5-ol.

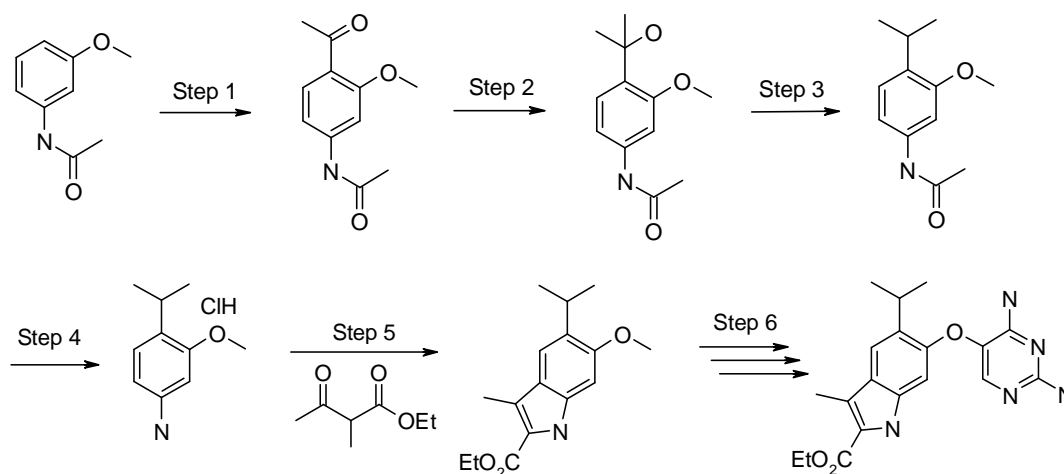
Etapa 7

[00473] 1,3-dimetil-6-trifluormetil-1H-indol-5-ol foi convertido em 5-(1,3-dimetil-6-trifluormetil-1H-indol-5-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina usando o procedimento das etapas 6-9 de exemplo 62 (70 mg). O sal de cloridrato correspondente foi recristalizado de MeOH/éter dietílico. Espectro de massa M+H = 338, P.F. 256°C.

Exemplo 65: ácido 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxílico

[00474] O procedimento sintético usado neste exemplo é mostrado no esquema Z.

ESQUEMA Z



Legenda da figura:

etapa 1, 2, 3, 4, 5 e 6

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

[00475] N-(3-metóxi-fenil)-acetamida (17,7 g, 107 mmols) em cloreto de metileno foi resfriada a 0°C, e cloreto de acetila (19,0 ml, 268 mmols) foi adicionado lentamente, seguido por cloreto de alumínio

(35,7 g, 268 mmols) em porções pequenas durante 15 min. A mistura de reação foi agitada 15 minutos a zero grau, então deixada aquecer em temperatura ambiente com agitação. A mistura de reação foi despejada em gelo, agitada 35 minutos, e filtrada. O sólido foi lavado com água. O filtrado foi extraído com EtOAc e o solvente foi removido sob pressão reduzida. Os sólidos combinados deram N-(4-acetil-3-metóxi-fenil)-acetamida (16,5 g, 74%) como um sólido.

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

[00476] Cloreto de metil magnésio (49,9 ml, 150 mmols, solução em THF a 3M) em 100 mL de THF foi resfriada a 0°C, e N-(4-acetil-3-metóxi-fenil)-acetamida (14,1 g, 68 mmols) em 200 mL de THF foi adicionado via cânula durante 25 minutos. A mistura de reação foi agitada e deixada aquecer em temperatura ambiente durante 2,5 horas. A reação foi extinguida pela adição de NH₄Cl a 1N e extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com cloreto de amônio a 1N, salmoura, secadas sobre MgSO₄, e concentradas sob pressão reduzida para dar N-[4-(1-hidróxi-1-metil-etil)-3-metóxi-fenil]-acetamida (16,4 g, 100%).

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

[00477] N-[4-(1-hidróxi-1-metil-etil)-3-metóxi-fenil]-acetamida (16,4 g) em 100 ml de ácido acético glacial foi agitada em temperatura ambiente sob N₂, paládio em carbono ativado (3 g a 10% em peso) foi adicionado, seguido por 5 g de formiato de amônio. A mistura de reação foi aquecida em refluxo. Após 30 minutos, 5 g de formiato de amônio foi adicionado, e após 45 minutos, mais 8,5 g de formiato de amônio foram adicionados. O refluxo foi continuado durante outra hora, então a mistura de reação foi resfriada, e filtrada através de Celite. O filtrado foi diluído com água, extraído com EtOAc, e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas sobre sulfato de magnésio. Evaporação sob pressão reduzida deu N-(4-

isopropil-3-metóxi-fenil)-acetamida (15,1 g, 99%).

Etapa 4. 4-isopropil-3-metóxi-fenilamina

[00478] N-(4-isopropil-3-metóxi-fenil)-acetamida (14,5 g, 69,9 mmols) em 200 ml HCl a 6N foi aquecida a 95°C durante 3,0 horas. A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente, e deixada assentar durante 72 horas em temperatura ambiente, durante este tempo foram formados cristais. A mistura de reação foi filtrada, e os cristais foram lavados HCl a 1N e secados sob vácuo para dar 4-isopropil-3-metóxi-fenilamina como um sal de HCl (7,6 g, 60%).

Etapa 5. éster etílico de ácido 5-isopropil-6-metóxi-3-metil-1H-indol-2-carboxílico

[00479] Sal de HCl 4-isopropil-3-metóxi-fenilamina (3,1 g, 19 mmols) foi resfriado a -5°C (banho de gelo/metanol), e uma mistura de 8 ml de água e 5 ml concentrada. HCl foi adicionado em gotas. A mistura de reação foi agitada durante cinco minutos, e nitrito de sódio (1,42 g, 21 mmols) dissolvido em 3 ml de água foi adicionado em gotas durante 10 minutos. A mistura de reação foi agitada durante 45 min, então acetato de sódio (1,3 g, 16 mmols) foi adicionado. Em um frasco separado, em uma mistura agitada de alfa-acetoacetato de etila (3,26 g, 21 mmols) em 15 ml de etanol absoluto foi adicionado KOH (1,2 g, 21 mmols) dissolvido em 3 ml de água e então adicionado gelo (10 g). Esta mistura foi adicionada no sal de diazônio, e a mistura de reação foi agitada a 0°C durante 3,5 horas. A mistura de reação foi armazenada a -10°C durante 16 horas, então extraída com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura, secadas sobre sulfato de magnésio, e concentradas sob pressão reduzida para um resíduo líquido. Em um frasco separado, 100 mL de EtOH foi misturado lentamente com 22 ml de cloreto de acetila, com resfriamento em um banho de gelo. A solução de EtOH/cloreto de acetila foi aquecida a 70°C, e o resíduo foi adicionado via pipeta durante 10 min. A

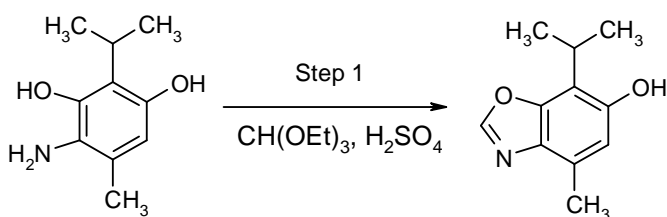
mistura de reação foi aquecida a refluxo durante 2,5 horas, resfriada, evaporada sob pressão reduzida para dar uma suspensão; diluída com água (100 ml) e filtrada. O sólido foi lavado com água. O sólido foi triturado com hexanos para dar éster etílico de ácido 5-isopropil-6-metóxi-3-metil-1H-indol-2-carboxílico (1,7 g, 34%) como um sólido.

Etapa 6. éster etílico de ácido 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxílico

[00480] Éster etílico de ácido 5-isopropil-6-metóxi-3-metil-1H-indol-2-carboxílico foi convertido em éster etílico de ácido 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxílico usando o procedimento das etapas 5-9 de exemplo 62. Espectro de massa $M+H = 370$, P.F. $188,2^{\circ}\text{C}$. Éster etílico de ácido 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxílico foi convertido em ácido 6-(2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi)-5-isopropil-3-metil-1H-indol-2-carboxílico por tratamento com hidróxido de potássio etanólico. (91 mg, 76%). Espectro de massa $M+H = 342$ P.F. $>300^{\circ}\text{C}$.

Exemplo 66: 5-(7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

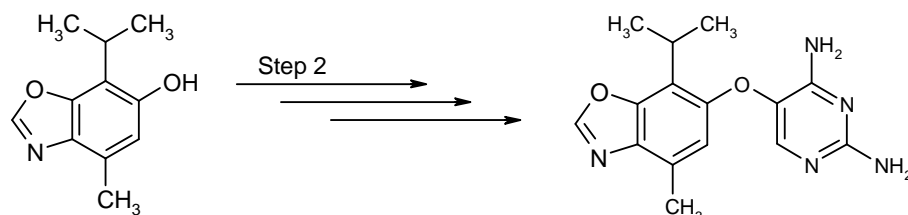
Etapa 1. 7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-ol



[00481] A um frasco carregado com 4-amino-2-isopropil-5-metil-benzeno-1,3-diol (450 mg, 2,5 mmols) (Treibs e Albrecht, *Journal fuer Praktische Chemie* (1961), 13, 291 - 305), purgado com argônio, e resfriado a 0°C foram sequencialmente adicionados trietilortoformiato (0,7 mL, 4,2 mmols), EtOH (4 mL), e uma solução 10% de v/v de H_2SO_4 em EtOH (40 μL). A reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente lentamente, agitada durante a noite, extinguida com NaHCO_3 saturado,

e concentrada. O resíduo foi dividido entre água e cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas foram secadas com Na_2SO_4 e concentradas para dar 510 mg de 7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-ol.

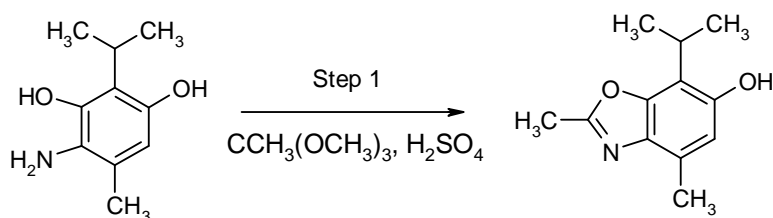
Etapa 2. 5-(7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00482] Usando o procedimento das etapas 5-7 de exemplo 2, 7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-ol foi convertido em 5-(7-isopropil-4-metil-benzooxazol-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina. O sal de cloridrato foi recristalizado de EtOH/éter dietílico. MS (M+H): 300.

Exemplo 67: 5-(7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina

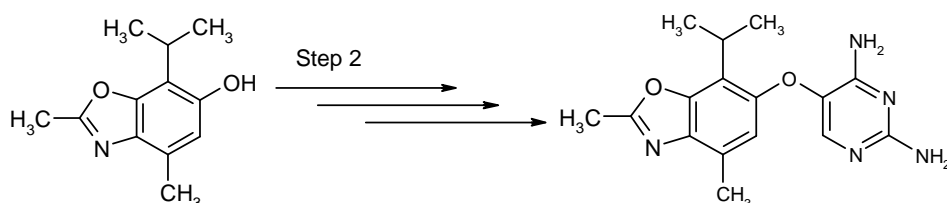
Etapa 1. 7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-ol



[00483] A um frasco carregado com 4-amino-2-isopropil-5-metil-benzo-1,3-diol (250 mg, 1,4 mmol) [Treibs e Albrecht, Journal fuer Praktische Chemie 13: 291 - 305 (1961)], purgado com argônio, e resfriado a 0°C , foram sequencialmente adicionados tri etilortoformiato (0,53 mL, 4,2 mmols), MeOH (2,5 mL), e uma solução 10% de v/v de H_2SO_4 em MeOH (25 μL). A reação foi deixada aquecer em temperatura ambiente lentamente, agitada durante a noite, extinguida com NaHCO_3 saturado e concentrada. O resíduo foi dividido entre água e cloreto de metileno. As fases orgânicas combinadas foram secadas com Na_2SO_4 e concentradas. A purificação via cromatografia instantâ-

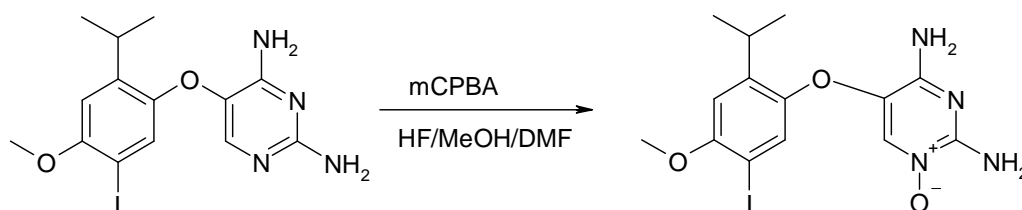
nea deu 175 mg de 7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-ol.

Etapa 2. 5-(7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina



[00484] Usando o procedimento das etapas 5-7 de exemplo 2, 7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-ol foi convertido em 5-(7-isopropil-2,4-dimetil-benzooxazol-6-ilóxi)-pirimidin-2,4-diamina. O sal de cloridrato foi recristalizado de EtOH/éter dietílico. MS (M+H): 314, PF >300°C.

Exemplo 68: 5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-1-óxi-pirimidin-2,4-diamina



[00485] A uma solução de composto 5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina (1,6 g, 4,0 mmols) em DMF/MeOH (30 ml/10 ml) foi adicionado HF (48% de solução aquosa, 0,3 ml, 8,3 mmols). Após 3 minutos, ácido m-cloroperóxibenzóico (80%, 2,16 g, 10,0 mmols) foi adicionado, a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante uma hora. Uma solução aquosa de NaOH a 1N foi adicionada, e a mistura de reação foi dividida entre acetato de etila e água. A fase orgânica foi lavada com salmoura, secada sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada a vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de sílica-gel (2%, 5%, 6%, 8% MeOH em CH₂Cl₂ com 0,1 % de NH₄OH) para dar 5-(5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi)-1-óxi-pirimidin-2,4-diamina (0,2 g, 12%) como um sólido amarelo. M+H: 417.

Exemplo 69: Formulações

[00486] As preparações farmacêuticas para liberação por várias vias são formuladas como mostrado nas seguintes tabelas. "Ingrediente ativo" ou "composto ativo" como usado nas tabelas significa um ou mais dos compostos de fórmula I.

Composição para administração oral

Ingrediente	% em peso/peso
Ingrediente ativo	20,0%
Lactose	79,5%
Estearato de magnésio	0,5%

[00487] Os ingredientes são misturados e distribuídos em cápsulas contendo cerca de 100 mg cada; uma cápsula deve se aproximar de uma dose diária total.

Composição para administração oral

Ingrediente	% em peso/peso
Ingrediente ativo	20,0%
Estearato de magnésio	0,5%
Croscarmelose sódica	2,0%
Lactose	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

[00488] Os ingredientes são combinados e granulados usando um solvente como metanol. A formulação é então secada e formada em comprimidos (contendo cerca de 20 mg do composto ativo) com uma máquina apropriada de formação de comprimidos.

Composição para administração oral

Ingrediente	Quantidade
Composto ativo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloreto de sódio	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g

Propil parabeno	0,05 g
Açúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (70% de solução)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Água destilada	q.s. para 100 ml

[00489] Os ingredientes são misturados para formar uma suspensão para administração oral.

Formulação Parenteral

Ingrediente	% em peso/peso
Ingrediente ativo	0,25 g
Cloreto de sódio	qs até ficar isotônico
Água para injeção	100 ml

[00490] O ingrediente ativo é dissolvido em uma porção de água para injeção. A quantidade suficiente de cloreto de sódio é então adicionada com agitação para fazer uma solução isotônica. A solução é completa até peso com o restante da água para injeção, filtrada através de um filtro de membrana de 0,2 micron e embalada sob condições estéreis.

Formulação de supositórios

Ingrediente	% em peso/peso
Ingrediente ativo	1,0%
Polietileno glicol 1000	74,5%
Polietileno glicol 4000	24,5%

[00491] Os ingredientes são fundidos juntos e misturados em um banho de vapor, e despejados em moldes contendo 2,5 g de peso total.

Formulação Tópica

Ingredientes	Gramas
Composto ativo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Óleo mineral	5
Petrolato	10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidróxi anisol butilado)	0,01
Água	q.s. 100

[00492] Todos os ingredientes, exceto água, são combinados e aquecidos a cerca de 60°C com agitação. Uma quantidade suficiente de água a cerca de 60°C é então adicionada com agitação vigorosa para emulsificar os ingredientes, e água então adicionada q.s. cerca de 100 g.

Formulação de pulverização nasal

[00493] Várias suspensões aquosas contendo de cerca de 0,025-0,5 por cento de composto ativo são preparadas como formulações de pulverização nasal. As formulações opcionalmente contêm ingredientes inativos, como por exemplo celulose microcristalina, carbóximetil celulose de sódio, dextrose e similares. O ácido clorídrico pode ser adicionado para ajustar o pH. As formulações de pulverização nasal podem ser liberadas via uma bomba dosadora de pulverização nasal tipicamente liberando cerca de 50-100 microlitros de formulação por acionamento. Um esquema de dosagem típico é de 2-4 pulverizações a cada 4-12 horas.

Exemplo 70: Teste de P2X₃/P2X_{2/3} FLIPR (Leitora de placa de formação de imagem flúormétrica)

[00494] As células CHO-K1 foram transfectadas com subunidades

de receptor P2X₃ de rato ou P2X_{2/3} humano e passadas em frascos. Em 18-24 horas antes da experiência FLIPR, as células foram liberadas de seus frascos, centrifugadas, e recolocadas em suspensão em meio nutriente a 2,5 x 10⁵ células/ml. As células foram divididas em alíquotas em placas de 96 cavidades de paredes pretas a uma densidade de 50.000 células/cavidade e incubadas durante a noite em 5% de CO₂ a 37°C. No dia da experiência, as células foram lavadas em tampão FLIPR (solução de sal equilibrada de Hank isenta de cálcio e magnésio, 10 mM de HEPES, 2 mM de CaCl₂, 2,5 mM de probenecid; FB). Cada cavidade recebeu 100 µl FB e 100 µl do corante fluorescente Fluo-3 AM [2 µM conc. final]. Após uma hora de incubação de carga de corante a 37°C, as células foram lavadas 4 vezes com FB, e um final 75 µl/cavidade FB foi deixado em cada cavidade.

[00495] Os compostos de teste (dissolvidos em DMSO a 10 mM e diluídos em série com FB) ou veículo foram adicionados a cada cavidade (25 µl de uma solução 4X) e deixados equilibrar durante 20 min em temperatura ambiente. As placas foram então colocadas no FLIPR e uma medida de fluorescência de linha de base (excitação a 488 nm e emissão a 510-570 nm) foi obtida durante 10 segundos antes de adição de veículo ou um agonista 100 µl/cavidade. O agonista era uma solução 2X de α,β-meATP produzindo uma concentração final de 1 µM (P2X₃) ou 5 µM (P2X_{2/3}). Fluorescência foi medida por um adicional de 2 minutos a intervalos de 1 segundo após a adição do agonista. Uma adição final de ionomicina (5 µM, concentração final) foi feita em cada cavidade da placa de teste FLIPR para estabelecer viabilidade da célula e fluorescência máxima de cálcio citosólico ligado a corante. A fluorescência de pico em resposta à adição de α,β-meATP (na ausência e presença de compostos de teste) foi medida e as curvas de inibição geradas usando regressão não linear. PPADS, um antagonista de P2X padrão, foi usado como um controle positivo.

[00496] Usando o procedimento acima, os compostos da invenção demonstraram atividade para o receptor P2X₃. O composto N²-isopropil-5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina, por exemplo, demonstrou um pIC₅₀ de aproximadamente 7,54 usando o teste acima.

[00497] De modo surpreendente e inesperado, os compostos de fórmulas (I - IV) em que R¹ é isopropila demonstraram uma melhor afinidade para P2X₃ do que os compostos em que R¹ é qualquer outra alquila ou outro substituinte. A tabela 3 abaixo provê dados de pIC₅₀ de comparação para vários compostos de substituintes R¹ diferentes.

TABELA 3

Composto	R ¹	pIC ₅₀
5-(2-terc-butil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina	-terc-butila	< 5,00
5-(4,5-dimetóxi-2-propil-benzil)-pirimidin-2,4-diamina	-n-propila	< 5,00
5-(2-isopropil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina	-isopropila	6,94
5-(2-etil-4,5-dimetóxi-benzil)-pirimidin-2,4-diamina	-etila	5,85
5-(4,5-dimetóxi-2-metil-benzil)-pirimidin-2,4-diamina	-metila	< 5,00

[00498] Como se nota da tabela 3, os compostos da invenção em que R¹ é isopropila demonstram melhor afinidade para o receptor P2X₃ do que os compostos análogos tendo outros substituintes alquila como R¹.

[00499] Apesar da presente invenção ter sido descrita com referência às modalidades específicas da mesma, os versados na técnica devem entender que várias mudanças podem ser feitas e equivalentes podem ser substituídos sem sair do espírito e escopo verdadeiros da

invenção. Além disso, muitas modificações podem ser feitas para adaptar uma situação particular, material, composição de matéria, processo, etapa ou etapas de processo, ao espírito objetivo e escopo da presente invenção. Todas estas modificações se destinam a estar no escopo das reivindicações aqui anexadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

- 5- (2-Isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- N²-Benzil-5- (5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -N²- (tetra-hidro-piran-4-il) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -N²-isopropil-pirimidin-2,4-diamina;
- N²-isopropil-5- (2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi) -N²-fenil-pirimidin-2,4-diamina;
- N²-Benzil-5- (2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- N- [4-Amino-5- (2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi) -pirimidin-2-il] -acetamida;
- 5- (2-Isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi) -N²- (2,2,2-triflúor-etil) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4,5-dinetóxi-fenóxi) -N²- (2-metóxi-etil) -pirimidin-2,4-diamina;
- 3- [4-Amino-5- (5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilamino] -pentano-1,5-diol;
- 2- [4-Amino-5- (5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilamino] -butan-1-ol;
- 1- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-fenil] -etanona;
- 5- [5- (1H-Imidazol-2-il) -2-isopropil-4-metóxi-fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;

- 5- (5-Cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -N²- (3-etanossulfonil-1-metil-propil) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-benzamida;
- Ácido 5- (2,4-diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-benzóico
- 5- [2-Isopropil-4-metóxi-5- (1H-tetrazol-5-il) -fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-benzonitrilo;
- Éster etílico do ácido 4- [4-amino-5- (5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilamino] -piperidin-1-carboxílico;
- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-fenil] -ureia;
- 5- (5-Cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -N²- (1-ciclopropil-etil) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Amino-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- N- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-fenil] -acetamida;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-tetrazol-1-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-metil-fenóxi) -N⁴-fenil-pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) - N²- (1,1-dioxo-hexa-hidro-1λ6-tiopiran-4-il) -pirimidin-2,4-diamina;
- Éster 2- [4-amino-5- (5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilamino] -propílico do ácido metil-carbâmico;
- 5- (2-Isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi) -6-metil-pirimidin-2,4-diamina;
- 1- (4- {2- [4-Amino-5- (5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilamino] -propil} -piperazin-1-il) -etanona;
- 5- (5-Cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) - N²- (1-metanossulfonil-piperidin-4-il) -pirimidin-2,4-diamina;
- 2- [4-Amino-5- (5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilamino]

- (R) -propan-1-ol;
- 5- (2-Isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -N²- (tetra-hidro-tiopiran-4-il) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -N²- (1,1-dioxo-hexa-hidro-1,λ6-tiopiran-4-il) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- [5- (4,5-Di-hidro-1H-imidazol-2-il) -2-isopropil-4-metóxi-fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-benzenossulfonamida;
- 3- [4-Amino-5- (5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilamino] -pentano-1,5-diol;
- 5- (5-iodo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -1-óxi-pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-vinil-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-pirazol-1-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- [2-Isopropil-4-metóxi-5- (3-metil-pirazol-1-il) -fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-oxazol-2-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- (S) -2- [4-Amino-5- (5-bromo-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilamino] -butan-1-ol;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-triflúormetil-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-tiazol-4-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-tiofen-3-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- (R) -2- [4-Amino-5- (2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilaminol-butan-1-ol];
- Ácido (S) -2- [4-Amino-5- (5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilamino] -propanóico;
- 5- [5- (4,5-Di-hidro-oxazol-2-il) -2-isopropil-4-metóxi-fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -N²- (2,2,2-triflúor-

- etil) -pirimidin-2,4-diamina;
- 3-Hidróxi-2-hidróximetil-2-metil-propil éster do ácido (S) -2- [4-Amino-5-(5-cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilamino] -propanóico;
- 5- [5- (5-Cloro-tiofen-2-il) -2-isopropil-4-metóxi-fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- [2-Isopropil-4-metóxi-5- (1-metil-1H-imidazol-2-il) -fenóxil-pirimidin-2,4-diamina;
- 5- [2-Isopropil-4-metóxi-5- (2H-pirazol-3-il) -fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Imidazol-1-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- N²-isopropil-5- (2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -N²-fenil-pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (4-Amino-2-etilamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-benzamida;
- 2- [4-Amino-5- (2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2-ilamino] -etanol;
- 5- [2-Isopropil-4-metóxi-5- (2-metil-tiazol-4-il) -fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -N²- (2-metóxi-etil) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5- [1,2,3] triazol-1-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Furan-2-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 1- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-fenil] -3-etil-ureia;
- N²-Ciclopropil-5- (2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- [5- (3,5-Dimetil-pirazol-1-il) -2-isopropil-4-metóxi-fenóxi] -pirimidin-

2,4-diamina;

N²-Benzil-5- (2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

N²-etil-5- (2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

5- (2-Isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -N²- (1-metanossulfonil-piperidin-4-il) -pirimidin-2,4-diamina;

N²-isobutil-5- (2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-N-metil-benzamida;

5- (2-Isopropil-5-isoxazol-5-il-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

N²- (4-flúor-fenil) -5- (2-isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

5- (2-Isopropil-4-metóxi-5- [1,2,4] oxadiazol-3-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

5- (2-Isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -N²- (tetra-hidropiran-4-il) -pirimidin-2,4-diamina;

1- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-fenil] -etanol;

5- (2,5-Diisopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

5- (5-Benzo [b] tiofen-3-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

5- [2-Isopropil-4-metóxi-5- (1-metóxi-etil) -fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;

5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-oxazol-4-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-tiazol-2-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

5- (5-Furan-3-il-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

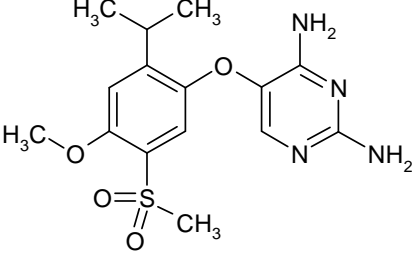
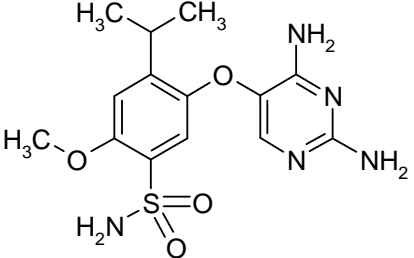
5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-tiofen-2-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;

1- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-fenil] -3-fenil-ureia;

- 5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-N-metil-benzenossulfonamida;
- 5- (2-Isopropil-5-metanossulfonil-4-metóxi-fenóxi) -N²-metil-pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-pirrol-1-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-triflúormetóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5 - ' (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4'-isopropil-2'-metóxi-bifenil-3-carbonitrilo;
- 5- [2-Isopropil-4-metóxi-5- (4-metil-tiofen-2-il) -fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -N²- [(S) -1- (4-metil-2,6,7-trioxa-biciclo [2.2.2] oct-1 -il) -etil] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (4-Isopropil-6-metóxi-bifenil-3-ilóxi) -pirimidin-2,4-diamina, 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-tiazol-5-il-fenóxi) -pirimidin- 2,4-diamina;
- 1- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-fenil] -pirrolidin-2-ona;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-oxazol-5-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- [2-Isopropil-4-metóxi-5- (4-metil-tiofen-3-il) -fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-nitro-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5- [1,2,4] triazol-1-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi) -N²- (2-metóxi-etil) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (4'-flúor-4-isopropil-6-metóxi-bifenil-3-ilóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Cloro-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -N²- (2,2,2-triflúor-etil) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- [2-Isopropil-4-metóxi-5- (2-metil-tiazol-5-il) -fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;

- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-6-metil-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-Etanosulfonil-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 1- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-fenil] -1H-imidazole-2-tiol;
- 5- [2-Isopropil-4-metóxi-5- (1-metil-1H-pirazol-4-il) -fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (5-flúor-2-isopropil-4-metóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 2- [5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-fenil] -propan-2-ol;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-piridin-4-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -N-etil-4-isopropil-2-metóxi-benzenossulfonamida;
- 5- [2-Isopropil-5- (4-metanossulfonil-piperazin-1-il) -4-metóxi-fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2-Isopropil-4-metóxi-5-piridin-3-il-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- (2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-N, N-dimetil-benzamida;
- 5- [5- (2,5-Dimetil-pirrol-1-il) -2-isopropil-4-metóxi-fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- N²- (1,1-Dioxo-hexa-hidro-1λ6-tiopiran-4-il) -5- (2-isopropil-4,5-dimetóxi-fenóxi) -pirimidin-2,4-diamina;
- 5- [5- (2,3-Di-hidro-1H-tetrazol-5-il) -2-isopropil-4-metóxi-fenóxi] -pirimidin-2,4-diamina;
- 1- [5- (4-Amino-2-metil-pirimidin-5-ilóxi) -4-isopropil-2-metóxi-fenil] -pirrolidin-2-ona.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo que consiste em:

121	 <p>The structure shows a pyrimidine ring with amino groups at positions 2 and 4. It is connected at position 5 to a phenyl ring. The phenyl ring has an isopropyl group at position 2, a methoxy group at position 5, and a methylsulfonamide group at position 4.</p>	5-(2-Isopropil-5-metanoesulfonyl-4-metóxi-fenóxi)-pirimidin-2,4-diamina
139	 <p>The structure shows a pyrimidine ring with amino groups at positions 2 and 4. It is connected at position 5 to a phenyl ring. The phenyl ring has an isopropyl group at position 2, a methoxy group at position 5, and an amino group at position 4.</p>	5-(2,4-Diamino-pirimidin-5-ilóxi)-4-isopropil-2-metóxi-benzenesulfonamida

3. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um excipiente farmacologicamente aceitável e um composto, como definido na reivindicação 1 ou 2.

4. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que é para a fabricação de um medicamento para o tratamento de uma doença mediada por um antagonista de receptor P2X₃ ou P2X_{2/3};

sendo que a dita doença é doença genitourinária ou uma doença que é associada com dor;

sendo que a referida doença genitourinária é capacidade reduzida da bexiga; micturição freqüente; incontinência com urgência; incontinência sob estresse; hiper-reatividade da bexiga; hipertrofia prostática benigna; prostatite; hiper-reflexia de detrusor; freqüência urinária; noctúria; urgência urinária; bexiga superativa; hipersensibilidade pélvica; uretrite; prostatite, síndrome de dor pélvica; prostatodinia; cistite; ou hipersensibilidade de bexiga idiopática; e

sendo que a doença que é associada com dor é: dor inflamatória; dor cirúrgica; dor visceral; dor dental; dor pré-menstrual; dor

central; dor devido a queimaduras; enxaqueca ou dores-de-cabeça agrupadas; dano ao nervo; neurite; neuralgias; envenenamento; dano isquêmico; cistite intersticial; dor de câncer; infecção viral, parasitária ou bacteriana; dor pós-traumática; ou dor associada com a síndrome de intestino irritável.

RESUMO

Patente de Invenção: "**DIAMINOPIRIMIDINAS, SEUS USOS, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**".

A presente invenção se refere a compostos e seus usos no tratamento de doenças mediadas por um antagonista de receptor P2X₃ e/ou um P2X_{2/3}, compreendendo a administração a um indivíduo em necessidade do mesmo de uma quantidade eficaz de compostos de diaminopirimidinas.