

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 980 935**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07F 9/53 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2018** **PCT/CN2018/112829**
87 Fecha y número de publicación internacional: **09.05.2019** **WO19085916**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2018** **E 18873029 (5)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.02.2024** **EP 3712144**

54 Título: **Antagonista del receptor p2x3 y/o p2x2/3, composición farmacéutica que lo comprende y su uso**

30 Prioridad:

01.11.2017 WO PCT/CN2017/108884

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2024

73 Titular/es:

BEIJING TIDE PHARMACEUTICAL CO., LTD.
(100.0%)
No.8 East Rongjing Street BDA
Beijing 100176, CN

72 Inventor/es:

ZHAO, YANPING;
WANG, HONGJUN;
LI, GONG;
LI, XIANG;
JIANG, YUANYUAN;
LIU, KAI;
WANG, YEMING;
ZHOU, LIYING;
LIU, YANAN;
SHAO, NING y
XIAO, FENGPIG

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 980 935 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antagonista del receptor p2x3 y/o p2x2/3, composición farmacéutica que lo comprende y su uso

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a un antagonista del receptor P2X3 y/o P2X2/3, una composición farmacéutica que lo comprende y su uso para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad mediada por el antagonista del receptor P2X3 y/o P2X2/3.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Se ha implicado que los compuestos de purina, que actúan a través de purinoceptores de la superficie celular, tienen una variedad de funciones fisiológicas y patológicas. El ATP, y en menor medida, la adenosina, puede estimular las terminaciones nerviosas sensoriales, lo que resulta en un dolor intenso y un aumento pronunciado en la descarga nerviosa sensorial. Los receptores de ATP se han clasificado en dos familias principales, los purinoreceptores P2Y y P2X, sobre la base de la estructura molecular, los mecanismos de transducción y la caracterización farmacológica. Los purinoreceptores P2Y son receptores acoplados a proteínas G, mientras que los purinoreceptores P2X son una familia de canales catiónicos activados por ATP. Los purinoceptores, en particular, los receptores P2X, pueden formar homomultímeros o heteromultímeros. Hasta la fecha, se han clonado ADNc para múltiples subtipos de receptores P2X (que incluyen seis receptores homólogos: P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5 y P2X7; y tres receptores heterólogos: P2X2/3, P2X4/6 y P2X1/5). También se han informado la estructura y el mapeo cromosómico de las subunidades del receptor P2X3 genómico de ratón.

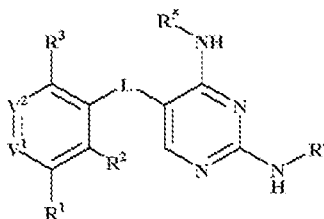
20 Los estudios han demostrado que los antagonistas de los receptores P2X3 y/o P2X2/3 pueden usarse para tratar enfermedades tales como el dolor, etc. La presente invención proporciona compuestos como moduladores del receptor P2X, particularmente antagonistas del receptor P2X3 y/o P2X2/3.

- 25 El documento WO 2017/165255 A1 se refiere a compuestos de pirimidina, más particularmente antagonistas de P2X3 y/o P2X2/3 que pueden usarse para el posible tratamiento de enfermedades, afecciones y trastornos viscerales, cardiovasculares y relacionados con el dolor.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 30 La presente invención proporciona un compuesto para su uso como un modulador del receptor P2X (en particular el antagonista del receptor P2X3 y/o P2X2/3), antagoniza eficazmente el receptor P2X (en particular el receptor P2X3 y/o P2X2/3), y tiene mejores propiedades fisicoquímicas (p. ej., solubilidad, estabilidad física y/o química), propiedades farmacocinéticas mejoradas (p. ej., biodisponibilidad mejorada, semivida y duración de la acción adecuadas), mejora de la seguridad (baja toxicidad y/o menos efectos secundarios, amplia ventana terapéutica), y similares.

- 35 Un aspecto de la presente invención proporciona un compuesto o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

L se selecciona del grupo que consiste en C(=O), CRR', NR, O, S, S=O y S(=O)₂;

V¹ se selecciona del grupo que consiste en N, y NR;

V² se selecciona del grupo que consiste en CR⁶, y C(=O);

— representa un enlace único o un enlace doble, siempre que cuando — sea un enlace único, V¹ es

5 NR y V² es C(=O); R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂, y como máximo 2 miembros de anillo en el hidrocarbilo cíclico y heterociclilo son C(=O);

10 R¹, R² y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -SH, -Se-R, -Si(R)₃, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^b, -S(=O)(=NR)R^a, -NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, -C(=S)NR^aR^b, -C(=NR)NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -NR^a-S(=O)₂-R^b, -NR^a-C(=O)-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a, -alquilenilo C₁₋₆-C(=O)R, -alquenilenilo C₁₋₆-OR^a, -O-alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b y -P(=O)R^aR^b;

20 R³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -SH, -Se-R, -Si(R)₃, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^b, -S(=O)(=NR)R^a, -NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, -C(=S)NR^aR^b, -C(=NR)NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -NR^a-S(=O)₂-R^b, -NR^a-C(=O)-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a, -alquilenilo C₁₋₆-C(=O)R, -alquenilenilo C₁₋₆-OR^a, -O-alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b y -P(=O)R^aR^b;

25 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, -C(=O)OR^a, -NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a, -alquilenilo C₁₋₆-O-alquilenilo C₁₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; alternativamente, R¹ y R⁴ juntos forman -NHCH₂CH₂-O-CH₂CH₂-;

30 el alquilo, alquilenilo, alquenilo, alquinilo, hidrocarbilo cíclico, heterociclilo, arilo, heteroarilo y aralquilo anterior, en cada ocurrencia, se sustituyen cada uno opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, amino, ciano, nitro, -Si(R)₃, alquilo C₁₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -NR^a-S(=O)₂-R^b, -NR^a-C(=O)-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a y -alquenilenilo C₁₋₆-OR^a y -O-alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, el alquilo, hidrocarbilo cíclico, heterociclilo, arilo, heteroarilo y aralquilo se sustituyen opcionalmente además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, amino, ciano, nitro, -NR^aR^b, alquilo C₁₋₆, alquilo O-C₁₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; y

R^a y R^b, en cada ocurrencia, cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en

H, -OH, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; alternatively, R^a y R^b junto con el átomo al que se unen forman un anillo heterociclo o heteroaromático de 3 a 12 miembros, los grupos anteriores se sustituyen
 5 opcionalmente además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una
 10 cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y la composición farmacéutica tiene preferentemente la forma de una preparación sólida, semisólida, líquida o gaseosa.

Se describe en la presente descripción el uso del compuesto de la presente invención o una sal,
 15 estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el antagonista del receptor P2X3 y/o P2X2/3.

Otro aspecto de la presente descripción proporciona el compuesto de la presente invención o una sal,
 20 estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el antagonista del receptor P2X3 y/o P2X2/3.

En la presente descripción se describe un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad
 25 mediada por el antagonista de los receptores P2X3 y/o P2X2/3, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este aceptable farmacéuticamente o la composición farmacéutica de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definición

30 A menos que se defina de cualquier otra manera en el contexto, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción pretenden tener el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica. Las referencias a las técnicas empleadas en la presente descripción pretenden referirse a las técnicas como se entiende comúnmente en la técnica, que incluyen variaciones en esas técnicas o sustituciones de técnicas equivalentes que serían evidentes para un experto en la técnica.

35 Aunque se cree que los siguientes términos se entenderán fácilmente por un experto en la técnica, las siguientes definiciones se exponen sin embargo para ilustrar mejor la presente invención.

Los términos "contener", "incluir", "comprender", "tener" o "relacionar con", así como también otras variaciones usadas en la presente descripción son inclusivos o de extremo abierto, y no excluyen elementos o etapas del método adicionales no mencionadas.

40 Como se usa en la presente descripción, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarbilo divalente saturado, preferentemente se refiere a un hidrocarbilo divalente saturado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno o butileno.

Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo" se define como un hidrocarburo alifático saturado lineal o ramificado. En algunas modalidades, el alquilo tiene 1-12, p. ej., 1-6, átomos de carbono.

Por ejemplo, como se usa en la presente descripción, el término "alquilo C₁₋₆" se refiere a un grupo lineal o ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono (tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, o n-hexilo), que se sustituye opcionalmente con uno o más (p. ej., 1 a 3) sustituyentes adecuados tales como halógeno (en cuyo caso el grupo puede denominarse como "haloalquilo") (p. ej., CH₂F, CHF₂, CF₃, CCl₃, C₂F₅, C₂Cl₅, CH₂CF₃, CH₂Cl o -CH₂CH₂CF₃ etc.). El término "alquilo C₁₋₄" se refiere a una cadena de hidrocarburos alifáticos lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono (es decir, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo o *terc*-butilo).

Como se usa en la presente descripción, el término "alqueno" se refiere a un hidrocarbilo monovalente lineal o ramificado que tiene un doble enlace y 2-6 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₆"). El alqueno es, p. ej., vinilo, 1-propeno, 2-propeno, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propeno y 4-metil-3-pentenilo. Cuando el compuesto de la presente invención contiene un grupo alqueno, el compuesto puede existir como la forma E (*entgegen*) pura, la forma Z (*zusammen*) pura, o cualquiera de sus mezclas.

Como se usa en la presente descripción, el término "alquino" se refiere a un hidrocarbilo monovalente que contiene uno o más triples enlaces, y preferentemente que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, p. ej., etino o propino.

Como se usa en la presente descripción, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico) saturado (p. ej., monocíclico, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, o ciclonoilo, o bicíclico, incluido espiro, sistema cíclico fusionado o puentado (tal como biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.1]octilo o biciclo[5.2.0]nonilo, o decahidronaftaleno, etc.)), que se sustituye opcionalmente con uno o más (p. ej., 1 a 3) sustituyentes adecuados. El cicloalquilo tiene de 3 a 15 átomos de carbono. Por ejemplo, el término "cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico) saturado que tiene de 3 a 6 átomos de carbono que forman anillos (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), que se sustituye opcionalmente con uno o más (p. ej., de 1 a 3) sustituyentes adecuados, p. ej., ciclopropilo sustituido con metilo.

Como se usa en la presente descripción, los términos "hidrocarbilo cíclico", "hidrocarbilo cíclico" y "anillo de hidrocarburo" se refieren a un anillo de hidrocarburo saturado (es decir, "cicloalqueno" y "cicloalquilo") o insaturado (es decir, que tiene uno o más dobles y/o triples enlaces en el anillo) monocíclico o policíclico que tiene, por ejemplo, 3-10 (adecuadamente tiene 3-8, y más adecuadamente tienen 3-6) átomos de carbono del anillo, que incluyen pero no se limitan a ciclopropil(eno) (anillo), ciclobutil(eno) (anillo), ciclopentil(eno) (anillo), ciclohexil(eno) (anillo), cicloheptil(eno) (anillo), ciclooctil(eno) (anillo), ciclonoil(eno) (anillo), ciclohexenil(eno) (anillo), y similares.

Como se usa en la presente descripción, los términos "heterociclilo", "heterociclilo" y "heterociclo" se refieren a un grupo cíclico saturado (es decir, heterocicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, con uno o más enlaces dobles y/o triples en el anillo) que tiene, por ejemplo, 3-10 (adecuadamente tiene 3-8, y más adecuadamente tiene 3-6) átomos de anillo, en donde al menos un átomo de anillo es un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S, y los átomos de anillo restantes son C. Por ejemplo, "heterociclil(eno) de 3 a 10 miembros" de "heterociclo de 3 a 10 miembros" se refiere a heterociclil(eno) o heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 2-9 (p. ej., 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9) átomos de carbono del anillo y uno o más (p. ej., 1, 2, 3, o 4) heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O y S. Ejemplos de heterociclilo, heterociclilo y heterociclilo incluyen, pero no se limitan a oxiranil(eno), aziridinil(eno), azetidilil(eno), oxetanil(eno), tetrahidrofuranil(eno), dioxolinil(eno),

pirrolidinil(eno), pirrolidonil(eno), imidazolidinil(eno), pirazolidinil(eno), pirrolinil(eno), tetrahidropiranil(eno), piperidinil(eno), morfolinil(eno), dietanil(eno), tiomorfolinil(eno), piperazinil(eno) o tritianil(eno). Dicho grupo también abarca un sistema bicíclico, que incluye un sistema espiro, fusionado o puenteado (p. ej., 8-azaspiro[4.5]decano, 3,9-diazaspiro[5.5]undecano, 2-azabicyclo[2.2.2]octano, etc.). El heterociclileno, heterociclilo y heterociclo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más (p. ej., 1, 2, 3 o 4) sustituyentes adecuados.

Como se usa en la presente descripción, los términos "aril(eno)" y "anillo aromático" se refieren a un grupo aromático policíclico de anillo fundido o monocíclico todo carbono que tiene un sistema de electrones π conjugado. Por ejemplo, como se usa en la presente descripción, los términos "aril(eno) C₆₋₁₀" y "anillo aromático C₆₋₁₀" se refieren a un grupo aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, tales como fenil(eno) (anillo benceno) o naftalil(eno) (anillo naftaleno). El aril(eno) o anillo aromático se sustituye opcionalmente con uno o más (tales como 1 a 3) sustituyentes adecuados (p. ej., halógeno, -OH, -CN, -NO₂ y alquilo C₁₋₆, etc.).

Como se usa en la presente descripción, los términos "heteroaril(eno)" y "anillo heteroaromático" se refieren a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de anillo, particularmente 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 9 o 10 átomos de carbono, y que contiene al menos un heteroátomo (tal como O, N o S), que puede ser igual o diferente. Además, en cada caso, puede fusionarse con benzo. En particular, "heteroaril(eno)" o "anillo heteroaromático" se selecciona del grupo que consiste en tienil(eno), furil(eno), pirrolil(eno), oxazolil(eno), tiazolil(eno), imidazolil(eno), pirazolil(eno), isoxazolil(eno), isotiazolil(eno), oxadiazolil(eno), triazolil(eno), tiadiazolil(eno), etc., y derivados de benzo de estos; o piridinil(eno), piridazinil(eno), pirimidinil(eno), pirazinil(eno), triazinil(eno), etc., y derivados de benzo de estos.

Como se usa en la presente descripción, el término "aralquilo" significa preferentemente alquilo sustituido con arilo o heteroarilo, en donde arilo, heteroarilo y alquilo son como se definen en la presente descripción. Normalmente, el grupo arilo puede tener 6-14 átomos de carbono, el grupo heteroarilo puede tener 5-14 átomos de anillo y el grupo alquilo puede tener 1-6 átomos de carbono. El grupo aralquilo ilustrativo incluye, pero no se limita a, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, fenilbutilo.

Como se usa en la presente descripción, el término "halo" o "halógeno" se define para incluir F, Cl, Br o I.

Como se usa en la presente descripción, el término "heterociclo que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 átomos de carbono y al menos un átomo de nitrógeno en el anillo, que puede comprender además opcionalmente uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste en N, O, C=O, S, S=O y S(=O)₂. El heterociclo que contiene nitrógeno se une al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno y cualquier otro átomo de anillo en dicho heterociclo que contiene nitrógeno. El heterociclo que contiene nitrógeno está opcionalmente benzofusionado, y se une preferentemente al resto de la molécula a través del átomo de nitrógeno en dicho nitrógeno que contiene heterociclo y cualquier átomo de carbono en el anillo de benceno fusionado.

El término "sustituido" significa que uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) hidrógenos en el átomo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables se permiten solo si tales combinaciones resultan en compuestos estables.

Si se describe que un sustituyente está "sustituido opcionalmente", el sustituyente puede ser (1) no sustituido, o (2) sustituido. Si se describe que un carbono de un sustituyente se sustituye opcionalmente

- con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el carbono (en la medida en que exista alguno) pueden reemplazarse por separado y/o juntos con un sustituyente opcional seleccionado independientemente. Si se describe que un nitrógeno de un sustituyente se sustituye opcionalmente con uno o más de una lista de sustituyentes, uno o más de los hidrógenos en el nitrógeno (en la medida en que exista alguno) pueden reemplazarse con un sustituyente opcional seleccionado independientemente.
- Si se describe que los sustituyentes se "seleccionan independientemente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro(s). Por lo tanto, cada sustituyente puede ser idéntico o diferente del otro sustituyente.
- Como se usa en la presente descripción, el término "uno o más" significa uno o más de uno (p. ej., 2, 3, 4, 5 o 10) según sea razonable.
- Como se usa en la presente descripción, a menos que se especifique, el punto de unión de un sustituyente puede ser desde cualquier posición adecuada del sustituyente.
- Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquiera de los átomos formadores de anillo en ese anillo que son sustituibles.
- La presente invención también incluye todos los compuestos farmacéuticamente aceptables marcados isotópicamente, que son idénticos a los de la presente invención excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en el compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tales como ^2H , ^3H ; carbono, tal como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C ; cloro, tal como ^{36}Cl ; flúor, tal como ^{18}F ; yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I ; nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N ; oxígeno, tal como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ; fósforo, tal como ^{32}P ; y azufre, tal como ^{35}S . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos (p. ej., ensayos). Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos. La sustitución por isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas adjuntos y/o en los Ejemplos y Preparaciones, mediante el uso de un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, p. ej., D_2O , acetona- d_6 o $\text{DMSO}-d_6$.
- El término "estereoisómero" se refiere a isómeros con al menos un centro asimétrico. Un compuesto que tiene uno o más (p. ej., uno, dos, tres o cuatro) centros asimétricos puede dar lugar a una mezcla racémica, un solo enantiómero, una mezcla de diastereómeros y un diastereómero individual. Ciertas moléculas individuales pueden existir como isómeros geométricos (cis/trans). De manera similar, el compuesto de la presente invención puede existir como una mezcla de dos o más formas estructuralmente diferentes en equilibrio rápido (generalmente denominado tautómero). Los ejemplos típicos de un tautómero incluyen un tautómero de cetoenol, tautómero de fenol-ceto, tautómero de nitroso-oxima, tautómero de imina-enamina y similares. Debe entenderse que todos estos isómeros y sus mezclas en cualquier proporción (tal como 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % y 99 %) se abarcan dentro del alcance de la presente invención.

- Los enlaces químicos del compuesto de la presente invención pueden representarse en la presente descripción mediante el uso de una línea continua (—), una cuña continua (▬), o una cuña de puntos (⋯). El uso de una línea continua para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se incluyen todos los posibles estereoisómeros (p. ej., enantiómeros específicos, mezclas racémicas, *etc.*) en ese átomo de carbono. El uso de una cuña continua o de puntos para representar enlaces a átomos de carbono asimétricos pretende indicar que el estereoisómero mostrado está presente. Cuando están presentes en compuestos racémicos, se usan cuñas continuas y de puntos para definir la estereoquímica relativa, en lugar de la estereoquímica absoluta. A menos que se indique de cualquier otra manera, se pretende que el compuesto de la presente invención pueda existir como estereoisómeros, que incluyen isómeros *cis* y *trans*, isómeros ópticos tales como enantiómeros R y S, diastereómeros, isómeros geométricos, isómeros rotacionales, isómeros conformacionales, atropisómeros y sus mezclas. El compuesto de la presente invención puede exhibir más de un tipo de isomerismo, y consistir en sus mezclas (tales como racematos y pares diastereoméricos).
- La presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas o polimorfos del compuesto de la presente invención, ya sea como un solo polimorfo, o como una mezcla de más de un polimorfo, en cualquier relación.
- También debe entenderse que ciertos compuestos de la presente invención pueden usarse para el tratamiento en una forma libre, o cuando sea apropiado, en forma de un derivado farmacéuticamente aceptable. En la presente invención, el derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, una sal, solvato, N-óxido farmacéuticamente aceptable, que puede proporcionar directa o indirectamente el compuesto de la presente invención o un metabolito o residuo de este después de administrarse a un paciente que lo necesita. Por lo tanto, "el compuesto de la presente invención" mencionado en la presente descripción también significa abarcar varias formas derivadas del compuesto como se mencionó anteriormente.
- Una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención incluye una sal de adición de ácido y una sal de adición de base de este.
- Una sal de adición de ácido adecuada se forma a partir de un ácido que forma una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos específicos incluyen acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, alcanforsulfonato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, sales de trifluoroacetato y xinofoato.
- Una sal de adición de base adecuada se forma a partir de una base que forma una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos específicos incluyen aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietetilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y sales de zinc.
- Para obtener una reseña sobre las sales adecuadas, ver "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002). El método para preparar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la presente invención es conocido por un experto en la técnica.
- Como se usa en la presente descripción, el término "éster" se refiere a los derivados de los compuestos de las diversas fórmulas en la presente solicitud, que incluyen ésteres hidrolizables fisiológicamente (que pueden hidrolizarse en condiciones fisiológicas para liberar los compuestos descritos en la presente

descripción en forma de ácidos libres o alcoholes).

El compuesto de la presente invención puede existir como un solvato (preferentemente un hidrato), en donde el compuesto de la presente invención contiene un solvente polar, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo, como un elemento estructural de la red cristalina del compuesto. La cantidad del solvente polar, en particular agua, puede existir en una relación estequiométrica o no estequiométrica.

Como puede apreciar un experto en la técnica, no todos los heterociclos que contienen nitrógeno pueden formar N-óxidos ya que el nitrógeno requiere un par de electrones único disponible para la oxidación al óxido; un experto en la técnica reconocerá aquellos heterociclos que contienen nitrógeno que pueden formar N-óxidos. Un experto en la técnica también reconocerá que las aminas terciarias pueden formar N-óxidos. Los métodos sintéticos para la preparación de N-óxidos de heterociclos y aminas terciarias son bien conocidos por un experto en la técnica, e incluyen la oxidación de heterociclos y aminas terciarias con peroxiácidos tales como ácido peracético y ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxidos de alquilo tales como hidroperóxido de *terc*-butilo, perborato de sodio y dioxiranos tales como dimetildioxirano. Estos métodos para la preparación de N-óxidos se han descrito y revisado exhaustivamente en literaturas, ver, p. ej., T. L. Gilchrist, *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 7, pp 748-750; A. R. Katritzky y A. J. Boulton, Eds., Academic Press; y G. W. H. Cheeseman y E. S. G. Werstiuk, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 22, pp 390-392, A. R. Katritzky y A. J. Boulton, Eds., Academic Press.

El metabolito del compuesto descrito en la presente descripción, específicamente una sustancia formada *in vivo* tras la administración del compuesto descrito en la presente descripción, puede resultar, p. ej., de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, enzimólisis y similares, del compuesto administrado. El metabolito del compuesto descrito en la presente descripción incluye un compuesto producido por un método que comprende poner en contacto el compuesto descrito en la presente descripción con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para resultar en un producto metabólico de este.

Un profármaco del compuesto descrito en la presente descripción es cierto derivado del compuesto descrito en la presente descripción que puede tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí, pero puede, cuando se administra en o sobre el cuerpo, convertirse en el compuesto descrito en la presente descripción que tiene la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. En general, tal profármaco será un derivado funcional del compuesto que se convierte fácilmente *in vivo* en el compuesto con actividad terapéutica deseada. Se puede encontrar más información sobre el uso del profármaco en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y V. Stella). El profármaco de acuerdo con la invención puede producirse, por ejemplo, reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en el compuesto de la presente invención con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "pro-restos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

En la presente descripción se describe un compuesto de la presente invención que tiene un grupo protector. Durante cualquiera de los procesos para la preparación del compuesto de la presente invención, puede ser necesario y/o conveniente proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas involucradas, lo que da como resultado la forma protegida químicamente del compuesto de la presente invención. Esto puede lograrse por medio de grupos de protección convencionales, p. ej., los descritos en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos de protección pueden retirarse en una etapa posterior conveniente mediante el uso de métodos conocidos de la técnica.

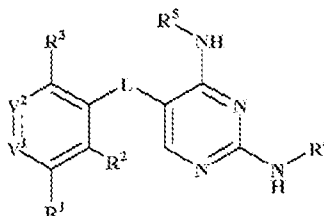
El término "aproximadamente" se refiere a un rango dentro de $\pm 10\%$, preferentemente dentro de $\pm 5\%$, y

con mayor preferencia dentro de ± 2 % del valor especificado.

Modalidades específicas

Compuesto

- La presente invención proporciona un compuesto o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula (I):

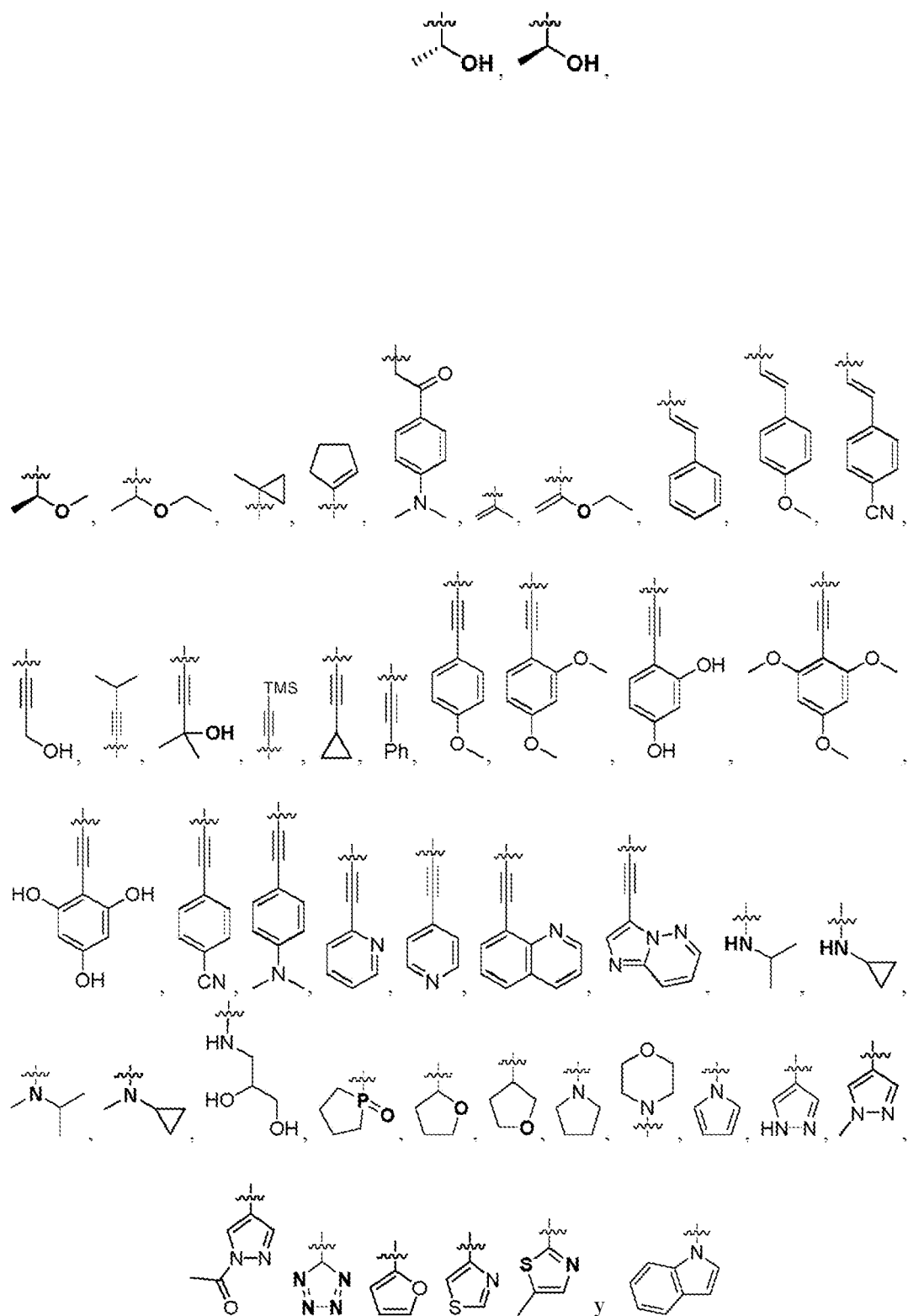


Fórmula (I)

en donde:

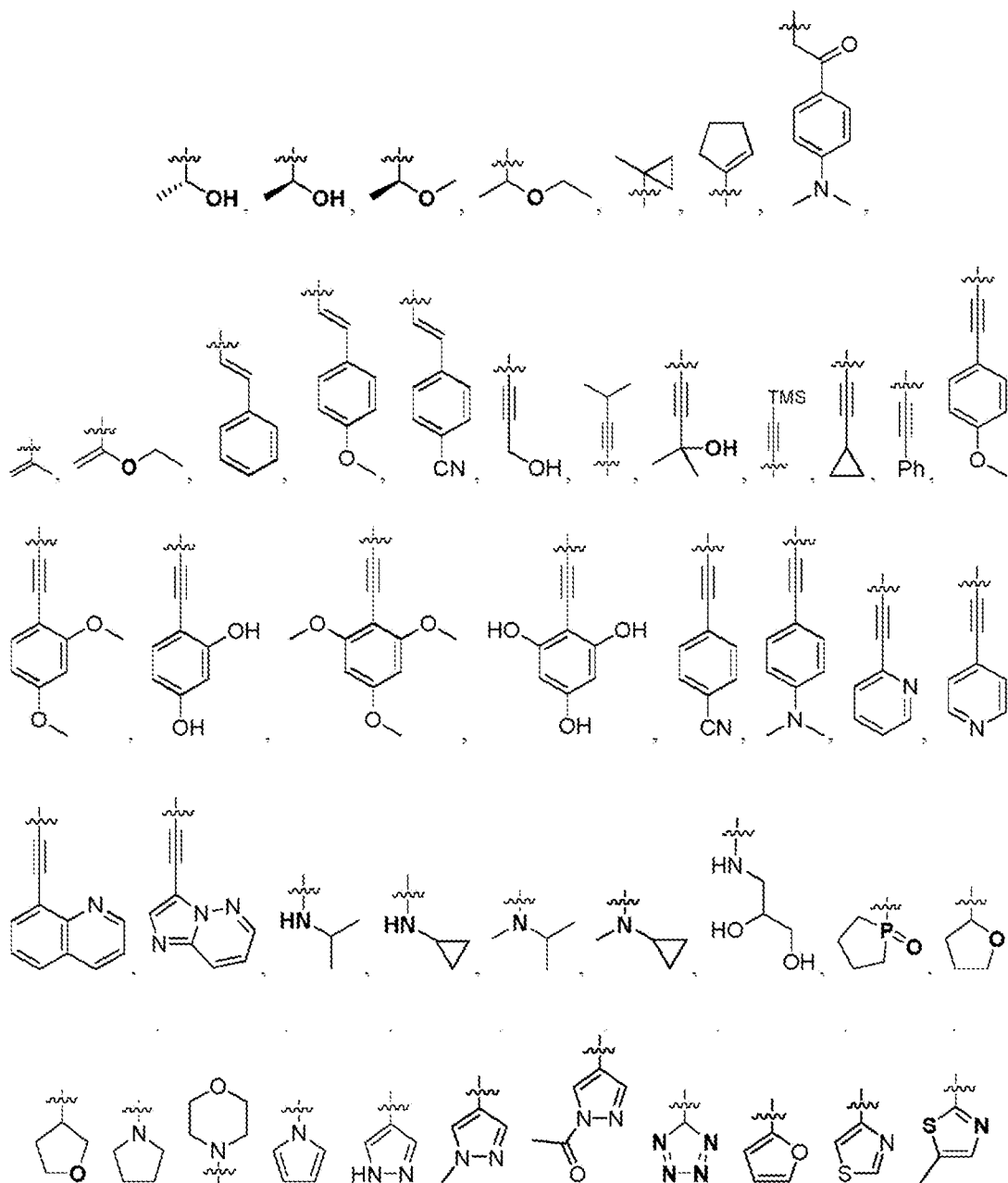
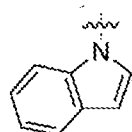
- 10 L se selecciona del grupo que consiste en C(=O), CRR', NR, O, S, S=O y S(=O)₂; V¹ se selecciona del grupo que consiste en N, y NR; V² se selecciona del grupo que consiste en CR⁶, y C(=O); — representa un enlace único o un enlace doble, siempre que cuando — sea un enlace único, V¹ es NR y V² es C(=O); R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H,
- 15 halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂, y como máximo 2 miembros de anillo en el hidrocarbilo cíclico y heterociclilo son C(=O);
- 20 R¹, R² y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -SH, -Se-R, -Si(R)₃, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^b, -S(=O)(=NR)R^a, -NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, -C(=S)NR^aR^b, -C(=NR)NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -NR^a-S(=O)₂R^b, -NR^a-C(=O)-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a, -alquilenilo C₁₋₆-C(=O)R, -alquenilenilo C₁₋₆-OR^a, -O-alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b y -P(=O)R^aR^b;
- 25 R³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -SH, -Se-R, -Si(R)₃, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^b, -S(=O)(=NR)R^a, -NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, -C(=S)NR^aR^b, -C(=NR)NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -NR^a-S(=O)₂R^b, -NR^a-C(=O)-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a, -alquilenilo C₁₋₆-C(=O)R, -alquenilenilo C₁₋₆-OR^a, -O-alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b y -P(=O)R^aR^b;
- 30 R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, -C(=O)OR^a, -NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a, -alquilenilo C₁₋₆-O-alquilenilo C₁₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; alternativamente, R¹ y R⁴ juntos

- forman -NHCH₂CH₂-O-CH₂CH₂-;
- el alquilo alquilenilo, alquilenilo, alquilenilo, hidrocarbilo cíclico, heterociclilo, arilo, heteroarilo y aralquilo anterior, en cada ocurrencia, se substituyen cada uno opcionalmente con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, amino, ciano, nitro, -Si(R)₃, alquilo C₁₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^a R^b, -NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -NR^a-S(=O)₂-R^b, -NR^a-C(=O)-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a y -alquilenilo C₁₋₆-OR^a y -O-alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, el alquilo, hidrocarbilo cíclico, heterociclilo, arilo, heteroarilo y aralquilo se substituyen opcionalmente además con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, amino, ciano, nitro, -NR^aR^b, alquilo C₁₋₆, alquilo O-C₁₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; y
- R^a y R^b, en cada ocurrencia, cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -OH, alquilo C₁₋₆, alquilenilo C₂₋₆, alquilenilo C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; alternatively, R^a y R^b junto con el átomo al que se unen forman un anillo heterociclo o heteroaromático de 3 a 12 miembros, los grupos anteriores se substituyen opcionalmente además con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂.
- En modalidades preferidas, L se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O, S y NH.
- En modalidades preferidas, V¹ se selecciona del grupo que consiste en N y NCH₃.
- En modalidades preferidas, V² se selecciona del grupo que consiste en CH, C-NHCH₃, C-OCH₃, C-F y C(=O).
- En modalidades preferidas, la presente invención proporciona el compuesto o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en donde R^a y R^b, en cada ocurrencia, cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -OH, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, bencilo, metoxi y etoxi; alternatively, R^a y R^b junto con el átomo al que se unen forman un anillo heterociclo o heteroaromático de 5 a 8 miembros.
- En modalidades preferidas, la presente invención proporciona el compuesto o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en donde R¹, R² y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂, -OH, -SH, -Se-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, vinilo, propenilo, alilo, etinilo, propinilo, trifluorometilo, acetilo, C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CF₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -N(C₂H₅)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NH- C(=O)CH₃, -NH-C(=O)CH=CH₂, metoxi, etoxi, propoxi, fenilo, -NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)OCH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SC(CH₃)₃, -SBn, -S(=O)CH₃, -S(=O)Bn, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂Bn, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -S(=O)(=NH)CH₃, -P(=O)(CH₃)₂, -P(=O)(C₂H₅)₂,



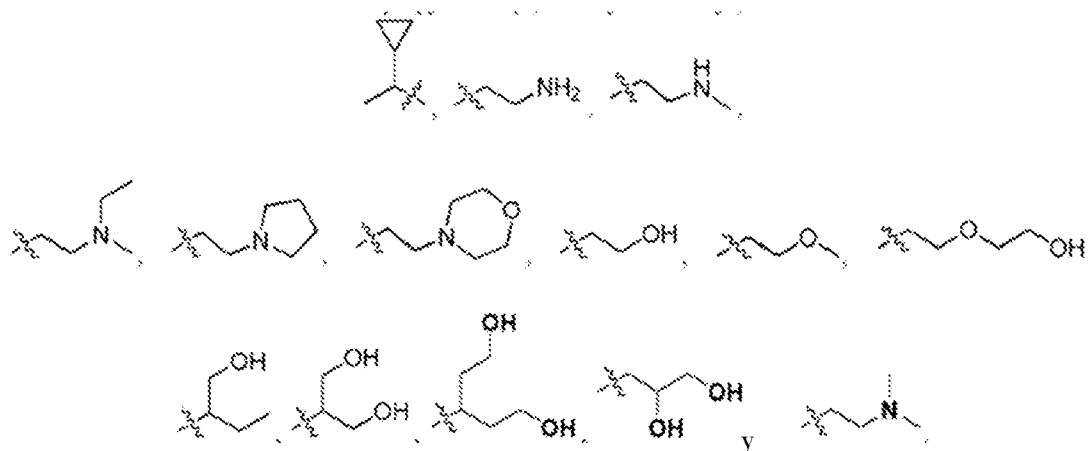
En modalidades preferidas, la presente invención proporciona el compuesto o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂, -OH, -SH, -Se-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, vinilo, propenilo, alilo, etinilo, propinilo, trifluorometilo,

acetilo, $-C(=O)OH$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=NH)NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-NHCH_2CF_3$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(C_2H_5)$, $-N(C_2H_5)_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-NH-C(=O)CH_3$, $-NH-C(=O)CH=CH_2$, metoxi, etoxi, propoxi, fenilo, $-NH-C(=O)-NH_2$, $-NH-C(=O)OCH_3$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-SC(CH_3)_3$, $-SBn$, $-S(=O)CH_3$, $-S(=O)Bn$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2Bn$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHCH_3$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-S(=O)(=NH)CH_3$, $-P(=O)(CH_3)_2$, $-P(=O)(C_2H_5)_2$.

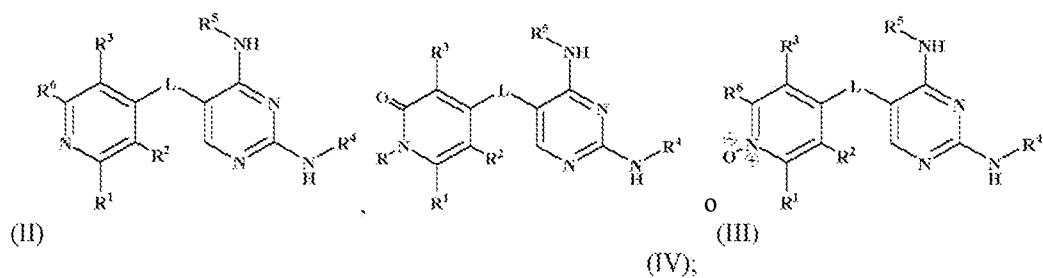
 y 

En modalidades preferidas, la presente invención proporciona el compuesto o una sal, estereoisómero, 10 polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en

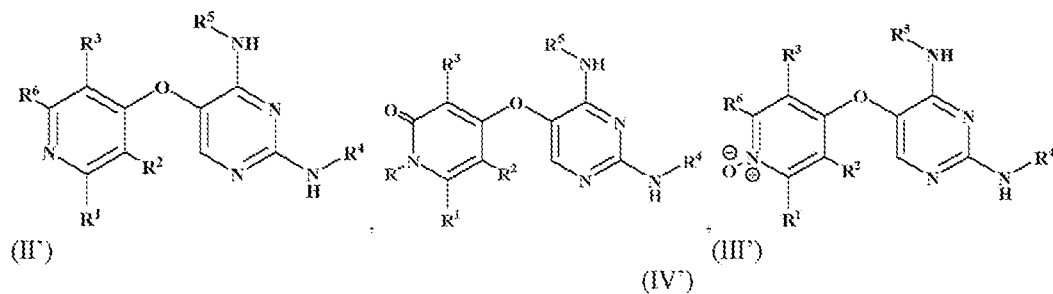
donde R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHPh$, $-NHC(=O)CH_3$, $-NHBoc$ metilo, etilo, $-CH_2CF_3$, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo,

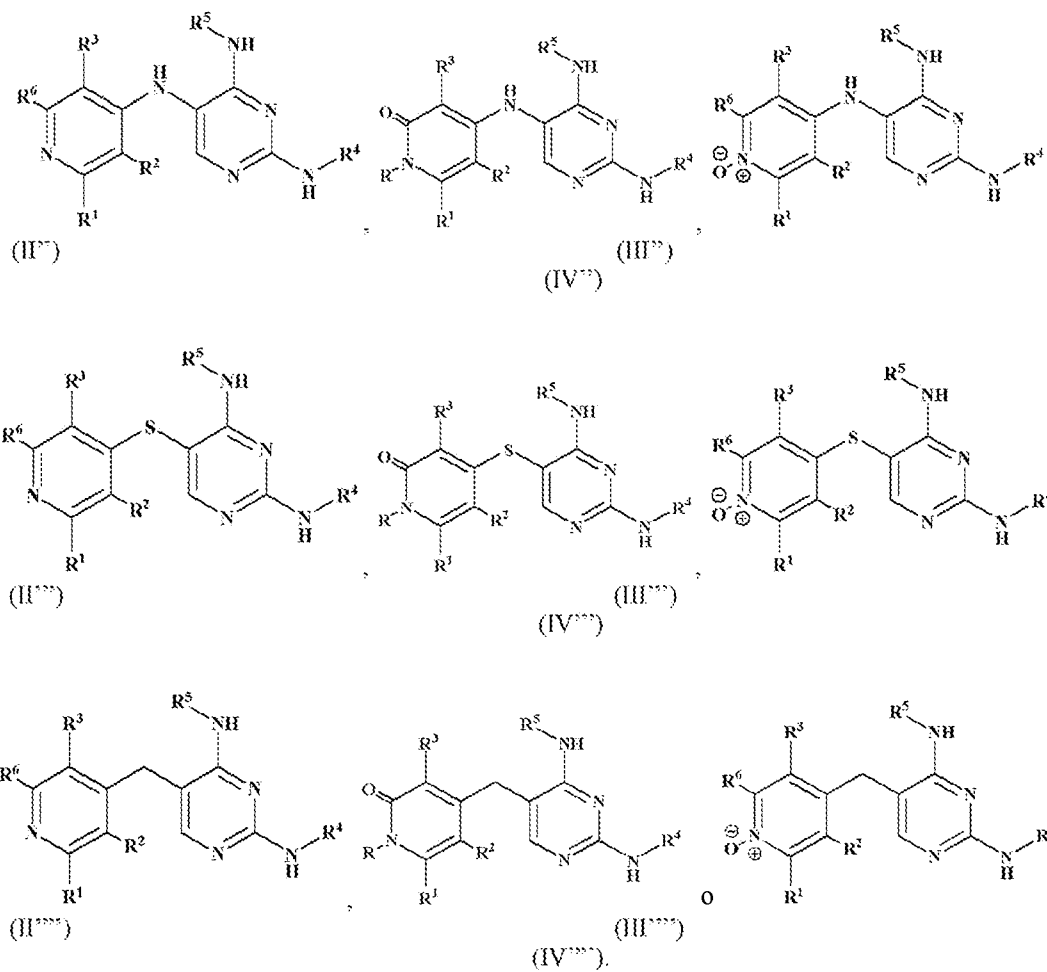


- 5 En modalidades preferidas, la presente invención proporciona el compuesto o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto tiene la estructura de cualquiera de las siguientes fórmulas:



preferentemente tiene la estructura de cualquiera de las siguientes fórmulas:

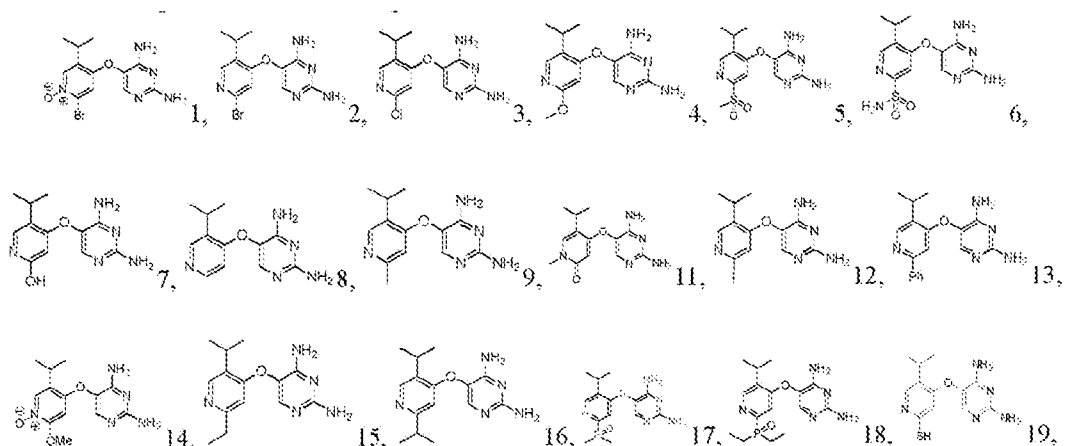


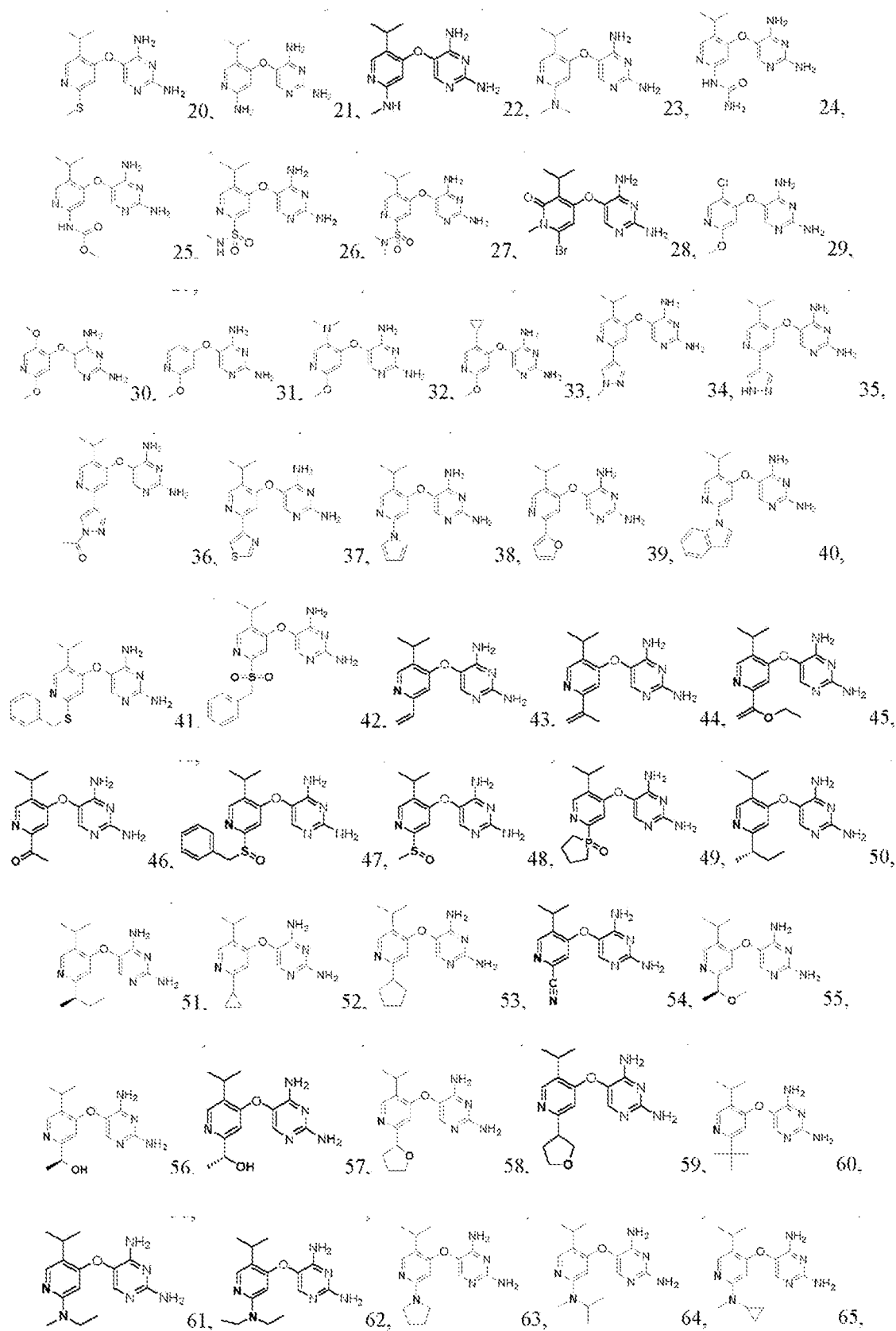


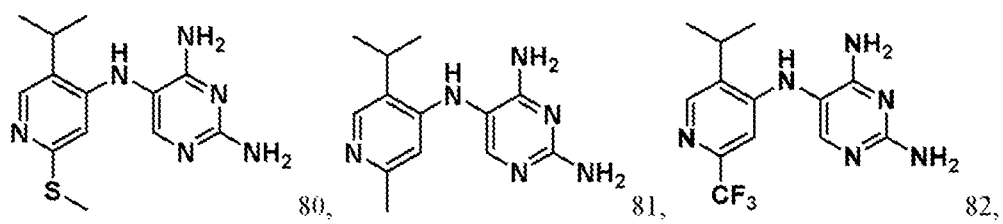
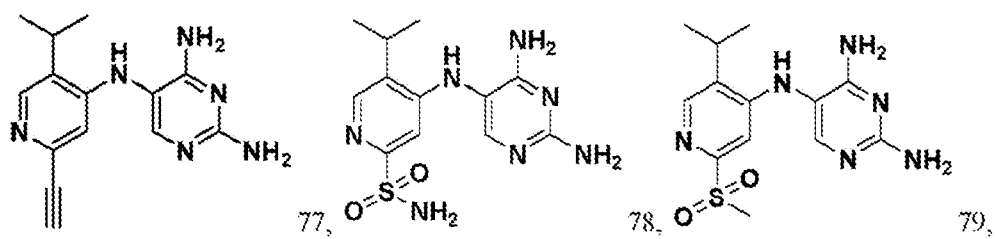
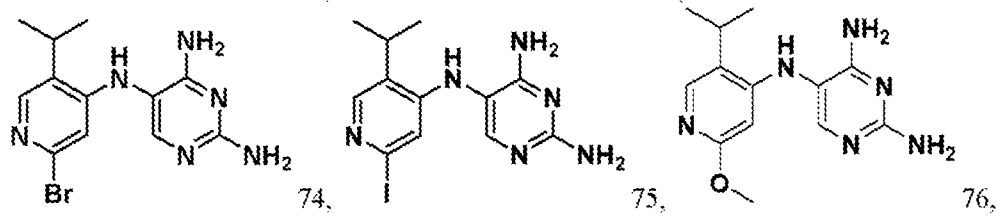
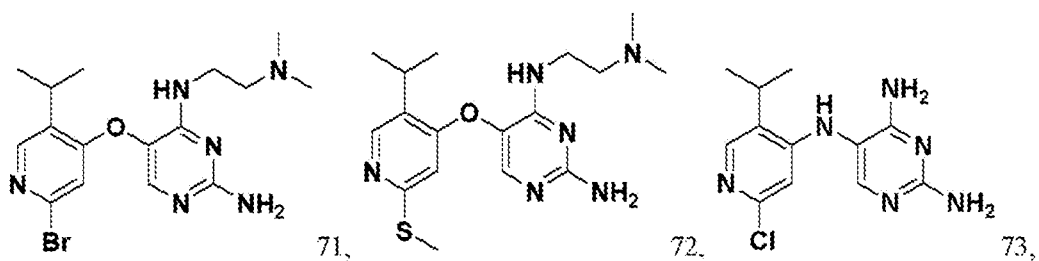
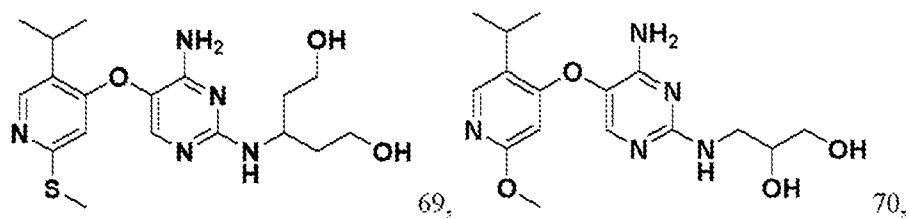
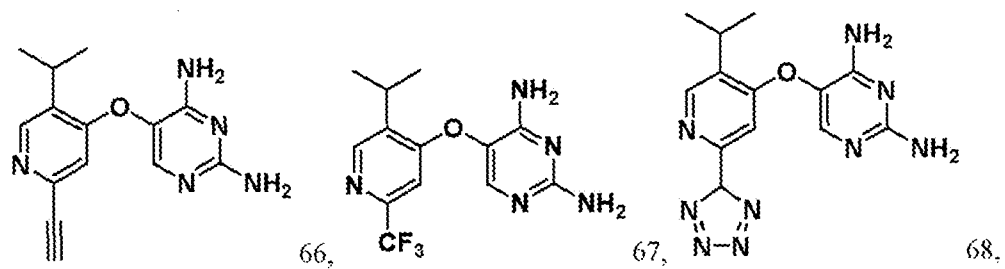
La invención abarca el compuesto obtenido por cualquier combinación de las diversas modalidades.

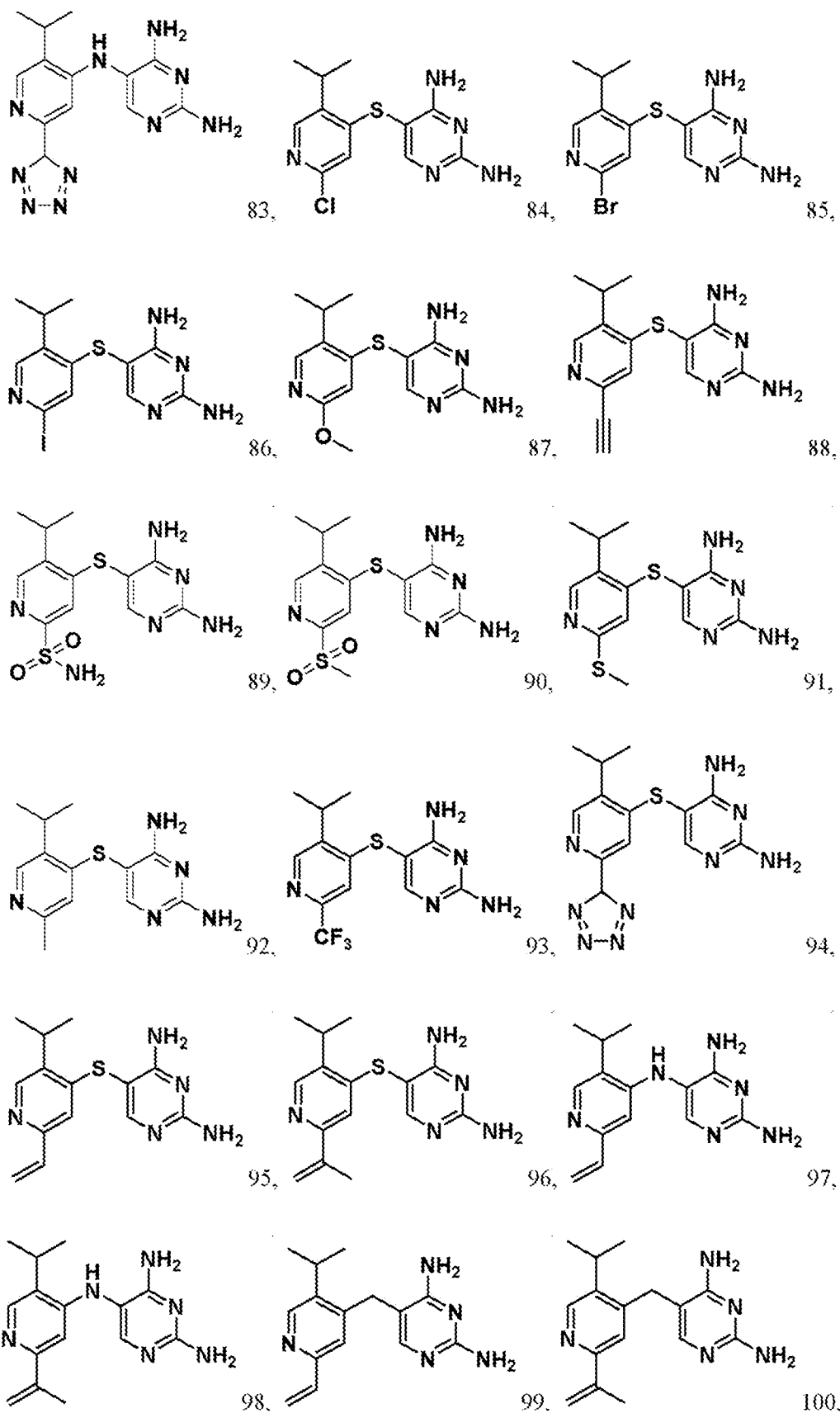
En modalidades preferidas, la presente invención proporciona el compuesto o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en

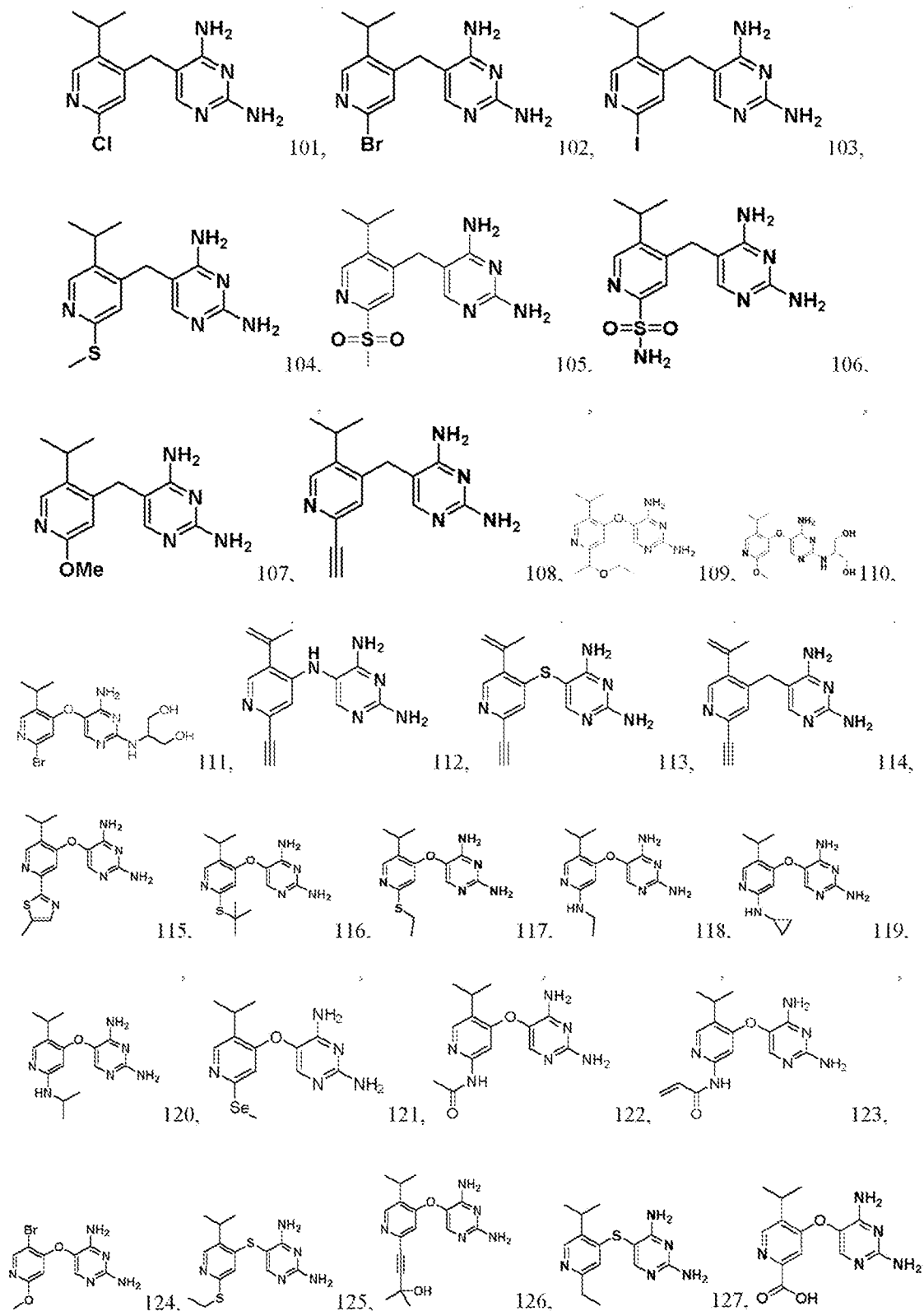
5 donde el compuesto tiene la siguiente estructura:

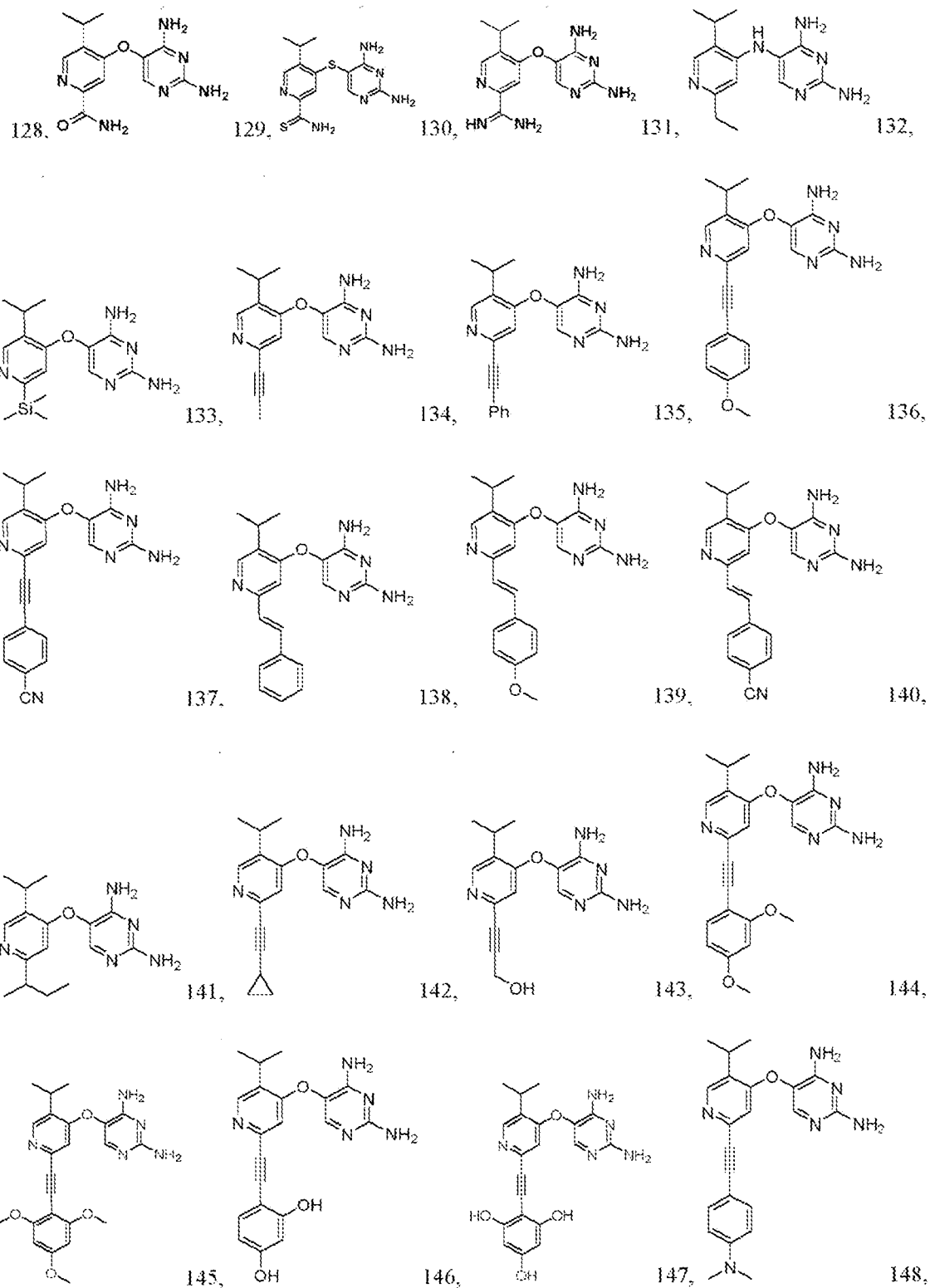


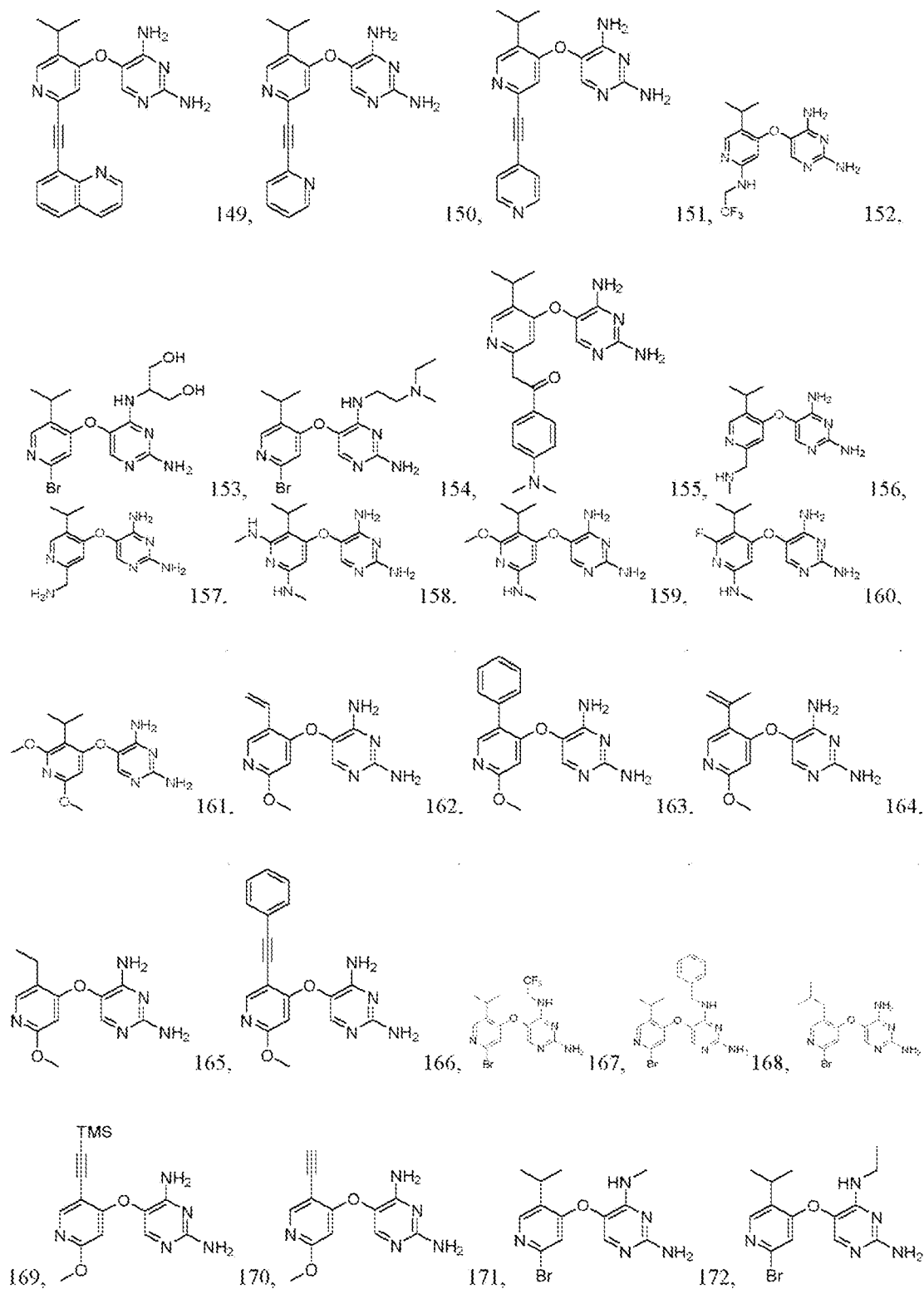


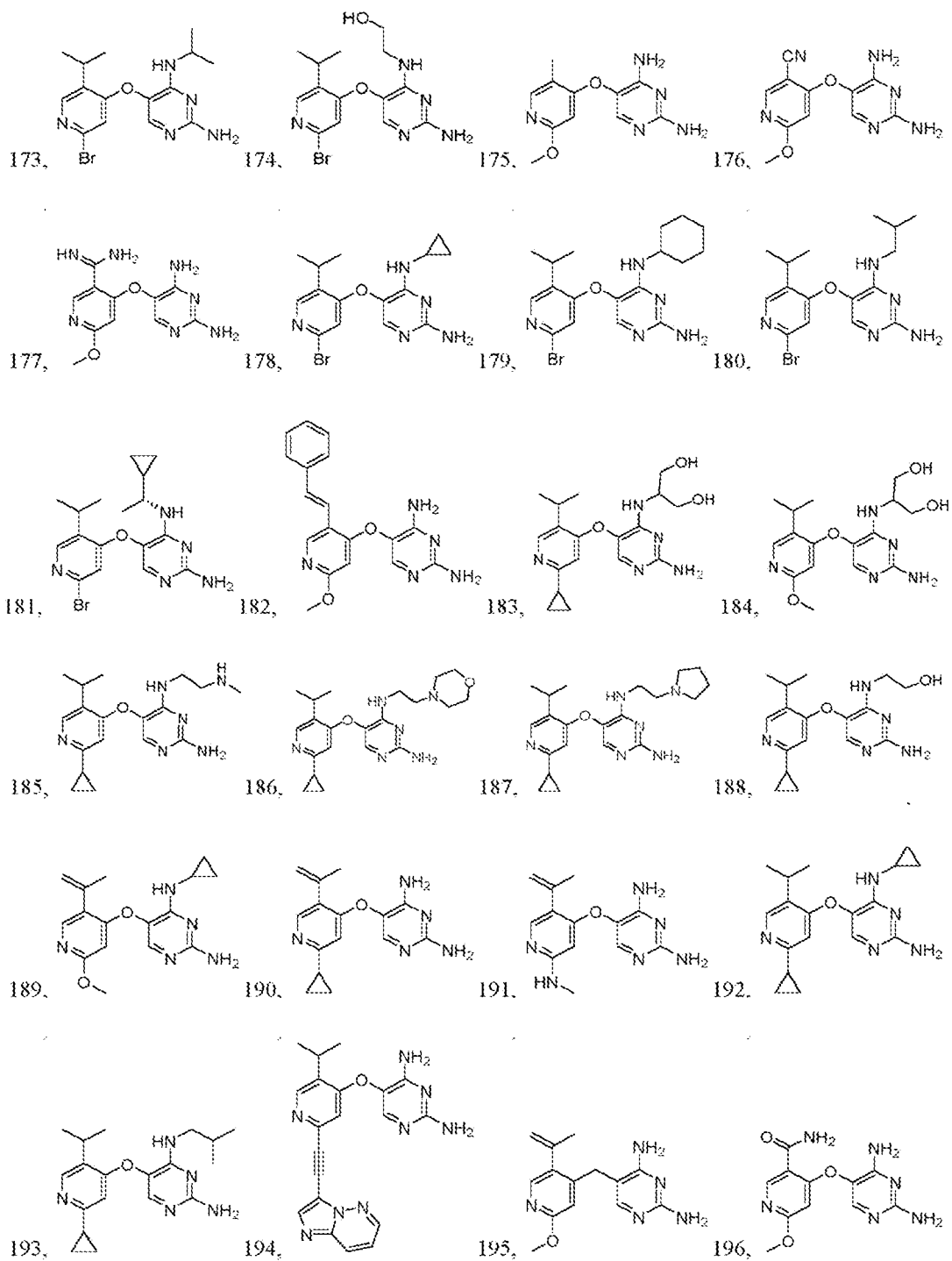


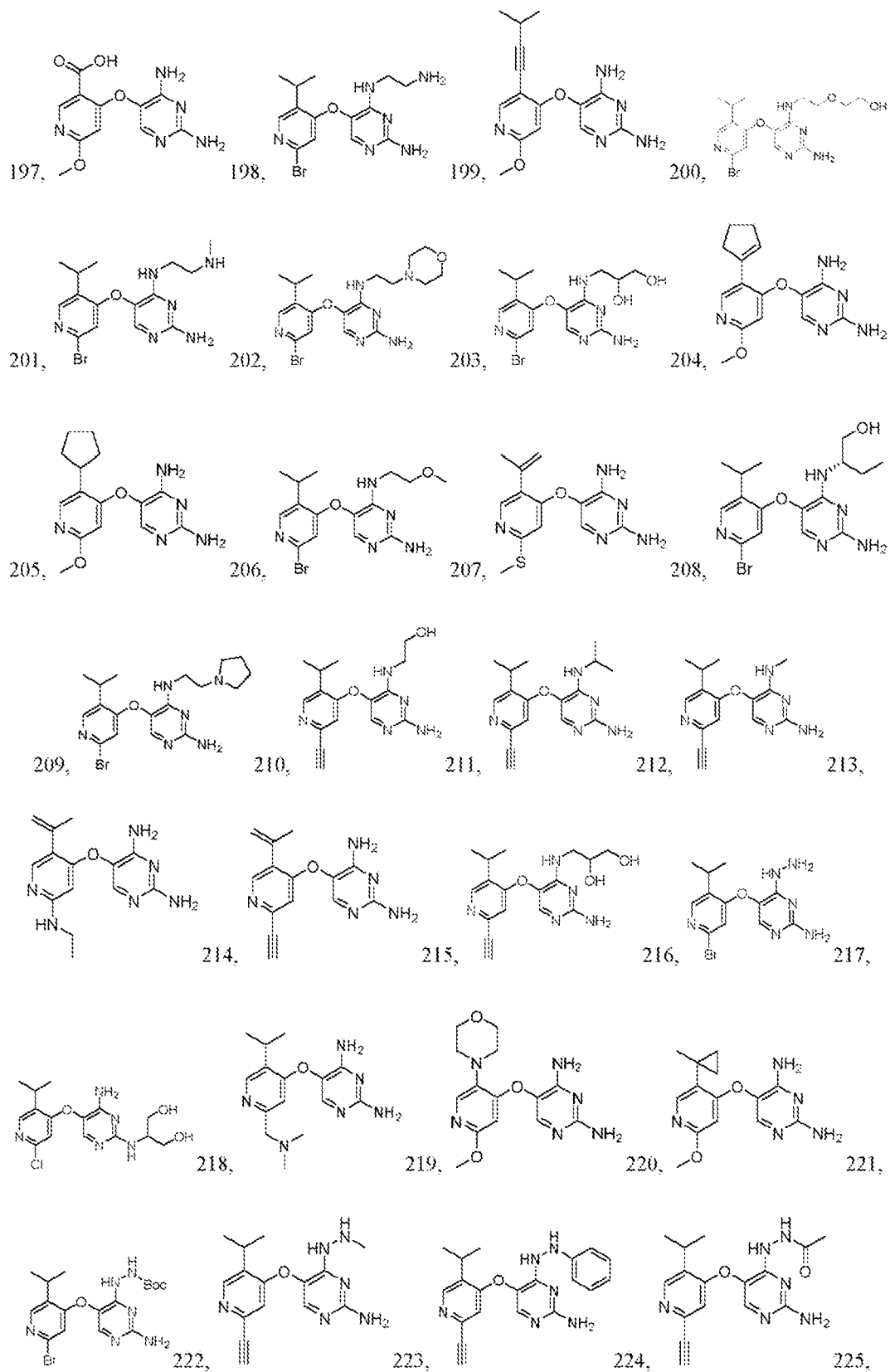


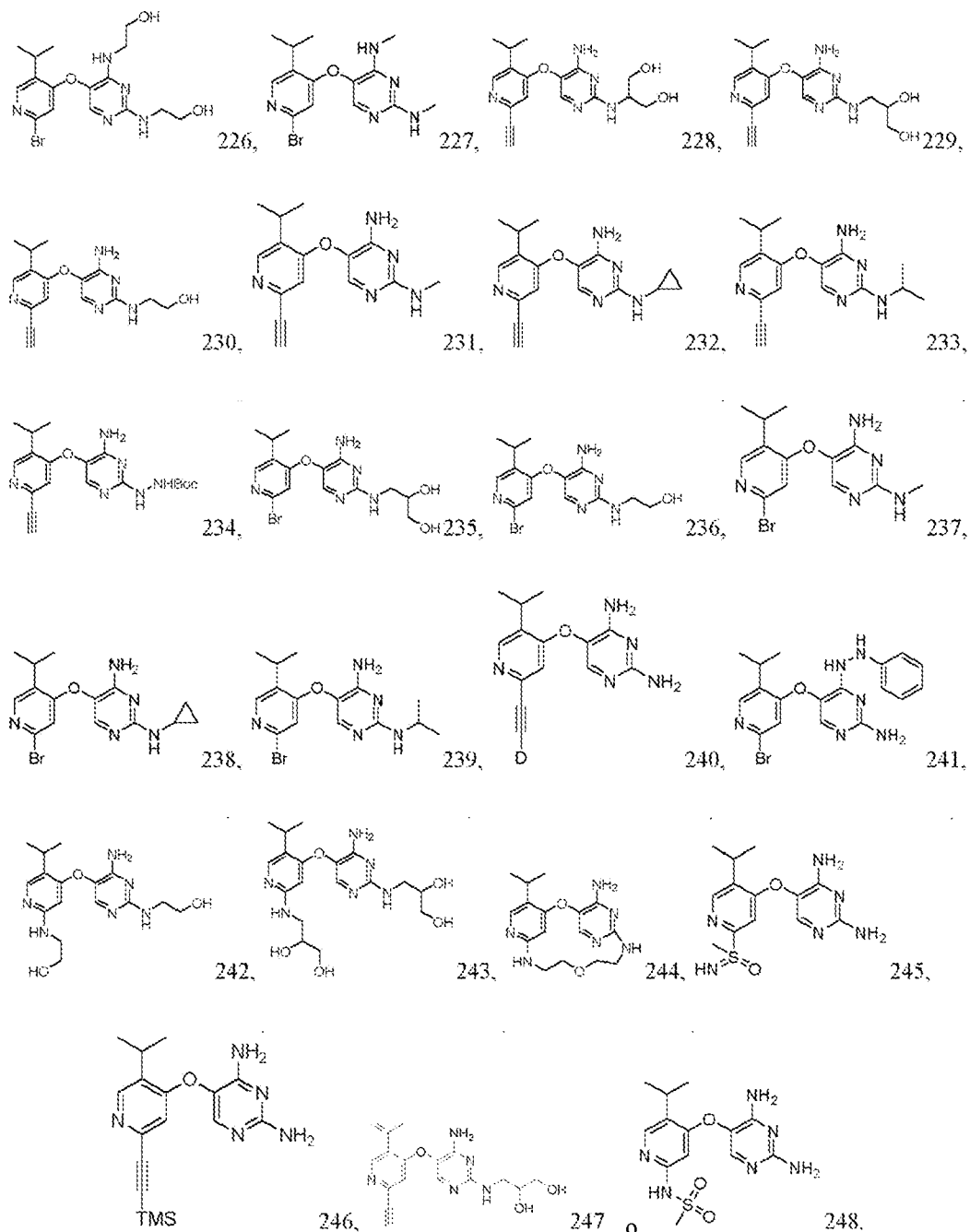












Composición farmacéutica y método terapéutico

En algunas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva del compuesto de la presente invención o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y la composición farmacéutica tiene preferentemente la forma de una preparación sólida, semisólida, líquida o gaseosa. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Se describe en la presente descripción el uso del compuesto de la presente invención o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica de la presente invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por el antagonista del receptor P2X3 y/o

P2X2/3.

En algunas modalidades, la presente invención proporciona el compuesto de la presente invención o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica de la presente invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el antagonista del receptor P2X3 y/o P2X2/3.

En la presente descripción se describe un método para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad mediada por el antagonista de los receptores P2X3 y/o P2X2/3, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este aceptable farmacéuticamente o la composición farmacéutica de la presente invención.

En algunas modalidades, la enfermedad mediada por el antagonista del receptor P2X3 y/o P2X2/3 se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad del tracto urinario que se selecciona de la capacidad reducida de vejiga, micción frecuente, incontinencia imperiosa, incontinencia urinaria de esfuerzo, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, nocturia, urgencia urinaria, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad idiopática de la vejiga; enfermedad del dolor seleccionada del dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña y cefaleas en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgia, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión postraumática y dolor asociado con el síndrome del intestino irritable; enfermedad del sistema cardiovascular, preferentemente hipertensión; enfermedad respiratoria seleccionada de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y broncoespasmo; enfermedad gastrointestinal seleccionada del síndrome del intestino irritable (preferentemente síndrome del intestino irritable dominante en la diarrea), enfermedad inflamatoria intestinal, cólico biliar, cólico renal, y dolor asociado a la distensión gastrointestinal.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" en la presente invención se refiere a un diluyente, material auxiliar, excipiente o vehículo con el que se administra un agente terapéutico, y es, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuado para entrar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable.

El portador farmacéuticamente aceptable que puede emplearse en la composición farmacéutica de la presente invención incluye, pero no se limita a líquidos estériles, tales como agua y aceites, que incluyen los de petróleo, animal, origen vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un portador ilustrativo cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse soluciones salinas fisiológicas, así como soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, como portadores líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, maltosa, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada seca, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. La composición farmacéutica, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes amortiguadores de pH. Las formulaciones orales pueden incluir portadores estándar tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Los ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados se describen en, p. ej., Remington's Pharmaceutical Sciences (1990).

La composición farmacéutica de la presente invención puede actuar de manera sistémica y/o tópica. Con

este fin, puede administrarse a través de una vía adecuada, tal como mediante inyección (intravenosa, intraarterial, subcutánea, intraperitoneal, inyección intramuscular, que incluye goteo) o administración transdérmica, o administrarse por vía oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, como formulación oftálmica, o mediante inhalación.

- 5 Para estas vías de administración, la composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse en una forma de dosificación adecuada.

Tales formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, comprimidos, cápsulas, pastillas, caramelos duros, polvos, atomizadores, cremas, bálsamos, supositorios, geles, pastas, lociones, ungüentos, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires y jarabes.

- 10 Como se usa en la presente descripción, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto que se administra que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas del trastorno que se trata.

- Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada. Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo del tiempo, o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente como lo indican las exigencias de la situación terapéutica. Debe notarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad de la afección a aliviar, y pueden incluir dosis únicas o múltiples. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de la composición.

- La cantidad del compuesto de la presente invención administrada dependerá del sujeto que se esté tratando, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico prescriptor. Generalmente, una dosificación efectiva está en el rango de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal por día, por ejemplo, aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto equivaldría a aproximadamente 0,007 mg a aproximadamente 3500 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 0,7 mg a aproximadamente 700 mg/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del rango mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos, pueden emplearse dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario dañino, siempre que tales dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

- El contenido o dosificación del compuesto de la presente invención en la composición farmacéutica es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, adecuadamente 0,1-500 mg, preferentemente 0,5-300 mg, con mayor preferencia 1-150 mg, particularmente preferentemente 1-50 mg, p. ej., 1,5 mg, 2 mg, 4 mg, 10 mg, 25 mg, etc.

- A menos que se indique de cualquier otra manera, el término "tratar" o "tratamiento", como se usa en la presente descripción, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de tal trastorno o afección.

- Como se usa en la presente descripción, el término "sujeto" incluye un animal humano o no humano. Un sujeto humano ilustrativo incluye un sujeto humano que tiene una enfermedad (tal como una descrita en la presente descripción) (denominada como un paciente), o un sujeto normal. El término "animal no humano" como se usa en la presente descripción incluye todos los vertebrados, tales como no mamíferos (p. ej., aves, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, ganado y/o animales domesticados (tales como ovejas, perros, gatos, vacas, cerdos y similares).

La composición farmacéutica puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales o agentes profilácticos.

Ejemplos

- La estructura del compuesto se confirmó mediante el espectro de resonancia magnética nuclear (^1H RMN) o el espectro de masas (MS).
- Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm). La ^1H RMN se registró en un espectrómetro Bruker 400 o Varian 300, el solvente de prueba fue metanol deuterado (CD_3OD), cloroformo deuterado (CDCl_3) o dimetilsulfóxido hexadeuterado ($\text{DMSO}-d_6$), y el patrón interno fue tetrametilsilano (TMS).
- El ensayo de LC-MS se realizó en el espectrómetro de masa y cromatografía líquida Agilent LC-MS-1110, el espectrómetro de masa y cromatografía líquida Agilent LC-MS-6110, el espectrómetro de masa y cromatografía líquida Agilent LC-MS-6120 (fabricante: Agilent) o Shimadzu LC-MS-2020.
- La cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento se realizó en el sistema de autopurificación inducido por MS (Waters), Gilson GX-281 (Gilson) o cromatografía líquida semipreparativa (Tong Heng Innovation Technology Co., Ltd., LC3000 (Ddlsogel, C18, 30 mm $\times$ 250 mm 10 μm).
- La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó con placas de gel de sílice Huanghai HSGF 254 (5 $\times$ 20 cm), y la cromatografía de capa fina preparativa se realizó con placas de gel de sílice GF 254 (0,4 ~ 0,5 nm) producidas en Yantai.
- La reacción se controló mediante cromatografía de capa fina (TLC) o LC-MS, el sistema solvente en desarrollo incluyó sistema de diclorometano y metanol, sistema de n-hexano y acetato de etilo, así como también sistema de éter de petróleo y acetato de etilo, y se ajustó (ajustando la relación de volumen de los solventes, o mediante la adición de trietilamina, *etc.*) de acuerdo con la polaridad del compuesto a separar. La reacción de microondas se realizó mediante el reactor de microondas CEM Discovery Sp (400 W, RT ~ 300 $^\circ\text{C}$).
- El gel de sílice (malla de 200~300) producido por Yucheng Chemical Co., Ltd se empleó normalmente como una fase estacionaria en cromatografía en columna. El sistema eluyente incluyó sistema de diclorometano y metanol, así como sistema de n-hexano y acetato de etilo, y se ajustó (ajustando la relación de volumen de los solventes, o mediante la adición de trietilamina, *etc.*) de acuerdo con la polaridad del compuesto a separar.
- En los siguientes ejemplos, a menos que se especifique de cualquier otra manera, la temperatura de reacción fue la temperatura ambiente (20 $^\circ\text{C}$ ~ 30 $^\circ\text{C}$).
- Los reactivos empleados en los Ejemplos se compraron a empresas tales como Aldrich Chemical Company, Shanghai Bide Pharmatech Co. Ltd., Beijing Greenchem Co. Ltd., Shanghai Shaoyuan Co. Ltd. o Ables Technology Co. Ltd., *etc.*
- Las abreviaturas como se usan en la presente invención tienen los siguientes significados:

Abreviatura	Significado
ACN	acetonitrilo
BBr ₃	tribromuro de boro
BnBr	bromuro de bencilo
Br ₂	bromo

(continuación)

Abreviatura	Significado
-------------	-------------

ES 2 980 935 T3

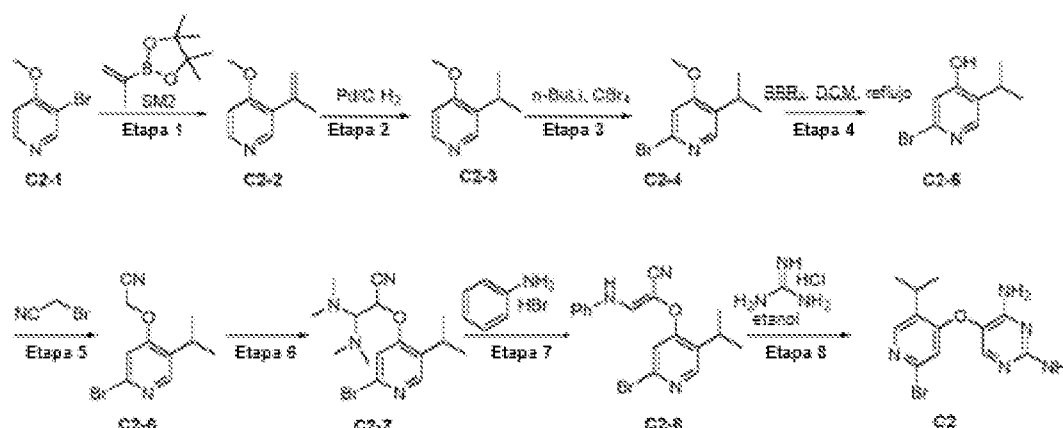
CB ₄	tetrabromuro de carbono
DCM	diclorometano
DIEA/DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA-DMF	N,N-dimetilformamida dimetil acetal
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
EA	acetato de etilo
Hz	Hidrogeno
HBr	ácido bromhídrico
HCl	ácido clorhídrico
H ₂ O	agua
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
LDA	diisopropilamida de litio
m-CPBA	ácido metacloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MeONa	metóxido de sodio
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
NaH	hidruro de sodio
NaOH	hidróxido de sodio
NaSMe	tiometóxido de sodio
n-BuLi	n-butil litio
NCS	N-clorosuccinimida
NMP	N-metilpirrolidona
Oxona	peroximonosulfato de potasio
Pd/C	paladio/carbono
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno]dicloropaladio
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfano)paladio
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	bis(trifenilfosfano)dicloropadio
PE	éter de petróleo
PMBCl	cloruro de p-metoxibencilo
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético

THF	tetrahidrofurano
-----	------------------

(continuación)

Abreviatura	Significado
Xantfos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
x-fos	2-diciclohexilfosfino -2',4',6'-triisopropilbifenilo

Ejemplo 1: preparación de 5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C2, compuesto 2)



5

Etapas 1:

El compuesto **C2-1** (100 g, 0,54 mol) se disolvió en 1,4-dioxano (700 ml), el material de partida SM2 (136 g, 0,81 mol), K_2CO_3 (149 g, 1,08 mol) y $Pd(PPh_3)_4$ (6,2 g, 5,4 mmol) se añadieron secuencialmente, seguido de la adición de agua purificada (35 ml), y se realizó la purga con nitrógeno 3 veces. Bajo la protección del nitrógeno, la reacción se realizó a 100 °C durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y la torta de filtro se lavó con 1,4-dioxano (200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para eliminar 1,4-dioxano, seguido de la adición de agua purificada (200 ml) y extracción con acetato de etilo (400 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro (100 g) durante 30 min, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1~10:1), para proporcionar el compuesto **C2-2** (79 g, aceite amarillo, rendimiento: 99,75 %).

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,05 (s, 3H); MS m/z (ESI): 150,0 $[M+H]^+$.

Etapas 2:

El compuesto **C2-2** (79 g, 0,53 mol) se disolvió en metanol anhidro (700 ml), se añadió paladio/carbono al 10 % (16 g) y la reacción se realizó bajo hidrógeno (0,4 MPa) a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC-MS indicó que una pequeña cantidad del material de partida permaneció. Se complementó paladio/carbono (4 g), y la reacción continuó bajo hidrógeno (0,4 MPa) a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se filtró, la torta de filtro se lavó con metanol (100 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida para dar

un producto bruto, compuesto **C2-3** (80 g, líquido aceitoso naranja, rendimiento: 99,96 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,21 - 3,09 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,2 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 152,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3:

- 5 El compuesto N,N-dimetiletanolamina (46,3 g, 0,52 mol) se disolvió en n-hexano (400 ml). Bajo la protección del nitrógeno, la reacción se enfrió hasta -15 °C~-20 °C, se añadió lentamente por goteo 2,4 M/l de litio n-butilo (434 ml, 1,04 mol). Después de que se completó la adición por goteo, la reacción se mantuvo a la temperatura durante 30 minutos, y luego se añadió por goteo lentamente una solución del compuesto **C2-3** (40 g, 0,26 mol) en tolueno (200 ml) a -15 °C~-20 °C. Después de que se completó la adición por goteo,
- 10 la reacción se mantuvo a temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió hasta -70 °C, se añadió lentamente por goteo una solución de tetrabromuro de carbono (172,4 g, 0,52 mol) en tolueno (500 ml) y la temperatura se controló a -70 °C~-75 °C. Después de completar la adición por goteo, la reacción se mantuvo a la temperatura durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (500 ml), y se extrajo con acetato de etilo (500 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (500 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro (400 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=200:1~50:1) para proporcionar el compuesto **C2-4** (25 g, líquido aceitoso amarillo claro, rendimiento: 41,81 %).
- 20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,13-3,05 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 229,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 4:

- El compuesto **C2-4** (25 g, 0,11 mol) se disolvió en diclorometano (300 ml). Bajo la protección del nitrógeno, la reacción se enfrió hasta 0 °C ~ 5 °C, y se añadió lentamente una solución de tribromuro de boro (140,3 g, 0,55 mol). Después de completar la adición, la solución de reacción se calentó hasta reflujo, y la reacción se realizó durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y lentamente se añadió por goteo a 500 g de hielo. Después de completar la adición por goteo, se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio por goteo para ajustar el pH a 7~8. La reacción se filtró, la torta de filtro se lavó tres veces con acetato de etilo (400 ml), el filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 ml $\times$ 3) nuevamente. Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro (500 g) durante media hora, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **C2-5** (20 g, sólido amarillo claro, rendimiento: 84,17 %).
- 25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 215,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30
- 35

Etapas 5:

- El compuesto **C2-5** (10 g, 0,047 mol) se disolvió en DMF (50 ml). Bajo la protección del nitrógeno, se añadieron secuencialmente carbonato de potasio (12,8 g, 0,093 mol) y bromoacetónitrilo (8,4 g, 0,07 mol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), y se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (50 ml $\times$ 3), se añadieron con sulfato de sodio anhidro, se secaron durante media hora y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=20:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C2-6** (4 g, sólido amarillo
- 40

claro, rendimiento: 33,38 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,18 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 254,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 6:

- 5 El compuesto **C2-6** (4 g, 0,016 mol) se disolvió en DMF (50 ml). Bajo la protección del nitrógeno, se añadió *tert*-butoxi bis(dimetilamino)metano (8,2 g, 0,048 mol), la reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). La fase orgánica se lavó luego con salmuera saturada (50 ml $\times$ 3), se añadió
- 10 con sulfato de sodio anhidro, se secó durante media hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C2-7** (3,8 g, sólido amarillo claro, rendimiento: 66,90 %). MS m/z (ESI): 309,7 $[\text{M}-45+\text{H}]^+$.

Etapas 7:

- 15 El compuesto **C2-7** (3,54 g, 0,01 mol) se disolvió en DMF (25 ml). Bajo la protección de nitrógeno, se añadió hidrobromuro de anilina (2,08 g, 0,012 mol), la reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (25 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml $\times$ 3). La fase orgánica se lavó luego con salmuera saturada (20 ml $\times$ 3), se añadió con sulfato
- 20 de sodio anhidro, se secó durante media hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=20:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C2-8** (3,1 g, sólido amarillo claro, rendimiento: 86,59 %). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,36 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,99 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z
- 25 (ESI): 357,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

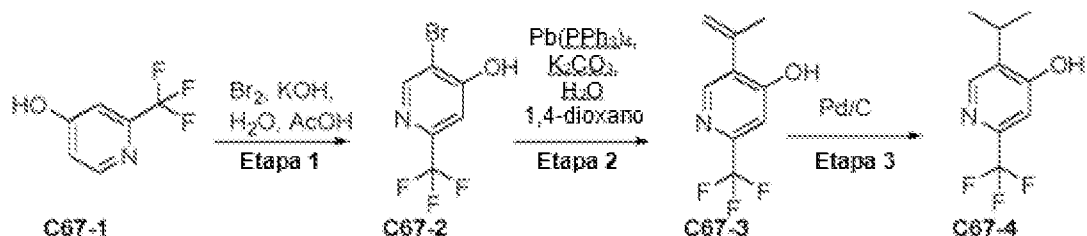
Etapas 8:

- Se añadió clorhidrato de guanidina (2,4 g, 25,2 mmol) a etanol anhidro (50 ml). Bajo la protección del nitrógeno, se añadió metóxido de sodio (2,4 g, 25,2 mmol), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora, seguido de la adición del compuesto **C2-8** (3 g, 8,4 mmol). Después de completar la
- 30 adición, la solución de reacción se calentó hasta reflujo, y la reacción se realizó durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM:MeOH=50:1~20:1) para proporcionar el compuesto **C2** (900 mg, sólido amarillo claro, rendimiento: 33,17 %, compuesto 2).
- 35 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,19 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,06 (s, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 323,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 1.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 1	Datos de caracterización
------	--------------------------	----------------------	--	--------------------------

C3 (compuesto 3)		5-((2-cloro-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El tetrabromuro de carbono en la etapa 3 se reemplazó con hexafluoroetano, y el bromhidrato de anilina en la etapa 7 se reemplazó con clorhidrato de anilina.	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,11 (s, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 279,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
C12 (compuesto 12)		5-((2-iodo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El tetrabromuro de carbono en la Etapa 3 se reemplazó con yodo, y el bromhidrato de anilina en la Etapa 7 se reemplazó con yodhidrato de anilina.	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,13 (s, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 1H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 371,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
C67 (compuesto 67)		5-((5-isopropil-2-(trifluorometil)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	C2-5 en la etapa 5 se reemplazó por C67-4*.	^1H NMR (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,53 - 3,49 (m, 1H), 1,43 - 1,41 (d, J = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 313,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
C215-1		5-((2-bromo-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	Se omitió la etapa 2 en el Ejemplo 1.	MS m/z (ESI): 321,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
* preparación del intermedio C67-4:				

**Etapas 1:**

El compuesto **C67-1** (10 g, 0,061 mol) se disolvió en ácido acético (100 ml), el bromo (11,7 g, 0,073 mol) se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de potasio (10,3 g, 0,183 mol, 20 ml), que luego se añadió

lentamente por goteo a la solución de reacción bajo enfriamiento por baño de hielo. La solución de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La reacción se evaporó de manera giratoria para eliminar el ácido acético, luego se ajustó a pH 7 con bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3). Las

5 fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (50 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para proporcionar el compuesto **C67-2** (6 g, sólido blanco, rendimiento 40,5 %).

10 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1H), 6,84 (s, 1H). MS m/z (ESI): 241,7 [M+H]⁺.

Etapas 2:

El compuesto **C67-2** (6 g, 0,025 mol) se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml), y se añadió borato de isopropenilpinacol (6,27 g, 0,037 mol), carbonato de potasio (6,87 g, 0,050 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,6 g) y agua (10 ml). La purga con nitrógeno se realizó 3 veces, y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 16

15 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, luego se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se les añadió sulfato de sodio anhidro (50 g), se secaron durante media hora y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se aisló mediante cromatografía en

20 columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C67-3** (1 g, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 20 %). MS m/z (ESI): 203,9 [M+H]⁺.

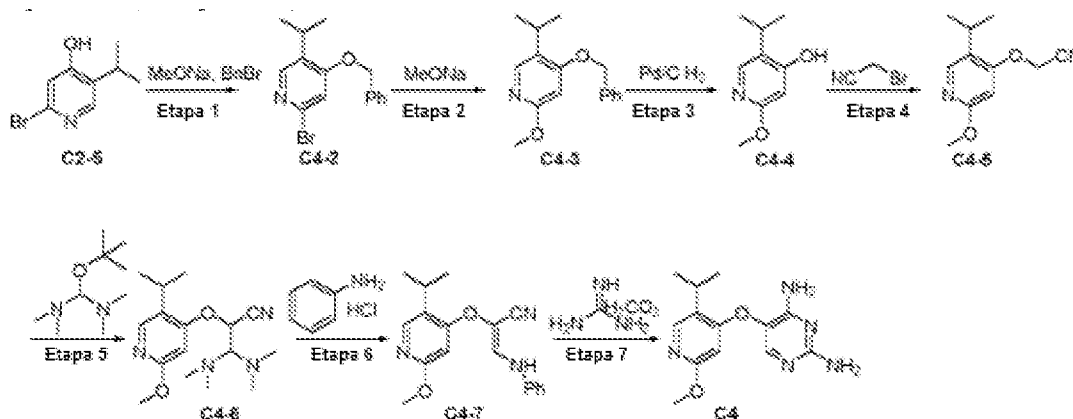
Etapas 3:

El compuesto **C67-3** (1 g, 0,0049 mol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió paladio/carbono húmedo (0,3 g) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La LC-MS indicó que la

25 reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La reacción se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, **C67-4**, que se usó directamente en la siguiente etapa (1 g, líquido aceitoso amarillo claro, rendimiento 100 %). MS m/z (ESI): 205,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: preparación de 5-((5-isopropil-2-metoxipiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (compuesto C4 compuesto 4)

30



Etapas 1:

El compuesto **C2-5** (440 mg, 2,03 mmol) y metanol (6 ml) se añadió a un matraz de 50 ml, se añadió metóxido de sodio (220 mg, 4,06 mmol), seguido de una adición lenta por goteo de bromuro de bencilo (694

mg, 4,06 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante toda la noche. La cromatografía de capa fina (acetato de etilo) y el análisis de LC-MS indicaron que la reacción se completó. La solución de reacción se usó directamente en la siguiente etapa. MS m/z (ESI): 305,8/307,8 [M+H]⁺.

Etapas 2:

- 5 Se añadió metóxido de sodio (220 mg, 4,06 mmol) a la solución de reacción obtenida en la etapa anterior, y la reacción se realizó bajo radiación con microondas a 100 °C durante 1 hora. La cromatografía de capa fina (acetato de etilo) y el análisis de LC-MS indicaron que la reacción se completó. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se aisló mediante cromatografía preparativa (acetato de etilo~diclorometano:metanol=10:1) para proporcionar el
- 10 compuesto **C4-3** (470 mg, aceite incoloro, rendimiento: 75,66 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,46 (s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 3H), 7,18 - 7,16 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,98 - 2,87 (m, 1H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 257,9 [M+H]⁺.

Etapas 3:

- 15 En un matraz de 50 ml, el compuesto **C4-3** (470 mg, 1,83 mmol) se disolvió en metanol (15 ml), se añadió Pd/C al 10 % (200 mg), se realizó la purga con hidrógeno 3 veces y la reacción se realizó bajo hidrógeno durante toda la noche. El análisis de LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La solución de reacción se filtró, la torta de filtro se enjuagó con metanol (15 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **C4-4** (270 mg, sólido blanco, rendimiento: 88,35 %).

- 20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,50 (bs, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,04 - 2,97 (m, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 168,0 [M+H]⁺.

Etapas 4:

- En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C4-4** (260 mg, 1,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió carbonato de potasio (430 mg, 3,11 mmol), seguido de una adición lenta por goteo de bromoacetnitrilo (374 mg, 3,11 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 1 hora. El
- 25 análisis de LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó con agua (10 ml), y luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml) 4 veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 ml) 1 vez, luego se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1~1:1) para proporcionar el compuesto **C4-5** (220 mg, aceite incoloro, rendimiento: 68,45 %). MS
- 30 m/z (ESI): 207,0 [M+H]⁺.

Etapas 5:

- En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C4-5** (170 mg, 0,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió tercbutoxi bis(dimetilamino)metano (435 mg, 2,5 mmol), la solución de reacción se calentó hasta 100 °C y la reacción se realizó durante 18 horas. El análisis de LC-MS indicó que la reacción estaba
- 35 completa. La reacción se inactivó con agua (10 ml), y luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml) 4 veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 ml x 2), luego se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1~1:1) para proporcionar el compuesto **C4-6** (100 mg, aceite incoloro, rendimiento: 39,37 %). MS m/z (ESI): 307,0 [M+H]⁺.

- 40 **Etapas 6:**

En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C4-6** (80 mg, 0,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió clorhidrato de anilina (40 mg, 0,29 mmol), y la reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. A la reacción se añadieron 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo 20 ml×3. Después, fase orgánica se lavó con

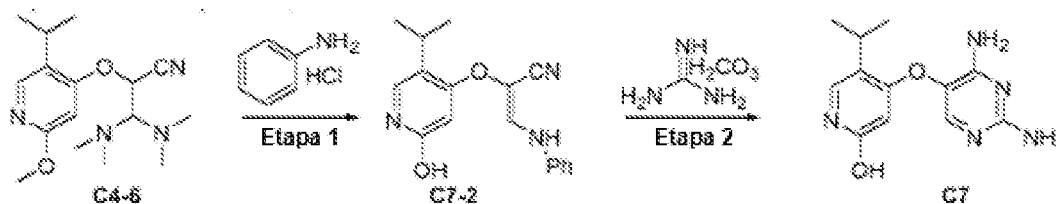
salmuera saturada (20 ml × 3), se añadió sulfato de sodio anhidro, se secó durante media hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1) para proporcionar el compuesto **C4-7** (40 mg, aceite incoloro, rendimiento: 49,79 %). MS m/z (ESI): 310,0 [M+H]⁺.

5 Etapa 7:

En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C4-7** (40 mg, 0,13 mmol) en etanol anhidro (2 ml), se añadió carbonato de guanidina (29 mg, 0,29 mmol), y la reacción se realizó bajo radiación con microondas a 100 °C durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto **C4** (20 mg, sólido blanco, rendimiento: 55,94 %, compuesto 4).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,26 (s, 2H), 5,85 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 275,9 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 3: preparación de 4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridin-2-ol (compuesto C7, compuesto 7)



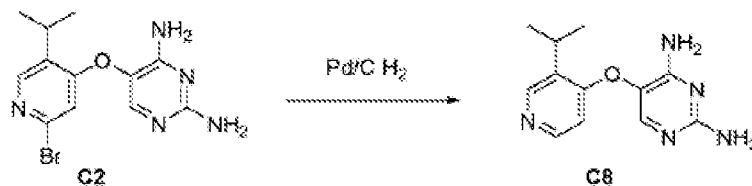
Etapa 1:

En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C4-6** (25 mg, 0,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió clorhidrato de anilina (12 mg, 0,09 mmol), la reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. A la reacción se añadió agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml×3). La fase orgánica se lavó luego con salmuera saturada (20 ml × 3), se añadió sulfato de sodio anhidro, se secó durante media hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1) para proporcionar el compuesto **C7-2** (15 mg, aceite incoloro, rendimiento: 63,56 %). MS m/z (ESI): 295,9 [M+H]⁺.

Etapa 2:

En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C7-2** (40 mg, 0,13 mmol) en etanol anhidro (2 ml), se añadió carbonato de guanidina (29 mg, 0,29 mmol), y la reacción se realizó bajo radiación con microondas a 100 °C durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto **C7** (2 mg, sólido blanco, rendimiento: 55,89 %, compuesto 7).

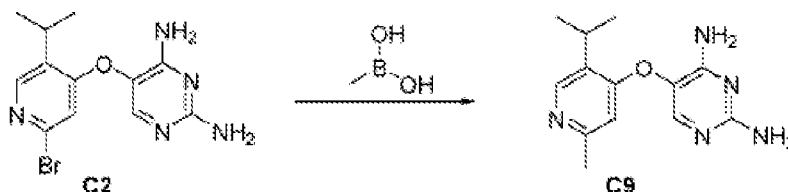
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,64 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 3,23 - 3,18 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 261,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 4: preparación de 5-((3-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C8, compuesto 8)**Etapla 1:**

- 5 El compuesto **C2** (20 mg, 0,06 mmol) se disolvió en metanol anhidro (5 ml), seguido de la adición de paladio/carbono al 10 % (5 mg), se realizó la purga con hidrógeno 3 veces, y la reacción se realizó bajo hidrógeno (0,4 Mpa) a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=10:1) para proporcionar el compuesto **C8** (2 mg, sólido blanco, rendimiento: 13,61 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,7 (s, 1H), 3,48 - 3,46 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 246,0 [M+H]⁺.

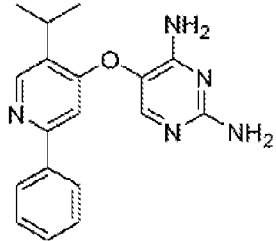
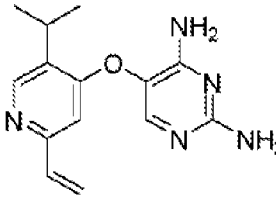
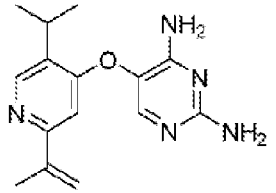
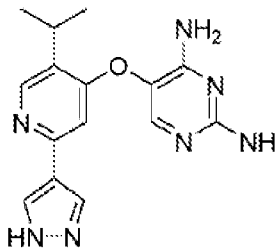
- 15 **Ejemplo 5: preparación de 5-((5-isopropil-2-metilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C9, compuesto 9)**

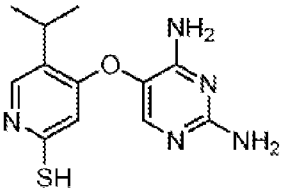


- 20 El compuesto **C2** (30 mg, 0,1 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml), ácido metilborónico (12 mg, 0,2 mmol), K₂CO₃ (136 mg, 0,3 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (7,5 mg, 0,01 mmol) se añadieron secuencialmente, seguido de la adición de agua purificada (0,1 ml), y se realizó la purga con nitrógeno 3 veces. Bajo la protección del nitrógeno, la solución de reacción se calentó hasta 110 °C, y la reacción se realizó bajo radiación con microondas durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida hasta la sequedad, y el producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=10:1) para proporcionar el compuesto **C9** (3 mg, sólido blanco, rendimiento: 11,58 %, compuesto 9).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,25 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,84 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 259,9 [M+H]⁺.

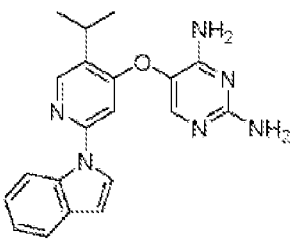
- 30 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 5.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 5	Caracterización Datos
C13 (compuesto 13)		5-((5-isopropil-2-fenilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó por ácido fenilborónico.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>dg</i>) δ 8,50 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m 3H), 6,95 (s, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,18 (s, 2H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 1,34 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 6H); MS <i>m/z</i> (ESI): 321,9 [M+H] ⁺ .
C43 (compuesto 43)		5-((5-isopropil-2-vinilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó por ácido vinilborónico.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 6,00 (d, <i>J</i> = 17,6 Hz, 1H), 5,43 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 3,45 - 3,41 (m, 1H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H); MS <i>m/z</i> (ESI): 271,9 [M+H] ⁺ .
C44 (compuesto 44)		5-((5-isopropil-2-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó con ácido prop-1-en-2-ilborónico.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,38 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,18 (s, 2H), 5,61 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,30 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 6H); MS <i>m/z</i> (ESI): 285,9 [M+H] ⁺ .
C35 (compuesto 35)		5-((5-isopropil-2-(1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó con ácido 1H-pirazol-4-ilborónico.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 3,45 - 3,43 (m, 1H), 1,39 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H); MS <i>m/z</i>

				(ESI): 311,9 [M+H] ⁺ .
C19 (compuesto 19)		4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridin-2-tiol	El ácido metilborónico se reemplazó con etiol de triisopropilsilano; Pd(dppf)Cl ₂ se reemplazó con Pd ₂ (dba) ₃ y Xantfos; el carbonato de potasio se reemplazó con DIPEA.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,70 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 277,9 [M+H] ⁺ .

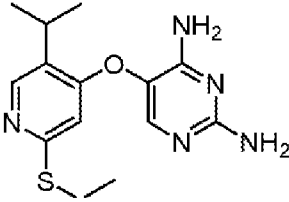
(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 5	Caracterización Datos
C34 (compuesto 34)		5-((5-isopropil-2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó con ácido (1-metil-1H-pirazol-4-il)borónico; Pd(dppf)Cl ₂ se reemplazó con Pd(PPh ₃) ₄ .	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 1H). MS m/z (ESI): 325,9 [M+H] ⁺ .
C38 (compuesto 38)		5-((5-isopropil-2-(1H-pirrol-1-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó con 1H -pirrol; el carbonato de potasio se reemplazó con <i>tert</i> -butóxido de potasio; Pd(dppf)Cl ₂ se reemplazó con x-fos y Pd ₂ (dba) ₃ ; no se añadió agua.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,24 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 - 7,68 (m, 4H), 7,17 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 1,31 - 1,29 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 310,9 [M+H] ⁺ .
C39 (compuesto 39)		5-((2-(furan-2-il)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó con ácido furan-2-ilborónico; Pd(dppf)Cl ₂ se reemplazó con Pd(PPh ₃) ₄ .	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,43 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,47 - 3,44 (m, 1H), 1,41 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 311,9 [M+H] ⁺ .

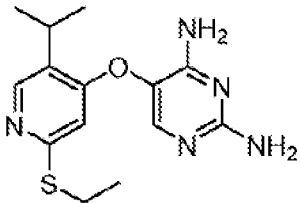
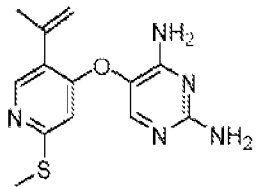
C40 (compuesto 40)		5-((2-(1H-indol-1-yl)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó con 1H-indol; el carbonato de potasio se reemplazó con fosfato de potasio; Pd(dppf)Cl₂ se reemplazó con ciclohexano-1,2-diamina y yoduro de cuproso; no se añadió agua.	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,68 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 3,42 - 3,33 (m, 1H), 1,36 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 360,9 [M+H]⁺.
-------------------------------	---	---	---	--

(continuación)

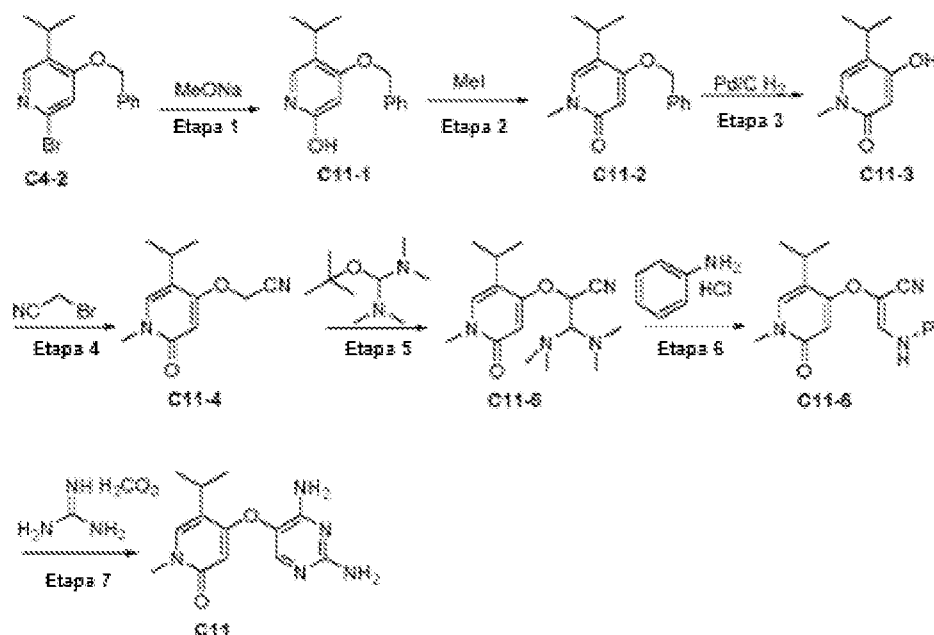
Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 5	Caracterización Datos
C45 (compuesto 45)		5-((2-(1-etoxivinil)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó con tributil(1-etoxivinil)estano; Pd(dppf)Cl ₂ se reemplazó con Pd(PPh ₃) ₄ ; no se añadió agua.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,92 - 3,89 (m, 2H), 3,46 - 3,46 (m, 1H), 1,39 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 315,9 [M+H] ⁺ .
C52 (compuesto 52)		5-((2-ciclopropil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó con ácido ciclopropilborónico; el carbonato de potasio se reemplazó con fosfato de potasio; Pd(dppf)Cl ₂ se reemplazó con acetato de paladio y triciclohexilfosfano; el solvente, 1,4-dioxano, se reemplazó con tolueno; no se añadió agua.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,31 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 2,34 (s, 1H), 1,27 (d, J = 6,8, 6H), 1,04 - 0,98 (m, 4H). MS m/z (ESI): 286,0 [M+H] ⁺ .
C115 (compuesto 115)		5-((5-isopropil-2-(5-metiltiazol-2-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó con 5-metil-2-(tributilstannil)tiazol; Pd(dppf)Cl ₂ se reemplazó con Pd(PPh ₃) ₄ .	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 342,8 [M+H] ⁺ .

C116 (compuesto 116)		5-((2-(<i>tert</i>-butylthio)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó con <i>tert</i>-butanotiol de potasio; carbonato de potasio se reemplazó con DIPEA; Pd(dppf)Cl₂ se reemplazó con Xantfos y Pd₂(dba)₃.	¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,46 - 3,43 (m, 1H), 1,40 - 1,37 (m, 15H). MS m/z (ESI): 333,9 [M+H]⁺.
-------------------------------------	---	---	---	--

(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 5	Caracterización Datos
C117 (compuesto 117)		5-((2-(etiltiltio)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El ácido metilborónico se reemplazó con etanotiolato de sodio; el carbonato de potasio se reemplazó con DIPEA; Pd(dppf)Cl ₂ se reemplazó con Xantfos y Pd ₂ (dba) ₃ .	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 1H), 3,06 - 3,04 (m, 2H), 1,38 - 1,29 (m, 9H). MS m/z (ESI): 305,8 [M+H] ⁺ .
C208 (compuesto 208)		5-((2-(metiltio)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	C2 se reemplazó con C215-1; el ácido metilborónico se reemplazó con tiometóxido de sodio; el carbonato de potasio se reemplazó con DIPEA; Pd(dppf)Cl ₂ se reemplazó con X-fos y Pd ₂ (dba) ₃ ; no se añadió agua.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,18 (s, 3H). MS m/z (ESI): 290,0 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 6: preparación de 4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropil-1-metilpiridin-2(1H)-ona (C11, compuesto 11)



5 Etapa 1:

El compuesto **C4-2** (2,2 g, 7 mmol) se disolvió en metanol (10 ml), se añadió metóxido de sodio (610 mg, 7,7 mmol), y la reacción se realizó bajo reflujo durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, **C11-1** (1,9 g), que se usó directamente en la siguiente etapa. MS m/z (ESI): 243,9 [M+H]⁺.

Etapa 2:

En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C11-1** (producto bruto, 1,2 g, 5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió carbonato de potasio (1,38 g, 10 mmol), seguido de una adición lenta por goteo de yodometano (840 mg, 6 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis de LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó por agua (10 ml), luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 4). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (10 ml × 2), luego se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1~1:1), para proporcionar el compuesto **C11-2** (240 mg, aceite incoloro, rendimiento: 18,62 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,45 (s, 1H), 7,34 - 7,22 (m, 5H), 5,82 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 257,9 [M+H]⁺.

Etapa 3:

En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C11-2** (240 mg, 0,93 mmol) en metanol (5 ml), se añadió Pd/C al 10 % (20 mg), se realizó la purga con hidrógeno 3 veces y la reacción se realizó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 72 horas. El análisis de LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La solución de reacción se filtró, la torta de filtro se enjuagó con metanol (5 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **C11-3** (150 mg, sólido blanco, rendimiento: 95,58 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,93 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 168,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 4:

En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C11-3** (150 mg, 0,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió carbonato de potasio (380 mg, 1,86 mmol), seguido de una adición lenta por goteo de bromoacetonitrilo (162 mg, 1,41 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis de LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó con agua (10 ml), luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml) 4 veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (10 ml), luego se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1~1:1) para proporcionar el compuesto **C11-4** (110 mg, aceite incoloro, rendimiento: 57,42 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,89 - 2,83 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 207,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 5:

En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C11-4** (86 mg, 0,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió tercibutoxi bis(dimetilamino)metano (208 mg, 1,26 mmol), y la solución de reacción se calentó hasta 100 °C y se dejó continuar durante 2 horas. El análisis de LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó con agua (10 ml), luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml) 4 veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con salmuera saturada (10 ml), luego se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1~1:1) para proporcionar el compuesto **C11-5** (60 mg, aceite incoloro, rendimiento: 46,69 %). MS m/z (ESI): 307,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 6:

En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C11-5** (60 mg, 0,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml), se añadió clorhidrato de anilina (32 mg, 0,24 mmol), la reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. A la reacción se añadió 25 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml×3). La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada (20 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro durante media hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1) para proporcionar el compuesto **C11-6** (30 mg, aceite incoloro, rendimiento: 48,54 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 309,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 7:

En un matraz de 50 ml, se disolvió el compuesto **C11-6** (20 mg, 0,07 mmol) en etanol anhidro (2 ml), se añadió carbonato de guanidina (38 mg, 0,21 mmol), la reacción se calentó hasta 100 °C bajo radiación con microondas y se agitó durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía preparativa (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto **C11** (5 mg, sólido blanco, rendimiento: 25,97 %, compuesto 11).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,12 (s, 4H), 5,85 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 275,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7: preparación de 1-óxido de 4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropil-2-metoxipiridina (C14, compuesto 14)



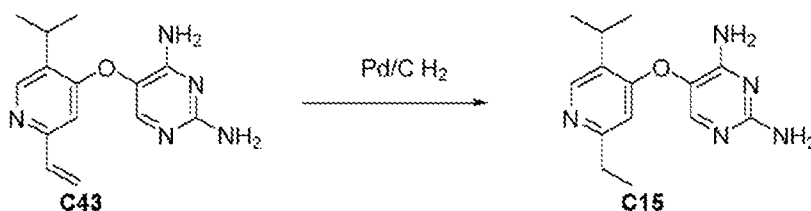
- 5 El compuesto **C4** (10 mg, 0,036 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (5 ml), seguido de la adición de ácido metacloroperbenzoico (13 mg, 0,072 mmol), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se separó mediante cromatografía de capa fina (diclorometano:metanol=10:1) para proporcionar el compuesto C14 (2 mg, sólido blanco, rendimiento: 19,16 %, compuesto 14).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 291,9 [M+H]⁺.

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con un método similar al descrito en el Ejemplo 7.

Núm.	Estructura del compuesto	Compuesto Nombre	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 7	Datos de caracterización
C1 (compuesto 1)		1-óxido de 2-bromo-4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridina	C4 se reemplazó por C2.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 339,8 [M+H] ⁺ .

- Ejemplo 8: preparación de 5-((2-etil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C15, compuesto 15)**

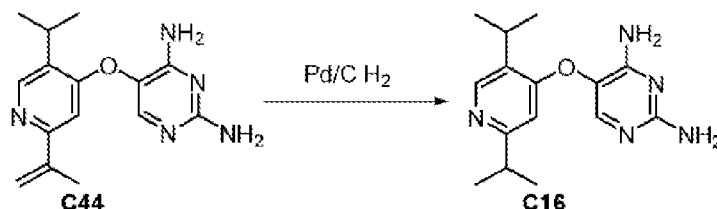


- 20 El compuesto **C43** (4 mg, 0,014 mmol) se disolvió en metanol anhidro (5 ml), seguido de la adición de paladio/carbono al 10 % (4 mg), se realizó la purga con hidrógeno 3 veces, y la reacción se realizó bajo hidrógeno (0,4 Mpa) a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se aisló mediante cromatografía de capa fina (diclorometano:metanol=10:1) para proporcionar el compuesto **C15** (2 mg, sólido blanco, rendimiento: 52,33 %, compuesto 15).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 2,68 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H); MS m/z (ESI): 274,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9: preparación de 5-((2,5-diisopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C16, compuesto 16)

5



El compuesto **C44** (4 mg, 0,014 mmol) se disolvió en metanol anhidro (5 ml), seguido de la adición de paladio/carbono al 10 % (4 mg), se realizó la purga con hidrógeno 3 veces, y la reacción se realizó bajo hidrógeno (0,4 Mpa) a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se separó mediante cromatografía de capa fina (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto **C16** (2 mg, sólido blanco, rendimiento: 49,78 %).

10

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,31 - 3,29 (m, 1H), 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 288,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo 10: preparación de óxido de (4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridin-2-il)diethylfosfano (C18, compuesto 18)



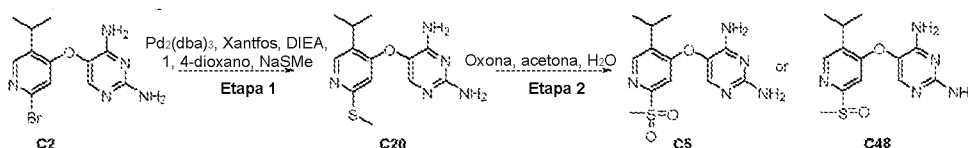
A 25 °C y bajo la protección de nitrógeno, se añadió $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ (10 mg) a una solución mezclada de **C2** (20 mg, 0,062 mmol), óxido de dietilfosfano (65,72 mg, 0,62 mmol), DIEA (80 mg, 0,62 mmol) y DMF (5 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche. La solución de reacción se concentró para dar un aceite negro, que se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para proporcionar **C18** (2,19 mg, sólido blanco, rendimiento: 10,12 %, compuesto 18).

20

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 7,84 (s, 1), 7,46 (d, J =6 Hz, 1H), 3,55 - 3,52 (m, 1H), 2,13 - 2,04 (m, 4H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,08 - 1,02 (m, 6H); MS m/z (ESI): 349,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ejemplo 11: preparación de 5-((5-isopropil-2-(metiltio)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C20, compuesto 20), 5-((5-isopropil-2-(metilsulfonyl)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C5, compuesto 5) y 5-((5-isopropil-2-(metilsulfinil)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C48, compuesto 48)



30

Etapas 1:

A 25 °C y bajo la protección del nitrógeno, se añadió $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg) a una solución mezclada de **C2** (15

mg, 0,046 mmol), tiometóxido de sodio (20 mg, 0,285 mmol), DIEA (20 mg, 0,188 mmol) y Xantfos (15 mg, 0,026 mmol) (disuelto en 1,4-dioxano (10 ml)). La reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche. La reacción se concentró hasta la sequedad para dar un aceite negro, y el residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto **C20** (13 mg, sólido blanco, rendimiento: 97,12 %, compuesto 20).

¹HRMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,38 - 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 1H); MS m/z (ESI): 291,8 [M+H]⁺.

Etapla 2:

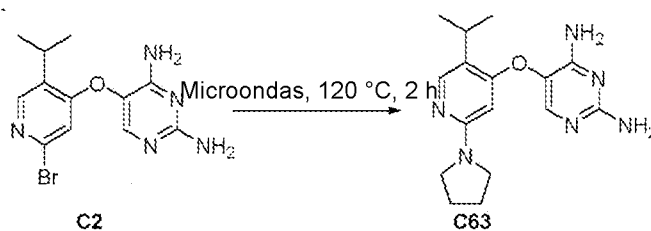
A 0 °C, se añadió Oxona (42,4 mg, 0,069 mmol) a una solución mezclada de **C20** (10 mg, 0,034 mmol) en acetona (4 ml) y agua (1 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con agua y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida hasta la sequedad para dar un residuo amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar el compuesto **C5** (4 mg, sólido blanco, rendimiento: 36,42 %, compuesto 5).

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,62 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,66 (s, 2H), 6,20 (s, 2H), 3,48 - 3,44 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 1,35 - 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 323,8 [M+H]⁺.

El compuesto **C20** (20 mg, 68,6 mmol) se disolvió en acetona (5 ml), se añadió una solución acuosa (1 ml) de oxona (30 mg, 84,4 mmol) a 0 °C y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La reacción se añadió con agua (5 ml), se extrajo con diclorometano (5 ml × 3). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para proporcionar el compuesto **C48** (10 mg, sólido blanco, rendimiento 47,5 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,53 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,56 - 3,52 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 307,9 [M+H]⁺.

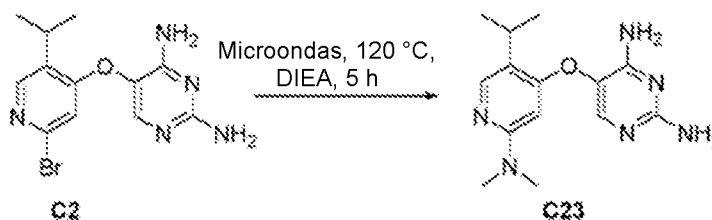
Ejemplo 12: preparación de 5-((5-isopropil-2-(pirrolidin-1-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C63, compuesto 63)



A 25 °C, una solución de **C2** (10 mg, 0,031 mmol) en pirrolidina (1 ml) se agitó a 120 °C (microondas) durante 2 horas. La reacción se concentró hasta la sequedad para dar un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (DCM:MeOH=20:1) para proporcionar **C63** (1,62 mg, sólido amarillo claro, rendimiento: 16,64 %, compuesto 63).

¹HRMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,72 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 4H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 4H), 1,35 - 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 6H); MS m/z (ESI): 314,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: preparación de 5-((2-(dimetilamino)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C23, compuesto 23)

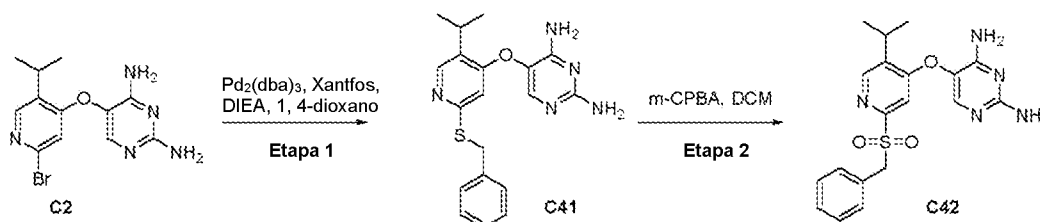


5 A 25 °C, se añadió clorhidrato de dimetilamina (20 mg) a una solución de **C2** (10 mg, 0,031 mmol) en DIEA (1 ml). La reacción se agitó a 120 °C (microondas) durante 5 horas. La solución de reacción se concentró hasta la sequedad para dar un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa para proporcionar el compuesto **C23** (2 mg, sólido amarillo claro, rendimiento: 22,40 %, compuesto 23).

10 ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,947 (s, 1H), 7,686 (s, 1H), 6,390 (s, 1H), 3,330 - 3,233 (m, 1H), 3,218 (s, 6H), 1,340 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS *m/z*: 288,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: preparación de 5-((2-(bencilsulfonil)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C42, compuesto 42) y 5-((2-(benciltio)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C41, compuesto 41)

15



Etapa 1:

A 25 °C y bajo la protección del nitrógeno, se añadió Pd₂(dba)₃ (10 mg) a un sistema mixto de **C2** (25 mg, 0,077 mmol), mercaptano de bencilo (19 mg, 015 mmol), DIEA (24,6 mg, 0,23 mmol), Xantfos (19 mg, 0,033 mmol) y dioxano (10 ml). La solución de reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche. La solución de reacción se concentró hasta la sequedad para dar un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (DCM:MeOH=15:1) para proporcionar el compuesto **C41** (12 mg, sólido blanco, rendimiento: 42,27 %, compuesto 41).

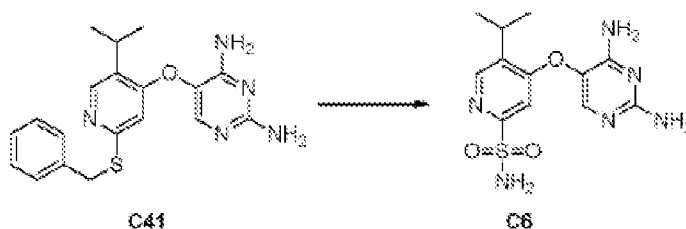
20 ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 5H), 6,44 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,98 - 2,94 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS *m/z* (ESI): 367,8 [M+H]⁺.

Etapa 2:

A 25 °C, se añadió *m*-CPBA (8,3 mg) a una solución de **C41** (8 mg, 0,0217 mmol) en diclorometano (10 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se concentró hasta la sequedad para dar un aceite amarillo, que se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa (DCM:MeOH = 10:1) para proporcionar **C42** (1 mg, sólido blanco, rendimiento: 11,55 %, compuesto 42).

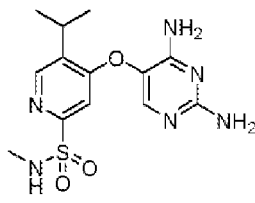
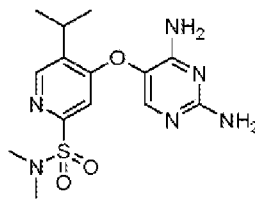
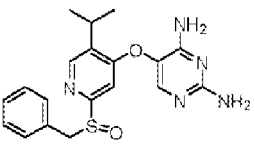
30 ¹HRMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,64 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 3H), 7,14 - 7,13 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,54 - 3,51 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS *m/z* (ESI): 399,8 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: preparación de 4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridina-2-sulfonamida (C6, compuesto 6)



- 5 **C41** (0,1 g, 0,27 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml) y ácido acético (5 ml), y se añadió NCS (3,0 g, 0,027 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en amoníaco acuoso (10 ml), se agitó durante media hora y luego se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró hasta la sequedad para dar un producto bruto, que se purificó por Prep-HPLC para proporcionar **C6** (10 mg, sólido blanco, rendimiento 11,3 %).
- 10 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,53 - 3,50 (m, 1H), 1,42 (d, J = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 324,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 15.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 15	Datos de caracterización
C26 (compuesto 26)		4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropil-N-metilpiridina-2-sulfonamida	El amoníaco acuoso se reemplazó con una solución de metilamina en tetrahydrofurano.	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,52 - 3,48 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,42 (d, J = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 338,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
C27 (compuesto 27)		4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropil-N,N-dimetilpiridina-2-sulfonamida	El amoníaco acuoso se reemplazó con una solución de dimetilamina en tetrahydrofurano.	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 3,54 - 3,51 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 352,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
C47 (compuesto 47)		5-((2-(bencilsulfinil)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	Es un subproducto aislado durante la síntesis del Ejemplo 15.	^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,36 - 7,23 (m, 6H), 7,00 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 1,33 (m, 6H). MS m/z (ESI): 383,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16: preparación de óxido de 4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridin-2-

ii) dimetilfosfano (C17, compuesto 17)



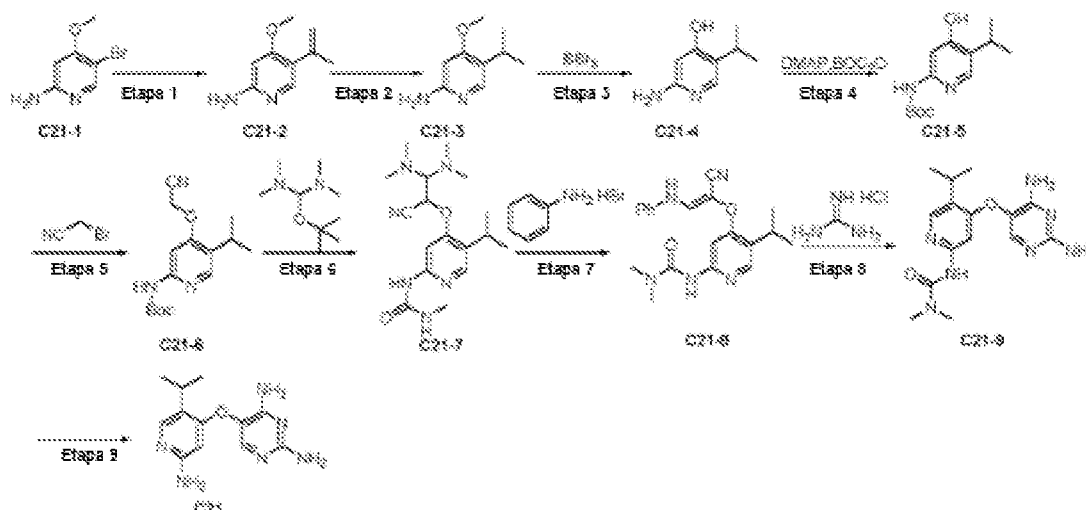
A 25 °C y bajo la protección de nitrógeno, se añadió Pd (dppf)₂Cl₂ (10 mg) a una solución mezclada de **C2** (20 mg, 0,062 mmol), óxido de dimetilfosfano (15 mg, 0,186 mmol), DIEA (24 mg, 0,186 mmol) y DMF (5 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante toda la noche. La solución de reacción se concentró para dar un aceite negro, y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para proporcionar el compuesto **C17** (3 mg, sólido blanco, 15,1 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (s, 2H), 7,25 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 3,45 - 3,38 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,3H 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). MS *m/z* (ESI): 321,8 [M+H]⁺.

El compuesto en la siguiente tabla se preparó de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 16.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 16	Datos de caracterización
C49 (compuesto 49)		óxido de 1-(4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridin-2-il)fosfolano 1	El óxido de dimetilfosfano se reemplazó con óxido de fosfolano 1.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,61 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 3,44 - 3,40 (m, 1H), 2,00 - 1,48 (m, 8H), 1,32 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 347,8 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 17: preparación de 5-((2-amino-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C21, compuesto 21)

**Etapa 1:**

El compuesto **C21-1** (28 g, 0,138 mol) se disolvió en 1,4-dioxano (300 ml), se añadió borato de isopropenilpinacol (46,3 g, 0,275 mol), carbonato de potasio (38,6 g, 0,276 mol), Pd(PPh₃)₄ (3,5 g) y agua (30 ml). La purga con nitrógeno se realizó 3 veces, y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (300 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se añadió sulfato de sodio anhidro (50 g), se secaron durante media hora y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C21-2** (14 g, sólido amarillo, rendimiento 61,9 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,63 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,01 - 4,95 (m, 2H), 3,74 - 3,70 (m, 3H), 1,99 (s, 3H). MS m/z (ESI): 165,0 [M+H]⁺.

Etapa 2:

El compuesto **C21-2** (14 g, 0,085 mol) se disolvió en etanol (200 ml), se añadió paladio/carbono húmedo al 10 % (10 g) y la solución de reacción se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La reacción se filtró, se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1) para proporcionar el compuesto **C21-3** (12 g, sólido blanco, rendimiento 84,5 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,58 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,94 - 2,93 (m, 1H), 1,16 - 1,08 (m, 6H). MS m/z (ESI): 167,0 [M+H]⁺.

Etapa 3:

El compuesto **C21-3** (5 g, 0,030 mol) se disolvió en diclorometano (20 ml), se añadió tribromuro de boro (10 ml), la solución de reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se añadió lentamente por goteo al agua helada, se ajustó a pH 8 con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron para dar un producto bruto, **C21-4**, y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa (4 g, producto bruto, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 89 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,77 - 5,43 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 1,13 - 1,05 (m, 6H). MS m/z (ESI): 153,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

El compuesto **C21-4** (3 g, 0,020 mol) se disolvió en acetonitrilo (30 ml), dicarbonato de di-*tert*-butilo (8,6 g, 0,039 mol), trietilamina (3,9 g, 0,039 mol) y DMAP (2,4 g, 0,019 mol) se añadieron secuencialmente, y la solución de reacción se agitó a 30 °C durante 3 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1) para proporcionar el compuesto **C21-5** (1,4 g, sólido blanco, rendimiento 29 %).

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,48 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,02 (s, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,17 (s, 6H). MS m/z (ESI): 253,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa 5:

El compuesto **C21-5** (1,4 g, 5,56 mmol) se disolvió en DMF (15 ml), se añadieron secuencialmente bromoacetonitrilo (1 g, 8,30 mmol) y carbonato de potasio (1,5 g, 11,10 mmol), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1~1:1) para proporcionar el compuesto **C21-6** (790 mg, sólido amarillo, rendimiento 38 %).

25 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,77 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,06 - 3,02 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,20 - 1,19 (m, 6H). MS m/z (ESI): 291,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6:

El compuesto **C21-6** (300 mg, 1,03 mmol) se disolvió en DMF (5 ml), se añadió *tert*-butoxi bis(dimetilamino)metano (718 mg, 4,12 mmol), y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida, para proporcionar un producto bruto, **C21-7**, y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa (0,4 g, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 99 %). MS m/z (ESI): 318,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 7:

35 El compuesto **C21-7** (400 mg, 1,03 mmol) se disolvió en DMF (5 ml), se añadió bromhidrato de anilina (285 mg, 3,07 mmol), y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se añadió sulfato de sodio anhidro (10 g), se secaron durante media hora y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1~1:1) para proporcionar el compuesto **C21-8**, (230 mg, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 61 %). MS m/z (ESI): 365,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

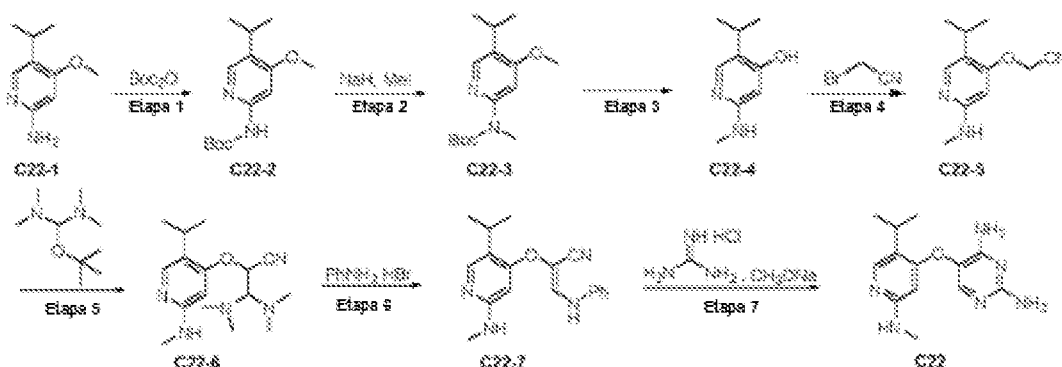
Etapas 8:

El compuesto **C21-8** (120 mg, 0,33 mmol) se disolvió en etanol (5 ml), se añadieron secuencialmente clorhidrato de guanidina (150 mg, 0,99 mmol) y metóxido de sodio (53 mg, 0,99 mmol), y la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, **C21-9**, y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa (180 mg, líquido aceitoso marrón, rendimiento 100 %). MS m/z (ESI): 331,8 [M+H]⁺.

Etapas 9:

El compuesto **C21-9** (90 mg, 0,27 mmol) se disolvió en etanol (5 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (109 mg, 2,7 mmol, 1 ml de H₂O) y la reacción se agitó a 90 °C durante 6 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el producto bruto se aisló mediante cromatografía líquida preparativa para proporcionar el compuesto **C21** (15 mg, sólido blanco, rendimiento 21 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 1,34 - 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 260,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: preparación de 5-((5-isopropil-2-(metilamino)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C22, compuesto 22)**Etapas 1:**

El compuesto **C22-1** (3 g, 0,018 mol) se disolvió en *tert*-butanol (200 ml), se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,73 g, 0,021 mol), y la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=100:1~50:1) para proporcionar el compuesto **C22-2** (2,5 g, sólido blanco, rendimiento 52 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,72 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,07 - 3,05 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 267,0 [M+H]⁺.

Etapas 2:

El compuesto **C22-2** (2,5 g, 0,094 mol) se disolvió en DMF (25 ml), se añadió hidruro de sodio (451 mg, 18,8 mmol) y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Luego se añadió yodometano (2,0 g, 14,1 mmol), y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. Luego, a la reacción se añadió agua purificada (150 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de NaCl (100 ml), se añadieron con sulfato de sodio anhidro (20 g), se secaron durante 30

min, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=30:1~20:1) para proporcionar el compuesto **C22-3** (2,2 g, líquido aceitoso marrón, rendimiento 84 %). MS m/z (ESI): 280,9 [M+H]⁺.

5 **Etapas 3:**

El compuesto **C22-3** (1,2 g, 0,043 mol) se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadió tribromuro de boro (10 ml) y la solución de reacción se agitó a 40 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se añadió lentamente por goteo al agua helada, se ajustó a pH 8 con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron para dar un producto bruto, **C22-4**, y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa (1 g de producto bruto, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 80 %). MS m/z (ESI): 167,0 [M+H]⁺.

Etapas 4:

15 El compuesto **C22-4** (1 g, 6,02 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), se añadieron secuencialmente bromoacetonitrilo (723 mg, 6,02 mmol) y carbonato de sodio (1,92 g, 18,06 mmol), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1~1:1) para proporcionar el compuesto **C22-5** (0,17 g, sólido amarillo, rendimiento 15 %).

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,93 - 2,95 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 206,0 [M+H]⁺.

Etapas 5:

El compuesto **C22-5** (170 mg, 0,83 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadió *tert*-butoxi bis(dimetilamino)metano (577 mg, 3,32 mmol), y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, **C22-6**, y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa (0,2 g, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 79 %). MS m/z (ESI): 260,9 [M-45+H]⁺.

Etapas 6:

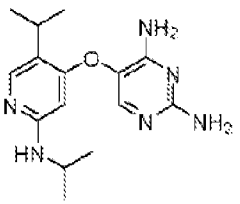
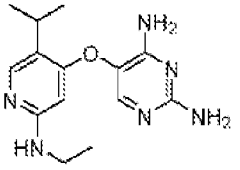
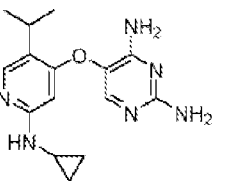
35 El compuesto **C22-6** (100 mg, 0,33 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadió bromhidrato de anilina (54 mg, 0,39 mmol) y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se añadió sulfato de sodio anhidro (10 g), se secaron durante media hora y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, **C22-7**, y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa (70 mg, líquido aceitoso marrón, rendimiento 70 %). MS m/z (ESI): 308,9 [M+H]⁺.

Etapla 7:

El compuesto **C22-7** (70 mg, 0,23 mmol) se disolvió en etanol (15 ml), clorhidrato de guanidina (65 mg, 0,68 mmol) y metóxido de sodio (37 mg, 0,68 mmol) se añadieron secuencialmente, y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el producto bruto se aisló mediante cromatografía líquida preparativa para proporcionar el compuesto **C22** (12 mg, sólido amarillo claro, rendimiento 19 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 274,9 [M+H]⁺.

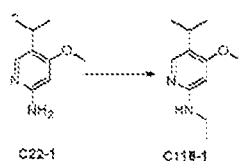
Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 18.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 18	Datos de caracterización
C120 (compuesto 120)		5-((5-isopropil-2-(isopropilamino)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El yodometano en la Etapa 2 se reemplazó con yodo isopropílico.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,88 - 3,84 (m, 1H), 3,33 - 3,32 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 302,9 [M+H] ⁺ .
C118 (compuesto 118)		5-((2-(etilamino)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	C118-1 se preparó a partir de C22-1 ⁱ , y la preparación comenzó a partir de la Etapa 3 del Ejemplo 18.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,74 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 3,26 - 3,17 (m, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,17 - 1,14 (m, 3H). MS m/z (ESI): 288,8 [M+H] ⁺ .
C119 (compuesto 119)		5-((2-(ciclopropilamino)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	La etapa 2 del Ejemplo 18 se reemplazó con la preparación de C119-1 ⁱⁱⁱ .	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 2,23 - 2,19 (m, 1H), 1,34 - 1,31 (m, 6H), 1,02 - 0,94 (m, 2H), 0,64 - 0,62 (m, 1H), 0,38 - 0,37 (m, 1H). MS m/z (ESI): 301,0 [M+H] ⁺ .

C61 (compuesto 61)		5-((2-(etil(metil)amino)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	La preparación comenzó a partir de la Etapa 3 del Ejemplo 18, y C22-3 en la Etapa 3 se reemplazó por C61-1 ⁱⁱ .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,88 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 3,42 - 3,40 (m, 2H), 3,17 - 3,16 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,23 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H), 0,98 - 0,95 (m, 3H). MS <i>m/z</i> (ESI): 303,0 [M+H] ⁺ .
-----------------------	--	---	--	--

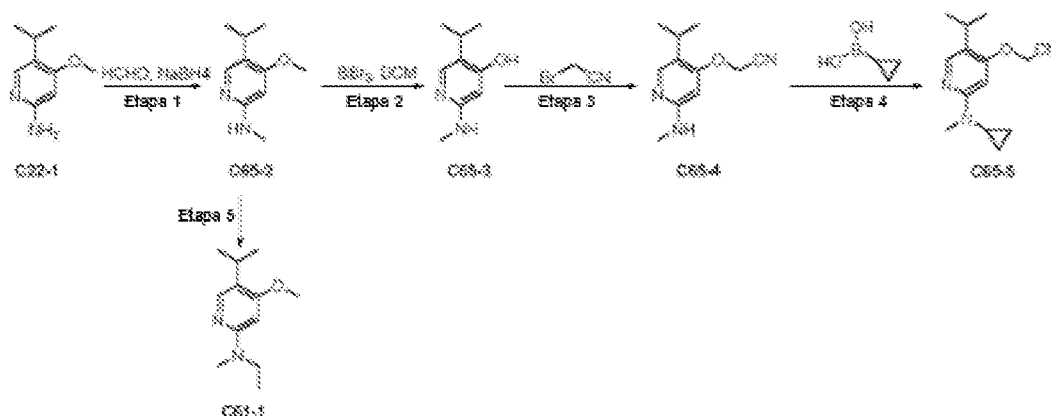
(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 18	Datos de caracterización
C65 (compuesto 65)		5-((2-(ciclopropil(metil)amino)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	La preparación comenzó a partir de la Etapa 3 del Ejemplo 18, y C22-3 en la Etapa 3 se reemplazó por C65-5 ⁱⁱ .	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,35 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 6H), 1,09 - 1,04 (m, 2H), 0,84 - 0,80 (m, 2H). MS <i>m/z</i> (ESI): 315,1 [M+H] ⁺ .
C152 (compuesto 152)		5-((5-isopropil-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	La preparación comenzó a partir de la Etapa 3 del Ejemplo 18, y C22-3 en la Etapa 3 se reemplazó por C152-3 ^{iv} .	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,81 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,91 (t, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,99 (s, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 1H), 1,24 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): <u>343,0</u> [M+H] ⁺
i preparación del Ejemplo intermedio C118-1:				



El compuesto **C22-1** (10 g, 0,060 mol) se disolvió en etanol (30 ml), se añadió acetaldehído (2,7 g, 0,06 mol), luego se añadió lentamente borohidruro de sodio (6,9 g, 0,18 mol), y la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (120 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se añadió sulfato de sodio anhidro (10 g), se secaron durante media hora y se filtraron. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C118-1** (8,5 g, sólido amarillo, rendimiento 52 %). MS m/z (ESI): 195,0 [M+H]⁺.

ii preparación del Ejemplo intermedio C65-5 y C61-1:



Etapa 1:

A una solución de **C22-1** (10 g, 0,06 mol) en diclorometano (200 ml), se añadió una solución acuosa de formaldehído (10 ml, 0,12 mol) y sulfato de magnesio anhidro (30 g) así como también varias gotas de ácido acético, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La solución de reacción se añadió con borohidruro de sodio (12 g, 0,31 mol), y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se completó. La reacción se filtró, la torta de filtro se lavó con diclorometano (100 ml), y el filtrado se lavó secuencialmente con agua (200 ml) y salmuera saturada (200 ml × 2). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:3) para proporcionar **C65-2** (2,1 g, aceite amarillo claro, rendimiento 19,4 %).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,92 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 181,2 [M+H]⁺.

Etapa 2:

C65-2 (1,9 g, 11 mmol) se disolvió en diclorometano (40 ml), se añadió tribromuro de boro (10 g, 40 mmol) por goteo a temperatura ambiente, después de la adición por goteo, la reacción se colocó en un baño de aceite a 50 °C y se dejó continuar durante 18 h. Después de que se completó la reacción, el sistema de

reacción se inactivó mediante la adición de metanol (50 ml) bajo enfriamiento por baño de hielo, y se concentró a presión reducida. El residuo se ajustó a pH 6~7 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con tetrahidrofurano (50 ml × 8), la fase orgánica combinada se secó con

5 **3** (1,2 g, sólido amarillo claro, rendimiento 68,5 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,90 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,70 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). MS *m/z* (ESI): 167,1 [M+H]⁺.

Etapa 3:

10 **C65-3** (1,14 g, 6,86 mmol) se disolvió en DMF anhidro (10 ml), se añadieron secuencialmente óxido de plata (3,2 g, 13,7 mmol) y 2-bromoacetnitrilo (905 mg, 7,55 mmol) a la solución, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción se filtró, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (30 ml), luego se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (20 ml × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:4), para proporcionar **C65-4**

15 (837 mg, sólido amarillo, rendimiento 59,4 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,75 (m, 1H), 3,08 - 3,02 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). MS *m/z* (ESI): 206,2 [M+H]⁺.

Etapa 4:

20 **C65-4** (720 mg, 3,5 mmol), ácido ciclopropilborónico (903 mg, 10,5 mmol), acetato cúprico anhidro (636 mg, 3,5 mmol) y DMAP (640 mg, 5,25 mmol) se añadieron a acetnitrilo (35 ml), y la reacción se colocó en un baño de aceite a 50 °C y se dejó continuar durante 18 h. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de éter:acetato de etilo= 4:1), para proporcionar **C65-5** (410 mg, aceite incoloro, rendimiento 47,6 %).

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,54 - 2,49 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 7,0 Hz, 6H), 0,94 - 0,89 (m, 2H), 0,73 - 0,69 (m, 2H). MS *m/z* (ESI): 246,2 [M+H]⁺.

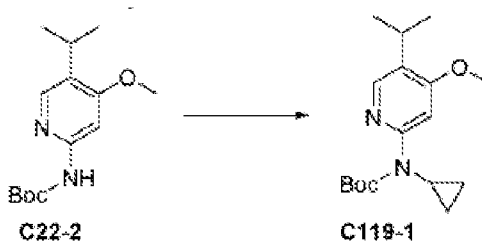
Etapa 5:

El compuesto **C65-2** (800 mg, 4,4 mmol) se disolvió en DMF (5 ml), se añadió NaH (320 mg, 13,2 mmol) a 0 °C y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego, se añadió yodoetano (687 mg, 4,4 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción

30 de los materiales de partida fue completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (40 ml), se añadió sulfato de sodio anhidro (10 g), se secaron durante media hora y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1~5:1) para proporcionar el

35 compuesto **C61-1** (360 mg, aceite, rendimiento 39,0 %). MS *m/z* (ESI): 208,7 [M+H]⁺.

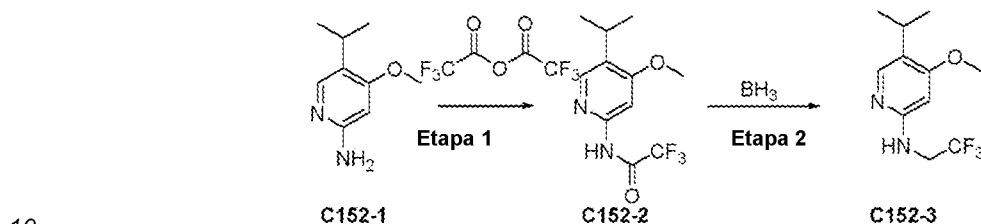
iii preparación del Ejemplo intermedio C119-1:



El compuesto **C22-2** (2,2 g, 0,010 mol) se disolvió en acetonitrilo (30 ml), ácido ciclopropilborónico (1,72 g,

0,020 mol), DMAP (1,8 g, 0,015 mol), tamices moleculares (2,7 g) y acetato cúprico (1,8 g, 0,010 mol) se añadieron secuencialmente, y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 48 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto
 5 bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C119-1** (1,2 g, sólido amarillo, rendimiento 48 %). MS m/z (ESI): 306,8 [M+H]⁺.

iv preparación del Ejemplo intermedio C152-3:



Etapa 1:

El compuesto **C152-1** (5 g, 0,030 mol) se disolvió en diclorometano (30 ml), se añadieron trietilamina (4,0 g, 0,040 mol) y anhídrido trifluoroacético (7,6 g, 0,036 mol), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se inactivó con agua (20 ml), y luego se extrajo con
 15 diclorometano (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó, se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1), para proporcionar el compuesto **C152-2** (2,4 g, sólido blanco, rendimiento 30,5 %).

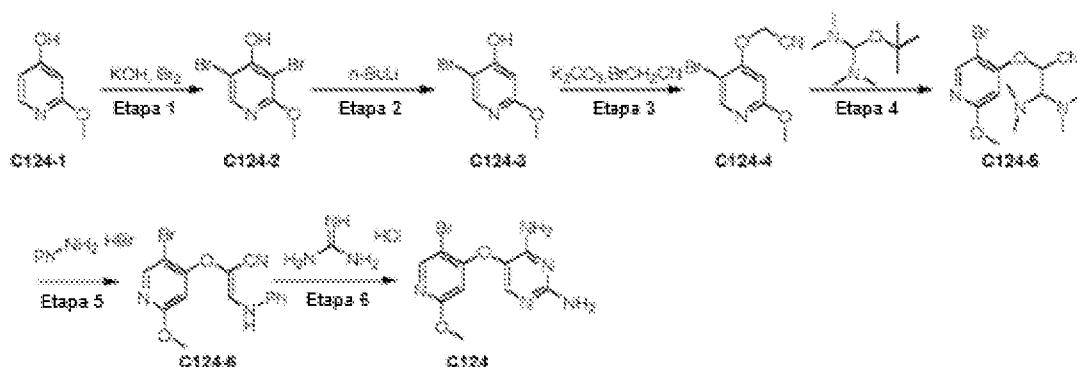
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 262,9 [M+H]⁺.

20

Etapa 2:

El compuesto **C152-2** (2,4 g, 9,16 mmol) se disolvió en THF (30 ml), se añadió una solución de borano (27 ml, 27 mmol) y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml), luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). La fase orgánica se
 25 lavó con agua (15 ml), se secó con sulfato de sodio y luego se concentró para dar un producto bruto, **C152-3** (1,3 g, sólido marrón, rendimiento 57,2 %). MS m/z (ESI): 248,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: preparación de 5-((5-bromo-2-metoxipiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (**C124**, compuesto 124)



Etapla 1:

C124-1 (1,2 g, 9,6 mmol) se disolvió en ácido acético (50 ml), y luego se añadió por goteo una solución acuosa (10 ml) de KOH (2,15 g, 38,4 mmol) y bromo (3,07 g, 19,2 mmol). La reacción se realizó a 0 °C durante 0,5 horas, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Precipitó una gran cantidad de sólido blanco, la reacción se filtró, y la torta de filtro se enjuagó con éter de petróleo (10 ml). La torta de filtro se recolectó y se secó para proporcionar el compuesto **C124-2** (2,34 g, sólido blanco, rendimiento 86 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (s, 1H), 3,88 (s, 3H). MS m/z (ESI): 283,7 [M+H]⁺.

Etapla 2:

C124-2 (2,34 g, 8,26 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), y luego se añadió por goteo una solución de litio n-butilo (7,5 ml, 18,2 mmol) bajo la protección de nitrógeno a -78 °C, y la reacción se realizó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml), se ajustó a pH 7 con una solución de ácido clorhídrico 1N, y luego se extrajo con acetato de etilo (40 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (20 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (5 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto **C124-3** (1,2 g, sólido blanco, rendimiento 71,2 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,53 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 3,78 (s, 3H). MS m/z (ESI): 203,8 [M+H]⁺.

Etapla 3:

C124-3 (204 mg, 1 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), seguido de la adición de carbonato de potasio (276 mg, 2 mmol) y bromoacetnitrilo (240 mg, 2 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (5 ml), y luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 2). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró, y el producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=4:1) para proporcionar el compuesto **C124-4** (100 mg, sólido blanco, rendimiento 43,3 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,85 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). MS m/z (ESI): 242,7 [M+H]⁺.

Etapla 4:

C124-4 (100 mg, 0,433 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), y se añadió *tert*-butoxi bis(dimetilamino)metano (226 mg, 1,3 mmol) a la solución de reacción. La reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de que LC-MS indicó que la reacción estaba completa, la reacción se inactivó mediante la adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo (15 ml × 2). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar un producto bruto, compuesto **C124-5** (110 mg, crudo). MS m/z (ESI): 297,8 [M-45+H]⁺.

Etapla 5:

C124-5 (242 mg, 0,705 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), y se añadió bromhidrato de anilina (24 mg, 0,14 mmol) a la solución de reacción. La reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo (25 ml × 3). La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto **C124-6** (110 mg, sólido marrón, rendimiento 42,5 %). MS m/z (ESI): 345,8 [M+H]⁺.

Etapla 6:

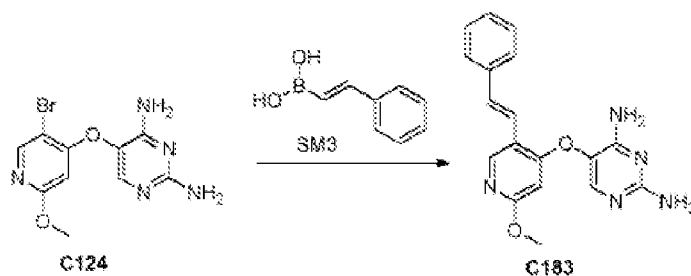
C124-6 (110 mg, 0,3 mmol) se disolvió en etanol (5 ml), y se añadieron clorhidrato de guanidina (56 mg, 0,6 mmol) y metóxido de sodio (32 mg, 0,6 mmol) a la solución de reacción. La reacción se agitó a 90 °C durante toda la noche. Después de que LC-MS indicó que la reacción estaba completa, la reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante el método Prep-HPLC para proporcionar **C124** (10 mg, sólido amarillo, rendimiento 10 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,88 (s, 3H). MS m/z (ESI): 311,8 [M+H]⁺.

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 19.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 19	Datos de caracterización
C30 (compuesto 30)		5-((2,5-dimetoxipiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	La preparación comenzó a partir de la Etapa 3 del Ejemplo 19, y C124-3 en la Etapa 3 se reemplazó por 2,5-dimetoxipiridin-4-ol.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,77 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (s, 3H). MS m/z (ESI): 264,0 [M+H] ⁺ .
C31 (compuesto 31)		5-((2-metoxi-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	La preparación comenzó a partir de la Etapa 3 del Ejemplo 19, y C124-3 en la Etapa 3 se reemplazó por 2-metoxipiridin-4-ol.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). MS m/z (ESI): 234,1 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 20: preparación de (E)-5-((2-metoxi-5-estirilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C183, compuesto 183)



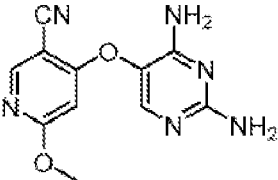
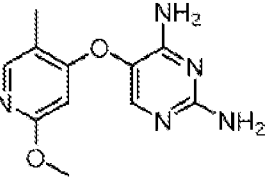
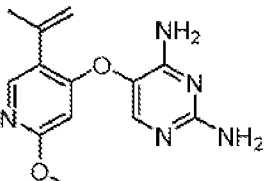
C124 (32 mg, 0,1 mmol), ácido (E)-estirilborónico (SM3, 29,6 mg, 0,2 mmol), carbonato de potasio (41,4 mg, 0,3 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (20 mg) se añadieron a un matraz de cuello único de 50 ml, seguido de la adición del solvente, 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Bajo la protección del nitrógeno, la solución de reacción se

calentó hasta 100 °C y la reacción se realizó durante 18 h. El análisis de LC-MS confirmó que se obtuvo el producto objetivo. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto aceitoso, que se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto

5 C183 (6 mg, sólido blanco, rendimiento 17,9 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35 - 7,38 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,05 (s, 1H), 3,90 (s, 3H). MS *m/z* (ESI): 335,8 [M+H]⁺.

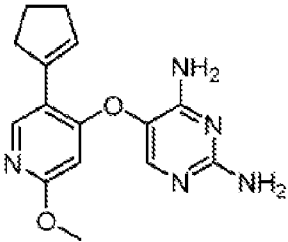
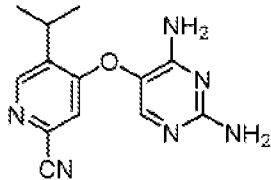
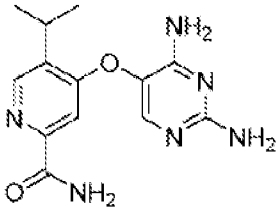
Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 20.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 20	Datos de caracterización
C177 (compuesto 177)		4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-6-metoxinicotinonitrilo	El carbonato de potasio y SM3 se reemplazaron con polvo de zinc y cianuro de zinc; se reemplazó 1,4-dioxano con DMF.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 3,96 (s, 3H). MS <i>m/z</i> (ESI): 259,0 [M+H] ⁺ .
C176 (compuesto 176)		5-((2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	SM3 se reemplazó con ácido metilborónico.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,87 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,27 (s, 3H). MS <i>m/z</i> (ESI): 247,9 [M+H] ⁺ .
C164 (compuesto 164)		5-((2-metoxi-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	SM3 se reemplazó con ácido isopropenilborico.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,22 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,20 (s, 3H). MS <i>m/z</i> (ESI): 273,9 [M+H] ⁺ .

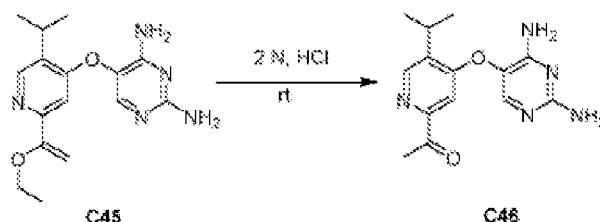
(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 20	Datos de caracterización
C162 (compuesto 162)		5-((2-metoxi-5-vinilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	SM3 se reemplazó con 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,85 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H). MS m/z (ESI): 259,9 [M+H] ⁺ .
C163 (compuesto 163)		5-((2-metoxi-5-fenilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	SM3 se reemplazó con ácido fenilborónico.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,64 - 7,44 (m, 5H), 7,39 - 7,36 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,91 (s, 3H). MS m/z (ESI): 309,9 [M+H] ⁺ .
C138 (compuesto 138)		(E)-5-((5-isopropil-2-etilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	C124 se reemplazó por C2.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 7,65 - 7,55 (m, 4H), 7,36 - 7,28 (m, 4H), 6,67 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 3,34 - 3,36 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 347,9 [M+H] ⁺ .
C33 (compuesto 33)		5-((5-ciclopropil-2-metoxipiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	SM3 se reemplazó con ácido ciclopropilborónico.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,11 - 2,08 (m, 1H), 0,95 - 0,74 (m, 4H). MS m/z (ESI): 273,9 [M+H] ⁺ .

(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 20	Datos de caracterización
C205 (compuesto 205)		5-((5-(ciclopent-1-en-1-il)-2-metoxipiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	SM3 se reemplazó con borato de ciclopentenilpinacol; el catalizador y el ligando se reemplazaron con tri- <i>terc</i> -butilfosfano y Pd ₂ (dba) ₃ ; el carbonato de potasio se reemplazó con carbonato de cesio; el solvente fue solo dioxano, no se añadió agua.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 6,38 - 6,35 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,74 - 2,67 (m, 4H), 1,93 - 1,89 (m, 2H). MS m/z (ESI): 299,9 [M+H] ⁺ .
C54 (compuesto 54)		4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropil-2-cianopiridina	El carbonato de potasio y SM3 se reemplazaron con polvo de zinc y cianuro de zinc; se reemplazó 1,4-dioxano con DMF; C124 se reemplazó con C2.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,52 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,52 - 3,49 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 270,9 [M+H] ⁺ .
C129 (compuesto 129)		4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpicolinamida	Es un subproducto aislado durante la síntesis de C54.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i>) δ 8,43 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,15 (s, 2H), 3,43 - 3,41 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 288,9 [M+H] ⁺ .

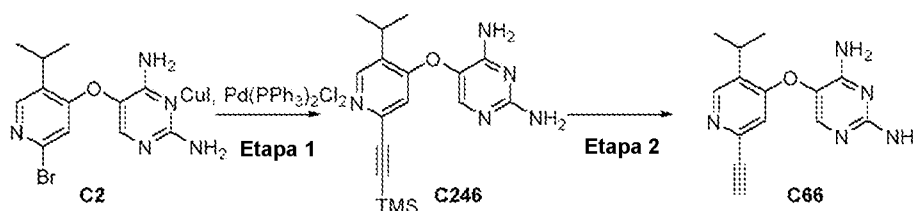
Ejemplo 21: preparación de 1-(4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridin-2-il)etanona (C46, compuesto 46)



- 5 C45 (20 mg, 0,06 mmol) se disolvió en HCl 2M (10 ml), y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de que se completó la reacción, la solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por prep-HPLC para proporcionar el compuesto C46 (5 mg, rendimiento 27,47 %).

1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,60 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,48 - 3,45 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 287,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 22: preparación de 5-((5-isopropil-2-((trimetilsilil)etnil)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C246, compuesto 246) y 5-((2-etnil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C66, compuesto 66)



Etapas 1:

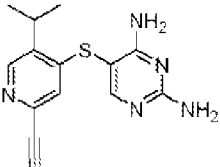
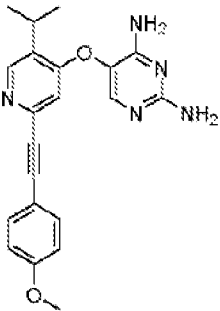
- El compuesto **C2** (3 g, 9,29 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (40 ml), trimetilsilacetileno (9 g, 92,9 mmol), DIEA (12 g, 92,9 mmol), CuI (0,6 g) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,6 g) se añadieron secuencialmente, y la purga con nitrógeno se realizó 3 veces. Bajo la protección del nitrógeno, la reacción se realizó a 50 °C durante 2 horas.
- La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, la torta de filtro se lavó con 1,4-dioxano (10 ml), el filtrado se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano, seguido de la adición de agua purificada (100 ml) y extracción con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se añadieron con sulfato de sodio anhidro (20 g), se secaron durante 30 min, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C246** (2 g, rendimiento 63,1 %). MS m/z (ESI): 341,9 [M+H]⁺.

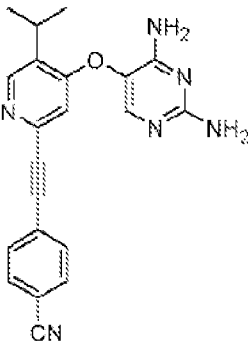
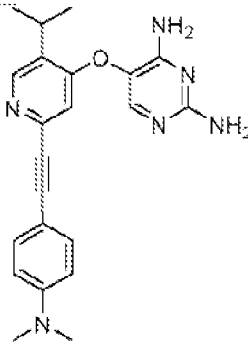
Etapla 2:

El compuesto **C246** (2 g, 5,87 mmol) se disolvió en THF (20 ml), y se añadió TBAF (1,53 g, 5,87 mmol). La reacción se realizó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se evaporó de manera giratoria hasta la sequedad para dar un residuo aceitoso. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=1:3) para proporcionar el compuesto **C66** (0,7 g, sólido amarillo, rendimiento 44,6 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). MS *m/z* (ESI): 269,8 [M+H]⁺.

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 22.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 22	Datos de caracterización
C88 (compuesto 88)		5-((2-etinil-5-isopropilpiridin-4-il)tio)pirimidina-2,4-diamina	C2 en la Etapa 1 se reemplazó por C85.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 1,39 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 285,8 [M+H] ⁺ .
C136 (compuesto 136)		5-((5-isopropil-2-((4-metoxifenil)etinil)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El trimetilsililacetileno en la Etapa 1 se reemplazó con 4-metoxifenilacetileno.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,50 - 8,46 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 375,9 [M+H] ⁺ .

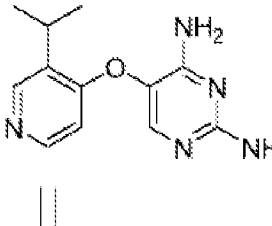
C137 (compuest o 137)		4-((4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridin-2-il)etinil)benzonitrilo	El trimetilsililacetileno en la Etapa 1 se reemplazó con 4-etinilbenzonitrilo.	¹H RMN (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,51 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,68 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 3,38 (m, 1H), 1,32 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 370,9 [M+H]⁺.
C148 (compuest o 148)		5-((2-((4-(dimetilamino)fenil)etinil)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El trimetilsililacetileno en la Etapa 1 se reemplazó con 4-dimetilaminofenilacetileno.	¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,02 (s, 6H), 1,39 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 388,9 [M+H]⁺.

(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 22	Datos de caracterización
C155 (compuesto 155)		2-(4-((2,4-diaminopirimidin-5-iloxy)-5-isopropilpiridin-2-ilo)-1-(4-(dimetilamino)fenil)etanona	Es un subproducto resultante de la elaboración de C148.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,96 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,32 (m, 1H), 2,95 (s, 6H), 1,27 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 406,7 [M+H] ⁺ .
C170 (compuesto 170)		5-((2-metoxi-5-((trimetilsilil)etnil)piridin-4-iloxy)pirimidina-2,4-diamina	C2 en la Etapa 1 se reemplazó con C124.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,24 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,73 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 0,25 (s, 9H). MS <i>m/z</i> (ESI): 330,0 [M+H] ⁺ .
C126 (compuesto 126)		4-(4-((2,4-diaminopirimidin-5-iloxy)-5-isopropilpiridin-2-ilo)-2-metilbut-3-in-2-ol	El trimetilsililacetileno en la Etapa 1 se reemplazó con 2-metilbut-3-in-2-ol; el 1,4-dioxano se reemplazó con acetonitrilo; DIEA se reemplazó con trietilamina.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,37 (s, 1H), 6,54 - 6,48 (m, 3H), 6,09 (s, 2H), 5,54 (s, 1H), 3,39 - 3,33 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,30 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 327,9 [M+H] ⁺ .
C171 (compuesto 171)		5-((5-etnil-2-metoxipiridin-4-iloxy)pirimidina-2,4-diamina	La preparación comenzó a partir de la Etapa 2, C246 en la Etapa 2 se reemplazó por C170.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,47 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,68 (s, 1H). MS <i>m/z</i> (ESI): 257,9 [M+H] ⁺ .

(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 22	Datos de caracterización
C143 (compuesto 143)		3-(4-((2,4-diaminopirimidin-5-iloxy)-5-isopropilpiridin-2-il)prop-2-in-1-ol	El trimetilsililacetileno en la Etapa 1 se reemplazó con prop-2-in-1-ol.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,36 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,05 (s, 2H), 5,35 - 5,32 (m, 1H), 4,26 - 4,25 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 299,9 [M+H] ⁺ .
C142 (compuesto 142)		5-((2-(ciclopropiletil)-5-isopropilpiridin-4-iloxy)pirimidina-2,4-diamina	El trimetilsililacetileno en la Etapa 1 se reemplazó con ciclopropilacetileno.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,46 - 8,37 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 3,33 - 3,29 (m, 1H), 1,55 - 1,52 (m, 1H), 1,27 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H), 0,91 - 0,89 (m, 2H), 0,76 - 0,74 (m, 2H). MS <i>m/z</i> (ESI): 310,1 [M+H] ⁺ .
C215 (compuesto 215)		5-((2-etinil-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-iloxy)pirimidina-2,4-diamina	C2 en la Etapa 1 se reemplazó con C215-1.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,48 (bs, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 (bs, 2H), 7,67 (s, 1H), 5,35 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 4,38 (s, 1H), 2,15 (s, 3H). MS <i>m/z</i> (ESI): 267,8 [M+H] ⁺ .

C134 (compuest o 134)		5-((5-isopropil-2-(prop-1-in-1-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El trimetilsililacetileno en la Etapa 1 se reemplazó con propino.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,17 (s, 2H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 283,8 [M+H] ⁺ .
-----------------------------	---	---	---	--

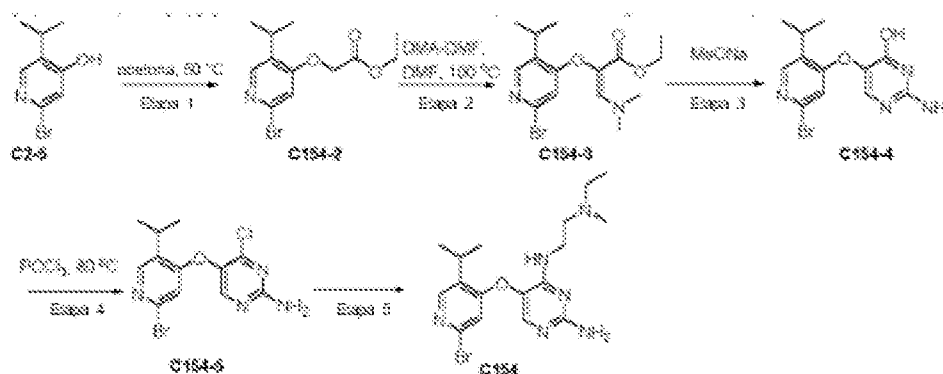
(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 22	Datos de caracterización
C135 (compuesto 135)		5-((5-isopropil-2-(feniletinil)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El trimetilsililacetileno en la Etapa 1 se reemplazó con fenilacetileno.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,46 (s, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,65 - 7,55 (m, 4H), 7,73 - 7,42 (m, 3H) 7,25 (s, 1H), 3,42 - 3,26 (m, 1H), 1,31 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 346,2 [M+H] ⁺ .
C228 (compuesto 228)		2-((4-amino-5-((2-etinil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)propano-1,3-diol	C2 en la Etapa 1 se reemplazó con C111.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,74 - 3,73 (m, 1H), 3,70 (d, 4H), 3,50 - 3,49 (m, 1H), 3,47 - 3,46 (m, 1H), 1,40 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 343,8 [M+H] ⁺ .
C231 (compuesto 231)		5-((2-etinil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ² -metilpirimidina-2,4-diamina	C2 en la Etapa 1 se reemplazó con C237.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,45 - 3,40 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 283,9 [M+H] ⁺ .
C230 (compuesto 230)		2-((4-amino-5-((2-etinil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)etanol	C2 en la Etapa 1 se reemplazó con C236.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,74 - 3,72 (m, 3H), 3,49 - 3,47 (m, 3H), 1,39 (m, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 313,9 [M+H] ⁺ .

(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 22	Datos de caracterización
C229 (compuesto 229)		3-((4-amino-5-((2-etil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)propano-1,2-diol	C2 en la Etapa 1 se reemplazó con C235.	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,81 - 3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 3,39 - 3,34 (m, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 343,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
C233 (compuesto 233)		5-((2-etil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N^2-isopropilpirimidina-2,4-diamina	C2 en la Etapa 1 se reemplazó con C239.	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,09 - 4,06 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 1,41 - 1,38 (m, 6H), 1,24 - 1,21 (m, 6H). MS m/z (ESI): 311,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 23: preparación de 5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N^4-(2-etil(metil)amino)etil)pirimidina-2,4-diamina (C154, compuesto 154)



5

Etapas 1:

El compuesto **C2-5** (5 g, 0,023 mol) se disolvió en acetona (200 ml), se añadieron secuencialmente bromoacetato de etilo (5,8 g, 0,035 mol) y carbonato de potasio (6,4 g, 0,046 mol), y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo

10

(100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y concentraron, para proporcionar un producto bruto, compuesto **C154-2**, que se usó directamente en la siguiente etapa (5 g de producto bruto, líquido aceitoso marrón, rendimiento 74 %). MS m/z (ESI): 288,0 [M+H]⁺.

5 **Etapla 2:**

El compuesto **C154-2** (4,5 g, 0,015 mol) se disolvió en DMF (30 ml), se añadió DMF-DMA (5,6 g, 0,047 mol) y la solución de reacción se agitó a 130 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C154-3** (2 g, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 40 %). MS m/z (ESI): 342,8 [M+H]⁺.

Etapla 3:

15 El compuesto **C154-3** (2 g, 0,0056 mol) se disolvió en etanol (20 ml), se añadieron secuencialmente clorhidrato de guanidina (3,2 g, 0,034 mol) y metóxido de sodio (1,82 g, 0,034 mol), y la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, se añadió agua purificada (50 ml), luego se ajustó a un valor de pH de 7 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto bruto, que se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C154-4** (0,7 g, sólido amarillo claro, rendimiento 38 %).

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 324,8 [M+H]⁺.

Etapla 4:

El compuesto **C154-4** (200 mg, 0,617 mmol) se disolvió en oxiclورو de fósforo (1 ml), se calentó a 80 °C y se agitó durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (30 ml), luego se ajustó a un valor de pH de 7-8 con bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se añadieron con sulfato de sodio anhidro, se secaron durante media hora y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1~1:1) para proporcionar el compuesto **C154-5** (90 mg, sólido amarillo claro, rendimiento 42 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 342,7 [M+H]⁺.

Etapla 5:

40 El compuesto **C154-5** (10 mg, 0,029 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2 ml), se añadió N-metil-N-etiletilendiamina (12,4 mg, 0,18 mmol), y la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía de capa fina preparativa de gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto **C154** (3 mg, sólido blanco, rendimiento 31 %).

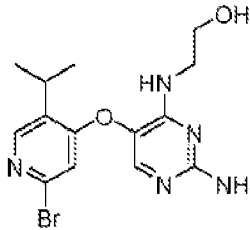
ES 2 980 935 T3

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,14 (s, 3H). MS m/z (ESI): 410,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 23.

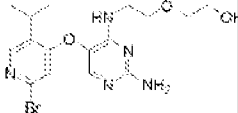
5

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 23	Datos de caracterización
C71 (compuesto 71)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -(2-(dimetilamino)etil)pirimidina-2,4-diamina	N-metil-N-etiletilendiamina en la etapa 5 se reemplazó con N,N-dimetiletilendiamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,74 - 3,71 (m, 2H), 3,37 - 3,34 (m, 1H), 3,12 (s, 2H), 2,78 (s, 6H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 394,9 [M+H] ⁺ .
C153 (compuesto 153)		2-((2-amino-5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)amino)propano-1,3-diol	N-metil-N-etiletilendiamina en la etapa 5 se reemplazó con serinol.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 4H), 3,31 (s, 1H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 397,8 [M+H] ⁺ .
C172 (compuesto 172)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -metilpirimidina-2,4-diamina	N-metil-N-etiletilendiamina en la etapa 5 se reemplazó con metilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 337,8 [M+H] ⁺ .
C173 (compuesto 173)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -etilpirimidina-2,4-diamina	N-metil-N-etiletilendiamina en la etapa 5 se reemplazó con etilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,50 - 3,45 (m, 3H), 1,37 (m, J = 6,8 Hz, 6H), 1,19 - 1,12 (m, 3H). MS m/z (ESI): 351,8 [M+H] ⁺ .
C174 (compuesto 174)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -isopropilpirimidina-2,4-diamina	N-metil-N-etiletilendiamina en la etapa 5 se reemplazó con isopropilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,33 - 4,30 (m, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 365,8

				[M+H] ⁺ .
C175 (compuesto 175)	 2-((2-amino-5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)amino)etanol		N-metil-N-etiletilendiamina en la etapa 5 se reemplazó con etanolamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 3,67 - 3,69 (m, 2H), 3,57 - 3,54 (m, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 367,8 [M+H] ⁺ .

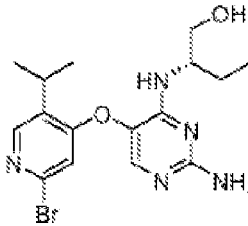
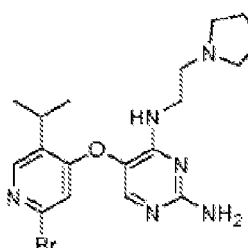
(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 23	Datos de caracterización
C179 (compuesto 179)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -ciclopropilpirimidina-2,4-diamina	N-metil-N-etiletilendiamina en la Etapa 5 se reemplazó con ciclopropilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,42 - 3,39 (m, 1H), 2,82 - 2,80 (m, 1H), 1,37 - 1,31 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 0,79 - 0,76 (m, 2H), 0,55 (s, 2H). MS m/z (ESI): 363,7 [M+H] ⁺ .
C180 (compuesto 180)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -ciclohexilpirimidina-2,4-diamina	N-metil-N-etiletilendiamina en la Etapa 5 se reemplazó con ciclohexilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 1,92 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,67 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,38 - 1,36 (m, 10H). MS m/z (ESI): 407,8 [M+H] ⁺ .
C181 (compuesto 181)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -isobutilpirimidina-2,4-diamina	N-metil-N-etiletilendiamina en la Etapa 5 se reemplazó con isobutilamina	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,44 - 3,39 (m, 1H), 3,24 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,96 - 1,93 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 381,8 [M+H] ⁺ .
C182 (compuesto 182)		(R)-5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -(1-ciclopropiletil)pirimidina-2,4-diamina	La N-metil-N-etiletilendiamina en la Etapa 5 se reemplazó con (R)-1-ciclopropiletilamina.	¹ H RMN (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,42 - 3,40 (m, 1H), 1,36 (d, J = 4,5 Hz, 6H), 1,29 (s, 3H), 0,92 - 0,90 (m, 1H), 0,49 - 0,43 (m, 2H), 0,32 - 0,21 (m,

				2H). MS m/z (ESI): 393,9 [M+H] ⁺ .
C201 (compuesto 201)		2-(2-((2-amino-5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)amino)etoxi)etanol	N-metil-N-etiletilendiamina en la Etapa 5 se reemplazó con etanol 2-(2-aminoetoxi).	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,63 - 3,61 (m, 6H), 3,55 - 3,54 (m, 2H), 3,44- 3,42 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 411,7 [M+H] ⁺ .

(continuación)

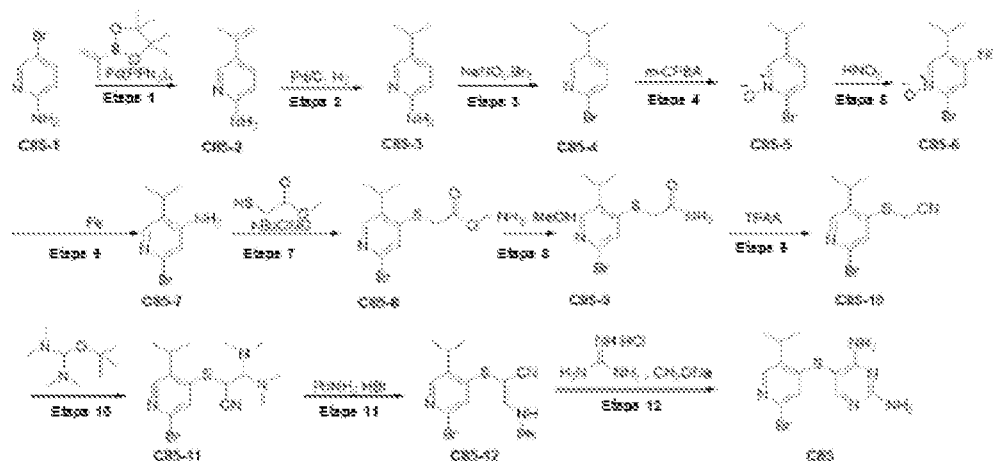
Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 23	Datos de caracterización
C202 (compuesto 202)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -(2-(metilamino)etil)pirimidina-2,4-diamina	N-metil-N-etiletilendiamina en la Etapa 5 se reemplazó con N-metiletilendiamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,89 - 3,86 (m, 2H), 3,37 - 3,35 (m, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 380,8 [M+H] ⁺ .
C203 (compuesto 203)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -(2-(morfolinoetil)pirimidina-2,4-diamina	N-metil-N-etilenediamina en la Etapa 5 se reemplazó con 2-morfolinoetilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,60 (m, 6H), 3,44 - 3,41 (m, 1H), 2,57 - 2,49 (m, 6H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 436,7 [M+H] ⁺ .
C204 (compuesto 204)		3-((2-amino-5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)amino)propano-1,2-diol	N-metil-N-etiletilendiamina en la Etapa 5 se reemplazó con 3-aminopropano-1,2-diol.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 3H), 3,41 - 3,38 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 399,7 [M+H] ⁺ .
C207 (compuesto 207)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -(2-(metoxietil)pirimidina-2,4-diamina	N-metil-N-etiletilendiamina en la Etapa 5 se reemplazó con 2-metoxietilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,62 - 3,60 (m, 2H), 3,54 - 3,52 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 383,7 [M+H] ⁺ .

C209 (compu esto 209)		(S)-2-((2-amino-5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)amino)but-1-ol	N-metil-N-etiletilendiami na en la Etapa 5 se reemplazó con (S)-2-aminobut-1-ol.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,60 - 3,58 (m, 2H), 3,45 - 3,40 (m, 1H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,40 - 1,38 (m, 2H), 1,37 - 1,31 (m, 6H), 0,95 - 0,92 (m, 3H). MS m/z (ESI): 395,8 [M+H] ⁺ .
C210 (compu esto 210)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -(2-(pirrolidin-1-il)etil)pirimidina-2,4-diamina	N-metil-N-etiletilendiami na en la Etapa 5 se reemplazó con 1-(2-aminoetil)pirrolidina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,19 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,50 (s, 1H), 2,92 - 2,78 (s, 6H), 1,89 (s, 4H), 1,38 (d, J = 6,4 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 423,1 [M+H] ⁺ .

(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 23	Datos de caracterización
C222 (compuesto 222)		2-(2-amino-5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)hidrazina-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	N-metil-N-etiletilendiamina en la Etapa 5 se reemplazó con hidrazinacarboxilato de <i>terc</i> -butilo.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,17 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,43 - 3,41 (s, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 438,9 [M+H] ⁺ .
C241 (compuesto 241)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-4-(2-fenilhidrazinil)pirimidin-2-amina	N-metil-N-etiletilendiamina en la etapa 5 se reemplazó con fenilhidrazina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,46 (s, 5H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 1H), 3,10 - 3,05 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 414,7 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 24: preparación de 5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)tio)pirimidina-2,4-diamina (C85, compuesto 85)



5 Etapa 1:

El compuesto **C85-1** (100 g, 0,58 mol) se disolvió en 1,4-dioxano (700 ml), borato de isopropenilpinacol (147 g, 0,87 mol), K₂CO₃ (160 g, 1,16 mol) y Pd(PPh₃)₄ (10 g, 5,4 mmol) se añadieron secuencialmente, seguido de la adición de agua purificada (35 ml). Bajo la protección del nitrógeno, la reacción se realizó a 100 °C durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue sustancialmente completa, y se obtuvo el producto objetivo. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se

filtró, la torta de filtro se lavó con 1,4-dioxano (200 ml), se concentró a presión reducida para eliminar el solvente orgánico, se añadió con agua purificada (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (400 ml×3). Las fases orgánicas se combinaron, se añadieron con 100 g de sulfato de sodio anhidro, se secaron durante 30 min y se filtraron. La torta de filtro se lavó con 200 ml de acetato de etilo, se concentró a presión reducida hasta la sequedad, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: éter de petróleo: acetato de etilo=20:1~2:1), para proporcionar el compuesto **C85-2** (70 g, sólido amarillo claro, rendimiento 89,6 %). MS m/z (ESI): 135,1 [M+H]⁺.

Etapas 2:

El compuesto **C2-2** (70 g, 0,52 mol) se disolvió en metanol anhidro (700 ml), se añadió paladio/carbono al 10 % (14 g) y la reacción se realizó bajo hidrógeno (0,4 MPa) a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC-MS indicó que quedaba una pequeña cantidad del material de partida. Se complementó con 4 g de paladio/carbono, y la reacción continuó bajo hidrógeno (0,4 MPa) a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se filtró, la torta de filtro se lavó con 100 ml de metanol y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, compuesto **C85-3** (70 g, líquido aceitoso naranja, rendimiento 98,1 %). MS m/z (ESI): 137,1 [M+H]⁺.

Etapas 3:

C85-3 (70 g, 0,52 mol) se disolvió en ácido bromhídrico (40 %) (400 ml). Bajo la protección del nitrógeno, la reacción se enfrió hasta -15 °C~-20 °C, y se añadió bromo líquido (200 g, 1,25 mol) lentamente por goteo. Después de que se completó la adición por goteo, la reacción se mantuvo a la temperatura durante 1 h, el nitrito de sodio (103,5 g, 1,5 mol) se disolvió en agua (90 ml), y esta solución se añadió por goteo lentamente. Después de que se completó la adición por goteo, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se ajustó a pH 8~10 con una solución saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (200 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (400 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 50: 1~ 20: 1), para proporcionar el compuesto **C85-4** (30 g, líquido aceitoso amarillo claro, rendimiento 29,4 %). MS m/z (ESI): 199,8 [M+H]⁺.

Etapas 4:

El compuesto **C85-4** (30 g, 0,15 mol) se disolvió en diclorometano (300 ml). Bajo la protección de nitrógeno, se añadió ácido metacloroperbenzoico (52 g, 0,3 mol) a temperatura ambiente. Después de la adición, la reacción se realizó durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida estaba completa (si queda material de partida, el ácido metacloroperbenzoico puede complementarse apropiadamente). La reacción se filtró, la torta de filtro se lavó dos veces con diclorometano (100 ml), el filtrado se concentró a presión reducida hasta la sequedad para proporcionar el compuesto **C85-5** (30 g, sólido de color claro, rendimiento 92,6 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,07 - 4,06 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 215,9 [M+H]⁺.

Etapas 5:

El compuesto **C85-5** (30 g, 0,14 mol) se añadió lentamente al ácido sulfúrico concentrado (50 ml), la reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadió ácido nítrico humeante (100 ml) lentamente por goteo, y la reacción se calentó hasta 100 °C y se dejó continuar durante 18 h. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió lentamente en agua helada, se ajustó a pH 9 con una solución de hidróxido de sodio, luego se extrajo con acetato de etilo

(300 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio y luego se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1~5:1) para proporcionar el producto **C85-6** (25 g, líquido aceitoso, rendimiento 68,5 %). MS m/z (ESI): 260,8 [M+H]⁺.

5 **Etapla 6:**

El compuesto **C85-6** (20 g, 0,08 mol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 ml), metanol (50 ml) y agua (50 ml), polvo de hierro (22,4 g, 0,4 mol) y cloruro de amonio (21,6 g, 0,4 mol) se añadieron a temperatura ambiente, y la solución de reacción se calentó hasta reflujo durante 18 h. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el
10 filtrado se concentró a presión reducida hasta la sequedad para proporcionar el compuesto **C85-7** (12 g, líquido aceitoso, rendimiento 62,8 %). MS m/z (ESI): 214,9 [M+H]⁺.

Etapla 7:

El compuesto **C85-7** (10 g, 0,047 mol) se disolvió en acetonitrilo (100 ml), seguido de la adición de mercaptoacetato de etilo (9,9 g, 0,094 mol), la reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 0,5 horas.
15 Se añadió nitrito de terc-butilo lentamente, y después de completar la adición, la reacción se agitó a la temperatura anterior durante 18 h. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (20 ml × 3), se añadió con sulfato de sodio anhidro, se secó durante media hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida,
20 y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo= 20:1~5:1), para proporcionar el compuesto **C85-8** (8 g, líquido aceitoso, rendimiento 56,8 %). MS m/z (ESI): 303,8 [M+H]⁺.

Etapla 8:

El compuesto **C85-8** (8 g, 0,026 mol) se disolvió en metanol anhidro (100 ml). Bajo la protección del nitrógeno, se añadió una solución de amoniaco en metanol (7 mol/l, 40 ml), y la reacción se agitó a
25 temperatura ambiente durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto **C85-9** (6,5 g, sólido amarillo claro, rendimiento 86,7 %). MS m/z (ESI): 288,8 [M+H]⁺.

Etapla 9:

El compuesto **C85-9** (6,5 g, 0,023 mol) se disolvió en diclorometano anhidro (50 ml), se añadió trietilamina (9,3 g, 0,092 mol), la solución de reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadió anhídrido trifluoroacético (9,7 g, 0,046 mol) lentamente por goteo y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se añadió con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (50 ml × 3), se secó con sulfato de sodio y luego se filtró. El filtrado se
35 concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo= 20:1~10:1) para proporcionar el compuesto **C85-10** (3,5 g, sólido amarillo claro, rendimiento 56,4 %). MS m/z (ESI): 270,8 [M+H]⁺.

Etapla 10:

El compuesto **C85-10** (3,5 g, 0,013 mol) se disolvió en DMF anhidro (30 ml), se añadió
40 bis(dimetilamino)metano terc-butoxi (6,8 g, 0,039 mol), y la solución de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3), se secó con sulfato de sodio y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=

20:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C85-11** (2,2 g, líquido aceitoso amarillo claro, rendimiento 45,7 %). MS m/z (ESI): 325,8 [M+H]⁺.

Etapa 11:

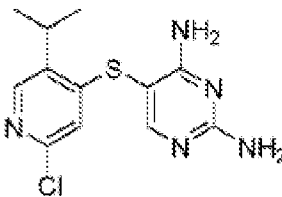
5 El compuesto **C85-11** (2,2 g, 0,006 mol) se disolvió en DMF anhidro (20 ml), se añadió bromhidrato de anilina (1,6 g, 0,009 mol) y la solución de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió agua (20 ml), se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3), se lavó dos veces con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y luego se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=20:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C85-12** (1,2 g, sólido amarillo claro, rendimiento 53,6 %). MS m/z (ESI): 373,8 [M+H]⁺.

Etapa 12:

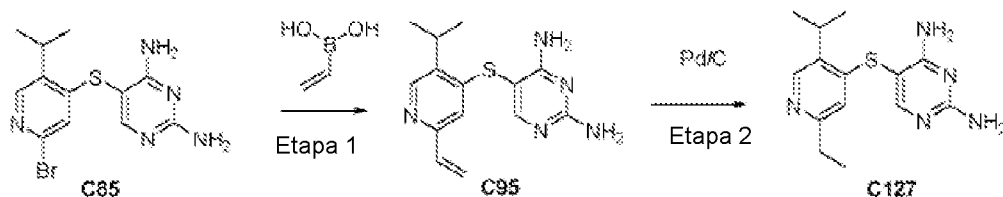
15 El clorhidrato de guanidina (920 mg, 0,0096 mmol) se disolvió en etanol anhidro (20 ml). Bajo la protección de nitrógeno, se añadió metóxido de sodio (0,864 g, 0,016 mol), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora, y luego se añadió el compuesto **C85-12** (1,2 g, 0,0032 mol). La solución de reacción se calentó hasta reflujo, y se agitó durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 50:1 ~ 20:1) para proporcionar el compuesto **C85** (500 mg, sólido amarillo claro, rendimiento 46,7 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,19 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 6,71 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,15-3,19 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 339,7 [M+H]⁺.

20 El compuesto en la siguiente tabla se preparó de acuerdo con un método similar al descrito en el Ejemplo 24.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 24	Datos de caracterización
C84 (compuesto 84)		5-((2-cloro-5-isopropilpiridin-4-il)tio)pirimidina-2,4-diamina	El ácido bromhídrico y el bromo líquido en la Etapa 3 se reemplazaron con ácido clorhídrico concentrado; el bromhidrato de anilina en la Etapa 11 se reemplazó con clorhidrato de anilina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 295,8 [M+H] ⁺ .

25 **Ejemplo 25: preparación de 5-((5-isopropil-2-vinilpiridin-4-il)tio)pirimidina-2,4-diamina (C95, compuesto 95) y 5-((2-etil-5-isopropilpiridin-4-il)tio)pirimidina-2,4-diamina (C127, compuesto 127)**

**Etapla 1:**

El compuesto **C85** (50 mg, 0,15 mol) se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml), ácido vinilborónico (47 mg, 0,3 mmol), K_2CO_3 (42 mg, 0,3 mol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg) se añadieron secuencialmente. Bajo la protección del nitrógeno, la reacción se realizó a 100 °C durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue sustancialmente completa, y se obtuvo el producto objetivo. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con 1,4-dioxano (10 ml), y se concentró a presión reducida hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 50:1~10:1) para proporcionar el compuesto **C95** (15 mg, sólido blanco, rendimiento 34,8 %).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 17,6, 11,2 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,42 - 3,3 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 287,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 2:

El compuesto **C95** (10 mg, 0,03 mol) se disolvió en metanol anhidro (5 ml), se añadió paladio/carbono al 10 % (5 mg) y la reacción se realizó bajo hidrógeno (0,4 MPa) a temperatura ambiente durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se filtró, la torta de filtro se lavó con 10 ml de metanol, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el compuesto **C127** (3 mg, sólido blanco, rendimiento 29,8 %).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,39 - 3,30 (m, 1H), 2,64 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 289,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

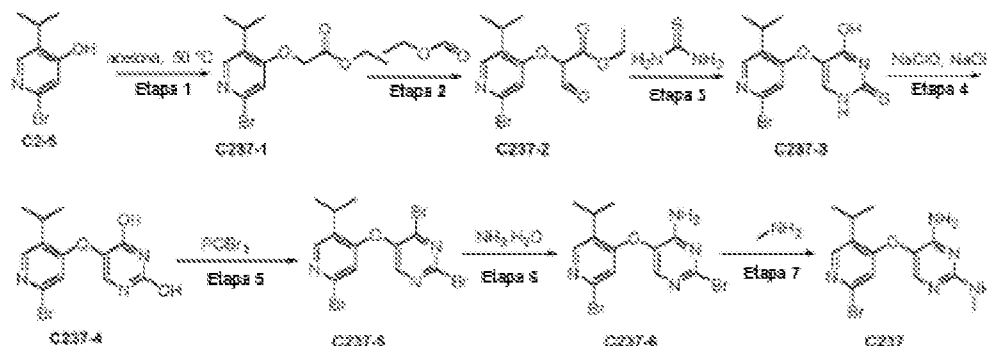
Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 25	Datos de caracterización
C92 (compuesto 92)		5-((5-isopropil-2-metilpiridin-4-iltio)pirimidina-2,4-diamina)	El ácido vinilborónico en la Etapa 1 se reemplazó con ácido metilborónico, y se omitió la Etapa 2.	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,39 - 3,29 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 275,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

C109 (compuesto 109)		5-((2-(1-etoxyetil)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	La preparación comenzó a partir de la Etapa 2, y C95 en la Etapa 2 se reemplazó por C45.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,81 - 4,76 (m, 1H), 3,62 - 3,52 (m, 3H), 1,48 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 317,9 [M+H] ⁺ .
C91 (compuesto 91)		5-((5-isopropil-2-(metiltio)piridin-4-il)tio)pirimidina-2,4-diamina	El ácido vinilborónico en la Etapa 1 se reemplazó con tiometóxido de sodio, Pd (PPh ₃) ₄ se reemplazó con Pd ₂ (dba) ₃ y Xantfos, K ₂ CO ₃ se reemplazó con DIEA y se omitió la Etapa 2.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 307,8 [M+H] ⁺ .
C125 (compuesto 125)		5-((2-(etiltio)-5-isopropilpiridin-4-il)tio)pirimidina-2,4-diamina	El ácido vinilborónico en la Etapa 1 se reemplazó con etanetiolato de sodio, Pd (PPh ₃) ₄ se reemplazó con Pd ₂ (dba) ₃ y Xantfos, K ₂ CO ₃ se reemplazó con DIEA.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,34 - 3,28 (m, 1H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 1,38 - 1,31 (m, 3H). 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 321,9 [M+H] ⁺ .
C165 (compuesto 165)		5-((5-etil-2-metoxipiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	La preparación comenzó a partir de la Etapa 2, y C95 en la Etapa 2 se reemplazó por C162.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,88 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). 2,75 - 2,73 (m, 2H), 1,32 - 1,22 (m, 3H). MS m/z (ESI): 261,9 [M+H] ⁺ .

C194 (compuesto 194)		5-((2-ciclopropil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -isobutirpirimidin-2,4-diamina	C85 en la Etapa 1 se reemplazó con C181; el ácido vinilborónico se reemplazó con ácido ciclopropilborónico, y se omitió la Etapa 2.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,39 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,50 - 3,46 (m, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,41 - 1,33 (m, 8H), 1,14 (s, 2H), 0,94 (m, 6H). MS m/z (ESI): 341,9 [M+H] ⁺ .
-------------------------	--	--	---	--

Ejemplo 26: preparación de 5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N²-metilpirimidina-2,4-diamina (C237, compuesto 237)



5 Etapa 1:

El compuesto **C2-5** (5 g, 0,023 mol) se disolvió en acetona (200 ml), se añadieron secuencialmente bromoacetato de etilo (5,8 g, 0,035 mol), y carbonato de potasio (6,4 g, 0,046 mol), y la solución de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto bruto, compuesto **C237-1** (5 g de producto bruto, líquido aceitoso marrón, rendimiento 74 %), que se usó directamente en la siguiente etapa. MS m/z (ESI): 288,0 [M+H]⁺.

Etapa 2:

C237-1 (30 g, 0,091 mol) se disolvió en 1,2-dimetoxietano (100 ml), y se añadieron a la solución formato de etilo (10 g, 0,14 mol) y *tert*-butóxido de potasio (20 g, 0,18 mol). La reacción se realizó a 25 °C durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La solución de reacción se vertió en éter de petróleo (100 ml), una gran cantidad de sólido blanco precipitó, que se filtró y se secó para proporcionar **C237-2** (35 g, sólido blanco, rendimiento 95,6 %). MS m/z (ESI): 329,9 [M+H]⁺.

20 Etapa 3:

C237-2 (35 g, 0,11 mol) se disolvió en etanol (100 ml), tiourea (24,3 g, 0,32 mol) y metóxido de sodio (17,3 g, 0,32 mol) se añadieron a la solución. La reacción se realizó a 100 °C durante la noche. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La solución de reacción se evaporó de manera giratoria hasta la sequedad para proporcionar un residuo amarillo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **C237-3** (5 g, **sólido amarillo**,

rendimiento 13,8 %). MS m/z (ESI): 341,7 [M+H]⁺.

Etapas 4:

Se añadió **C237-3** (5 g, 0,015 mol) al agua (20 ml), se añadió hipoclorito de sodio (10 ml) e hidróxido de sodio (1,2 g) a la solución. La reacción se realizó a 90 °C durante 20 horas. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se ajustó a pH 7 con HCl 1M y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto **C237-4** (3 g, sólido amarillo claro, rendimiento 63 %). MS m/z (ESI): 325,7 [M+H]⁺.

Etapas 5:

Se añadió oxibromuro de fósforo (10 g) a **C237-4** (3 g, 9,23 mmol), y la reacción se realizó a 70 °C durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La solución de reacción se añadió lentamente al agua helada, se ajustó a pH 7 con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, luego se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (50 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para proporcionar el compuesto **C237-5** (2 g, sólido amarillo claro, rendimiento 48,3 %). MS m/z (ESI): 449,4 [M+H]⁺.

Etapas 6:

Se añadió **C237-5** (1,8 g, 0,004 mol) a DCM (10 ml), y se añadió amoníaco acuoso (20 ml) a la solución. La reacción se realizó a 40 °C durante 4 horas. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. La reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (40 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se aisló mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **C237-6** (1,2 g, sólido blanco, rendimiento 77,4 %). MS m/z (ESI): 386,5 [M+H]⁺.

Etapas 7:

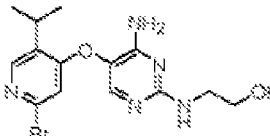
El compuesto **C237-6** (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en NMP (3 ml), se añadió clorhidrato de metilamina (20 mg) a la solución, y la reacción se realizó bajo radiación con microondas a 150 °C durante 1 hora. La solución de reacción se purificó directamente mediante cromatografía líquida preparativa para proporcionar **C237** (30 mg, sólido blanco, rendimiento 34,4 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 337,9 [M+H]⁺.

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 26.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 26	Datos de caracterización
------	--------------------------	----------------------	---	--------------------------

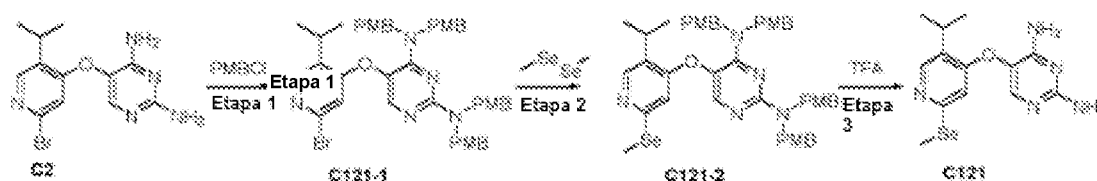
C111 (compuesto 111)		2-((4-amino-5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)propano-1,3-diol	El oxibromuro de fósforo en la Etapa 5 se reemplazó con oxicloruro de fósforo; el clorhidrato de metilamina en la Etapa 7 se reemplazó con serinol.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,74 (d, J = 5,6 Hz, 4H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 397,8 [M+H] ⁺ .
C218 (compuesto 218)		2-((4-amino-5-((2-cloro-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)propano-1,3-diol	C2-5 en la Etapa 1 se reemplazó con 2-cloro-5-isopropilpiridin-4-ol; oxibromuro de fósforo en la Etapa 5 se reemplazó con oxicloruro de fósforo; clorhidrato de metilamina en la Etapa 7 se reemplazó con serinol.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,73 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 3,43 - 3,39 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 353,8 [M+H] ⁺ .
C235 (compuesto 235)		3-((4-amino-5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)propano-1,2-diol	El clorhidrato de metilamina en la Etapa 7 se reemplazó con 3-aminopropano-1,2-diol.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,24 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,45 - 3,22 (m, 7H), 1,27 (d, J = 6,8, 6H). MS m/z (ESI): 397,7 [M+H] ⁺ .
C243 (compuesto 243)		3-((4-((4-amino-2-((2,3-dihidroxi)propil)amino)pirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridin-2-il)amino)propano-1,2-diol	El clorhidrato de metilamina en la Etapa 7 se reemplazó con 3-aminopropano-1,2-diol.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,61 - 3,28 (m, 9H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI):

				408,6 [M+H] ⁺ .
C236 (compuesto 236)		2-((4-amino-5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-2-il)amino)etanol	El clorhidrato de metilamina en la Etapa 7 se reemplazó con etanolamina.	¹ H RMN (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,24 - 8,18 (m, 2H), 8,03 - 7,94 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 3,55 - 3,34 (m, 2H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 1,27 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 367,9 [M+H] ⁺ .

(continuación)

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 26	Datos de caracterización
C242 (compuesto 242)		2-((4-((4-amino-2-((2-hidroxiethyl)amino)piridin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridin-2-il)amino)etanol	El clorhidrato de metilamina en la Etapa 7 se reemplazó con etanolamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,79 - 3,75 (m, 4H), 3,47 - 3,45 (m, 2H), 3,34 - 3,33 (m, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 1,33 (d, J = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 348,8 [M+H] ⁺ .
C238 (compuesto 238)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ² -ciclopropilpirimidina-2,4-diamina	El clorhidrato de metilamina en la Etapa 7 se reemplazó con ciclopropilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,95 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). MS m/z (ESI): 363,9 [M+H] ⁺ .
C239 (compuesto 239)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ² -isopropilpirimidina-2,4-diamina	El clorhidrato de metilamina en la Etapa 7 se reemplazó con isopropilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,24 - 4,22 (m, 1H), 3,41 - 3,38 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 367,9 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 27: preparación de 5-((5-isopropil-2-(metilselanil)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C121, compuesto 121)

**Etapa 1:**

El compuesto **C2** (50 mg, 0,15 mol) se disolvió en DMF anhidro (5 ml), se añadió hidruro de sodio (18 mg, 0,75 mmol) bajo enfriamiento por baño de hielo, la reacción se agitó durante 30 minutos, seguido de la adición de cloruro de p-metoxibencilo (118 mg, 0,75 mmol). Bajo la protección del nitrógeno, la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue sustancialmente completa, y se obtuvo el producto objetivo. La solución de reacción se añadió lentamente por goteo con agua (5 ml), y se extrajo con acetato de etilo (10 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se añadieron con 10 g de sulfato de sodio anhidro, se secaron durante 30 min y se filtraron. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml), y se concentró a presión reducida hasta la sequedad. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: éter de petróleo:acetato de etilo=20:1~5:1), para proporcionar el compuesto **C121-1** (20 mg, aceite, rendimiento 16,5 %). MS m/z (ESI): 339,8 [M+H]⁺.

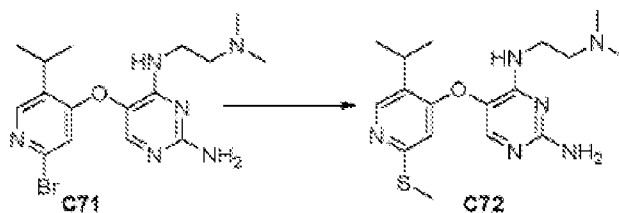
Etapa 2:

El compuesto **C121-1** (20 mg, 0,025 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 ml), la reacción se enfrió hasta -78 °C, una solución de litio n-butilo (2,4 mol/l, 0,04 ml) se añadió lentamente por goteo bajo la protección del nitrógeno, y la reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Se añadió dimetildiselenida, la reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos, luego se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue sustancialmente completa, y se obtuvo el producto objetivo. La solución de reacción se añadió lentamente por goteo con 5 ml de agua, y se extrajo con acetato de etilo (12 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se añadieron con 10 g de sulfato de sodio anhidro, se secaron durante 30 min y se filtraron. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo (10 ml), el filtrado se concentró y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (fase móvil: éter de petróleo:acetato de etilo=20:1~3:1), para proporcionar el compuesto **C121-2** (5 mg, aceite, rendimiento 24,4 %). MS m/z (ESI): 819,6 [M+H]⁺.

Etapa 3:

El compuesto **C121-2** (4 mg, 0,005 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (1 ml), la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se calentó hasta 45 °C y se agitó durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue sustancialmente completa, y se obtuvo el producto objetivo. El solvente se concentró a presión reducida hasta la sequedad, y el producto bruto se purificó por cromatografía de capa fina en gel de sílice (DCM: MeOH = 10: 1) para proporcionar el compuesto **C121** (1,12 mg, sólido blanco, rendimiento 66,1 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,08 - 3,12 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 339,8 [M+H]⁺.

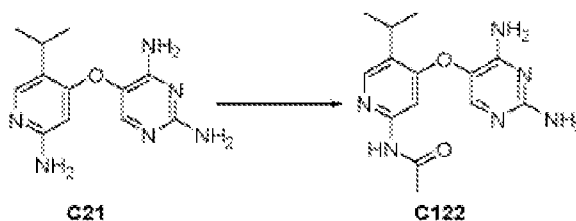
Ejemplo 28: preparación de N⁴-(2-(dimetilamino)etil)-5-((5-isopropil-2-(metiltio)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C72, compuesto 72)



El compuesto **C71** (12 mg, 0,031 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml), se añadieron secuencialmente tiometóxido de sodio (13 mg, 0,19 mmol), DIEA (40 mg, 0,31 mmol), X-fos (5 mg) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg), y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía de capa fina en gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1), para proporcionar el compuesto **C72** (2 mg, sólido blanco, rendimiento 18 %).

$^1\text{HMRN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,81 - 3,78 (m, 2H), 3,36 - 3,35 (m, 1H), 2,95 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 1,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H), 0,92 - 0,90 (m, 2H). MS m/z (ESI): 362,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

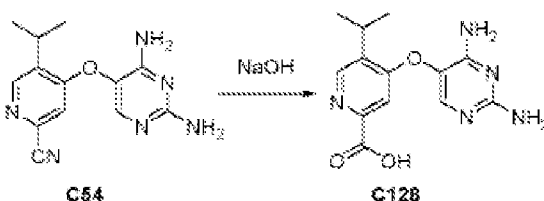
Ejemplo 29: preparación de N-(4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpiridin-2-il)acetamida (**C122**, compuesto 122)



El compuesto **C21** (25 mg, 0,096 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), anhídrido acético (29 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (29 mg, 0,29 mmol) se añadieron secuencialmente, y la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía de capa fina en gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1), para proporcionar el compuesto **C122** (10 mg, sólido blanco, rendimiento 34 %).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,34 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). MS m/z (ESI): 302,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

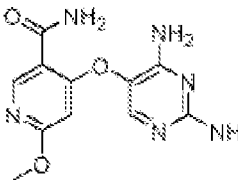
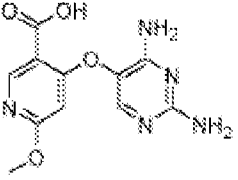
Ejemplo 30: preparación de ácido 4-((2,4-diaminopirimidin-5-il)oxi)-5-isopropilpicolónico (**C128**, compuesto 128)



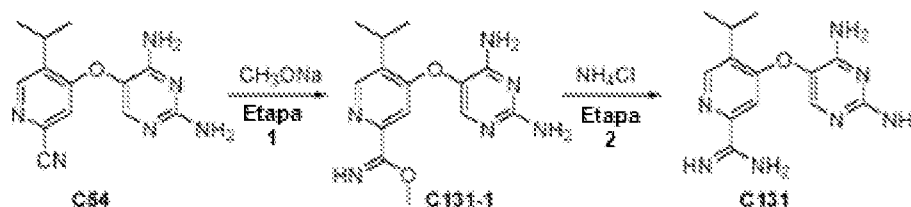
C54 (10 mg, 0,037 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y agua (1 ml), y se añadió hidróxido de sodio (3 mg, 0,074 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la reacción se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico 0,5 N, se concentró hasta la sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina en gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1), para proporcionar **C128** (3 mg, sólido blanco, rendimiento 28,0 %).

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,59 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 289,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 30.

Núm.	Estructura del compuesto	Compuesto del Nombre	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 30	Datos de caracterización
C197 (compuesto 197)		4-((2,4-diaminopirimidin-5-iloxy)-6-metoxinicotinamida	C54 se reemplazó por C177.	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,99 (s, 3H). MS m/z (ESI): 277,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
C198 (compuesto 198)		ácido 4-((2,4-diaminopirimidin-5-iloxy)-6-metoxinicotínico	C54 se reemplazó por C177; y la duración de la agitación se amplió a 15 horas.	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 3,92 (s, 3H). MS m/z (ESI): 278,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 31: preparación de 4-((2,4-diaminopirimidin-5-iloxy)-5-isopropilpicolinimidamida (C131, compuesto 131)**



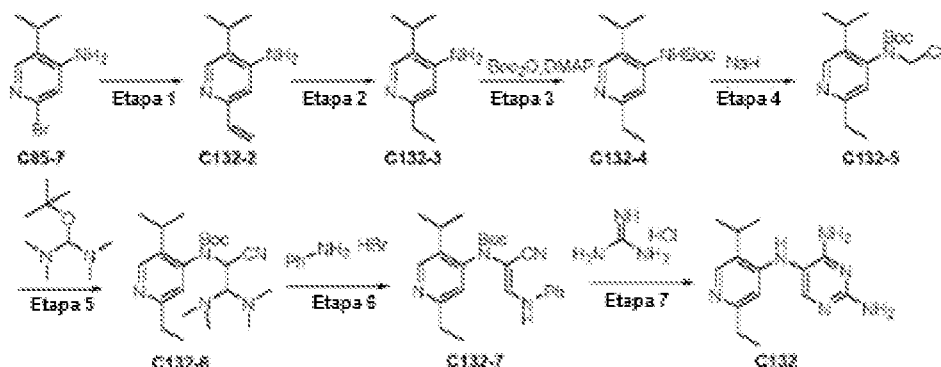
Etapa 1:

- 10 Se disolvió **C54** (20 mg, 0,074 mmol) en metanol (5 ml), y se añadió metóxido de sodio (8 mg, 0,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la reacción se concentró hasta la sequedad para dar **C131-1** (20 mg, aceite, rendimiento 89,3 %). MS m/z (ESI): 302,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2

- 15 **C131-1** (10 mg, 0,033 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y agua (2 ml), y se añadió cloruro de amonio (2 mg, 0,039 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la reacción se concentró hasta la sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa en gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar **C131** (6 mg, sólido blanco, rendimiento 63,1 %).
- 20 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,47 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,70 (s, 1H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,8, 6H). MS m/z (ESI): 287,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32: preparación de N⁵-(2-etil-5-isopropilpiridin-4-il)pirimidin-2,4,5-triamina (C132, compuesto 132)

**Etapa 1:**

C85-7 (10 g, 0,0467 mol) se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml), se añadieron secuencialmente borato de vinilpinacol (14,4 g, 0,093 mmol), carbonato de potasio (19 g, 0,14 mol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1 g, 0,865 mmol). La purga con nitrógeno se realizó 3 veces, y la reacción se realizó a 90 °C durante toda la noche. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la solución de reacción se vertió en agua (200 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (200 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (50 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **C132-2** (6 g, aceite amarillo, rendimiento 79,2 %). MS m/z (ESI): 163,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

C132-2 (6 g, 0,037 mol) se disolvió en etanol (100 ml), se añadió paladio/carbono húmedo al 10 % (2 g) y la reacción se realizó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la reacción se filtró y se concentró para dar **C132-3** (4,5 g, aceite amarillo, rendimiento 74,1 %). MS m/z (ESI): 165,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3:

C132-3 (4,5 g, 0,03 mol) se disolvió en acetonitrilo (50 ml), se añadieron secuencialmente BoczO (7,3 g, 0,033 mol), DMAP (4 g, 0,033 mol) y trietilamina (6 g, 0,06 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (50 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (20 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=1:1) para proporcionar el compuesto **C132-4** (1,4 g, sólido blanco, rendimiento 19,4 %). MS m/z (ESI): 265,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

C132-4 (1,4 g, 5,28 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), se añadieron secuencialmente hidruro de sodio (0,38 g, 15,8 mmol) y bromoacetonitrilo (1,26 g, 10,6 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (40 ml $\times$ 3), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (50 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1) para proporcionar el compuesto **C132-5** (1 g, aceite,

rendimiento 62,5 %). MS m/z (ESI): 304,0 [M+H]⁺.

Etapas 5:

C132-5 (1 g, 3,3 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), y se añadió bis(dimetilamino)metano de *terc*-butoxi (1,7 g, 9,9 mmol) a la solución de reacción. La reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de agua, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml **3** 3). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para proporcionar **C132-6** (0,5 g, rendimiento 37,6 %). MS m/z (ESI): 359,0 [M-45+H]⁺.

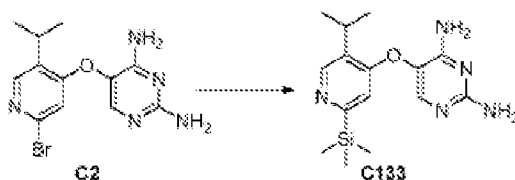
Etapas 6:

C132-6 (200 mg, 0,56 mmol) se disolvió en DMF (1 ml), y se añadió bromhidrato de anilina (110 mg, 0,62 mmol) a la solución de reacción. La reacción se agitó a 100 °C durante 6 horas. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de agua, se extrajo con acetato de etilo, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para proporcionar el compuesto **C132-7** (80 mg, rendimiento 39,8 %). MS m/z (ESI): 407,0 [M+H]⁺.

Etapas 7:

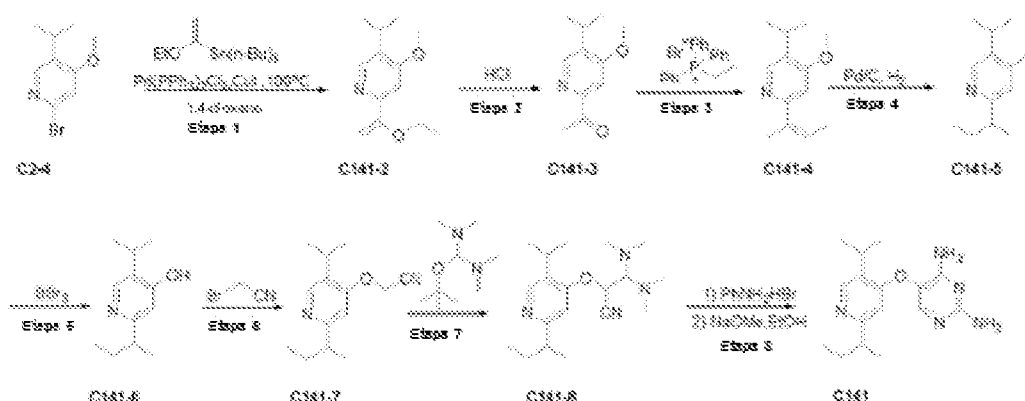
C132-7 (20 mg, 0,049 mmol) se disolvió en etanol (2 ml), y se añadieron clorhidrato de guanidina (100 mg, 1,05 mmol) y metóxido de sodio (30 mg, 0,55 mmol) a la solución de reacción. La reacción se agitó a 90 °C durante 6 horas. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la reacción se concentró hasta la sequedad, y el residuo se purificó por Prep-HPLC para proporcionar **C132** (5 mg, rendimiento 37,3 %). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,21 - 3,18 (m, 1H), 2,83 - 2,79 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,32 - 1,28 (m, 3H). MS m/z (ESI): 273,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 33: preparación de 5-((5-isopropil-2-(trimetilsilil)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C133, compuesto 133)



El compuesto **C2** (200 mg, 0,62 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió litio *n*-butilo (1 ml, 2,4 mmol) por goteo bajo la protección de nitrógeno a -78 °C. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante media hora, y luego se añadió bromotrimetilsilano (1 ml) por goteo. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de agua, se ajustó a pH 7 con carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo (25 ml × 3), se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto. El producto bruto se enjuagó con acetato de etilo (2 ml), se filtró y se secó para proporcionar el compuesto **C133** (5 mg, sólido amarillo, rendimiento 2,5 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 3,44 - 3,40 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 0,35 (s, 9H). MS m/z (ESI): 317,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 34: preparación de 5-((2-(sec-butil)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C141, compuesto 141)

**Etapas 1:**

- C2-4** (5,0 g, 22 mmol), tributil(1-etoxivinil)estaño (8,7 g, 24 mmol) y dioxano (40 ml) se añadieron a un matraz de cuello único de 500 ml, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,5 g, 2,2 mmol) y yoduro cuproso (420 mg, 2,2 mmol), se realizó la purga con argón 3 veces, y la reacción se colocó en un baño de aceite a 100 °C y se dejó continuar durante 1,5 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con succión y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo= 10:1), para proporcionar **C141-2** (4,64 g, aceite amarillo claro, rendimiento 96,6 %).
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 1,44 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 7,0 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 222,0 [M+H]⁺.

Etapas 2:

- C141-2** (4,64 g, 21 mmol) se disolvió en diclorometano (40 ml), se añadió una solución de ácido clorhídrico de 4 mol/l en dioxano (15,6 ml, 63 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 20 h. Después de completar la reacción, la reacción se concentró a presión reducida, se ajustó a pH 6~7 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 2 mol/l y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, luego se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró para proporcionar **C141-3** (4,0 g, aceite amarillo, rendimiento 99,6 %).
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 194,0 [M+H]⁺.

Etapas 3:

- A 0 °C, a una suspensión de bromuro de etiltrifenilfosfonio (10,7 g, 29 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml), se añadió por goteo una solución de butillitio de 2,4 mol/l en n-hexano (12,1 ml, 29 mmol), y la reacción se realizó a 0 °C durante 1 h. Una solución de **C141-3** (3,7 g, 19 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió por goteo a 0 °C a la suspensión anterior, y después de la adición por goteo, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se realizó durante 18 horas. Después de que se completó la reacción, el sistema de reacción se inactivó mediante la adición por goteo de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2). Las fases orgánicas se combinaron, luego se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=6:1) para proporcionar **C141-4** (2,02 g, aceite

incoloro, rendimiento 51,5 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,38 - 6,33 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,84 (dd, $J = 6,8$, 0,8 Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). MS m/z (ESI): 206,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 4:

- 5 **C141-4** (1,9 g, 9,25 mmol) se disolvió en etanol (100 ml), se añadió paladio/carbono al 10 % (1,9 g, 100 % en peso), se realizó la purga con hidrógeno 3 veces con un globo de hidrógeno y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se filtró con succión, y el filtrado se concentró para proporcionar **C141-5** (1,3 g, aceite incoloro, producto bruto, rendimiento 67,8 %). MS m/z (ESI): 208,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 5:

- 10 **C141-5** (1,3 g, 6,3 mmol) se disolvió en diclorometano (39 ml), y se añadió tribromuro de boro (5 ml) por goteo a temperatura ambiente. Después de la adición por goteo, la reacción se colocó en un baño de aceite a 45 °C y se dejó continuar durante 18 h. Después de completar la reacción, la solución de reacción se vertió en agua helada, se ajustó a pH 7 con una solución acuosa de hidróxido de sodio de 2 mol/l y se extrajo con acetato de etilo (50 ml $\times$ 4). Las fases orgánicas se combinaron, luego se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml $\times$ 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar **C141-6** (1,3 g, sólido blanquecino, producto bruto, rendimiento 100 %). MS m/z (ESI): 194,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 6:

- 20 **C141-6** (500 mg, 2,59 mmol) se disolvió en DMF anhidro (5 ml), se añadieron secuencialmente carbonato de potasio anhidro (716 mg, 5,18 mmol) y 2-bromoacetronitrilo (372 mg, 3,1 mmol) a la solución, y la reacción se realizó a temperatura ambiente durante 8 h. La solución de reacción se filtró, el filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml), luego se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml $\times$ 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) para proporcionar **C141-7** (380 mg, aceite amarillo claro, rendimiento 63,2 %).
- 25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). MS m/z (ESI): 233,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 7:

- 30 **C141-7** (600 mg, 2,6 mmol) y bis(dimetilamino)metano terc-butoxi (1,36 g, 7,8 mmol) se disolvió en DMF anhidro (10 ml), y la reacción se colocó en un baño de aceite a 100 °C y se dejó continuar durante 2 h. Después de completar la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (40 ml), luego se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml $\times$ 2), se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró, y luego el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=2:1) para proporcionar **C141-8** (320 mg, aceite amarillo, producto bruto, rendimiento 37,2 %). MS m/z (ESI): 287,9 $[\text{M}-45+\text{H}]^+$.

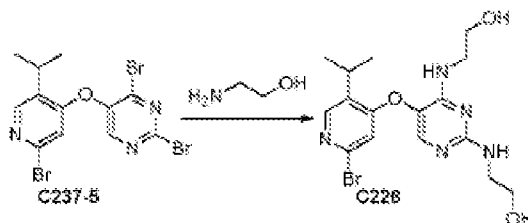
Etapas 8:

- 40 **C141-8** (21 mg, 0,073 mmol) y bromhidrato de anilina (38 mg, 0,22 mmol) se disolvieron en etanol anhidro (5 ml), y la reacción se colocó en un baño de aceite a 80 °C y se dejó continuar durante 2 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, el sistema de reacción se añadió con metóxido de sodio (60 mg, 1,11 mmol) y clorhidrato de guanidina (60 mg, 0,62 mmol), y la reacción se colocó nuevamente en un baño de aceite a 80 °C y se dejó continuar durante 16 h. Después de que se completó la reacción, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con succión, el filtrado se

concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para proporcionar el compuesto **C141** (3,25 mg, sólido blanquecino, rendimiento 17,0 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,29 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H), 1,49 - 1,40 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 1,10 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,73 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). MS *m/z* (ESI): 302,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 35: preparación de 2,2'-((5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-2,4-diil)bis(azanediil))dietanol (C226, compuesto 226)



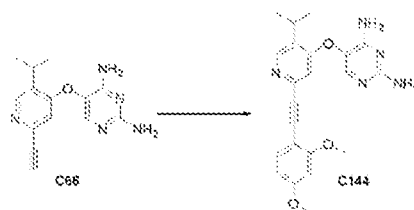
El compuesto **C237-5** (50 mg, 0,11 mmol) se disolvió en N-metilpirrolidona (5 ml), se añadió etanolamina (0,1 g), la solución de reacción se agitó bajo radiación con microondas a 150 °C durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía líquida preparativa para proporcionar el compuesto **C226** (3 mg, sólido blanco, rendimiento 7 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 4H), 3,66 - 3,65 (m, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). MS *m/z* (ESI): 411,7 [M+H]⁺.

El compuesto en la siguiente tabla se preparó de acuerdo con un método similar al descrito en el Ejemplo 35.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 35	Datos de caracterización
C227 (compuesto 227)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N²,N⁴-dimetilpirimidina-2,4-diamina	La etanolamina en la Etapa 1 se reemplazó con metilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,25 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,41 - 3,38 (m, 1H), 3,08 - 3,06 (m, 6H), 1,37 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 351,7 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 36: preparación de 5-((2-((2,4-dimetoxifenil)etinitil)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-di-amina (C144, compuesto 144)

**Etapas 1:**

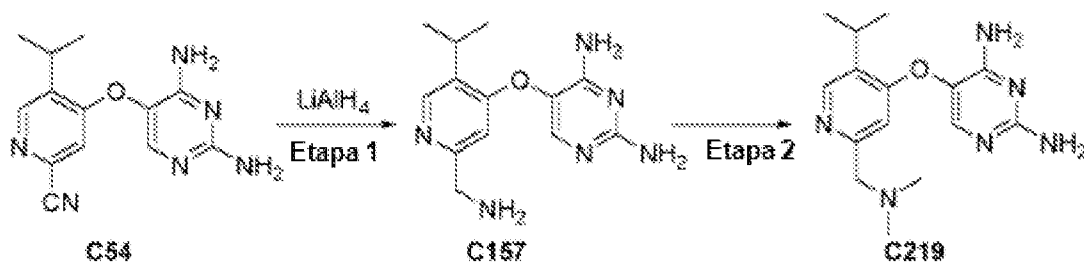
El compuesto **C66** (20 mg, 0,074 mmol) se disolvió en DMF (5 ml), se añadieron secuencialmente 2,4-dimetoxibromobenceno (48 mg, 0,22 mmol), TEA (38 mg, 0,37 mmol), CuI (10 mg) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg), se realizó la purga con nitrógeno 3 veces y la reacción se realizó a 50 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, el filtrado se añadió con agua purificada (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se añadieron con sulfato de sodio anhidro (10 g), se secaron durante 30 min, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por Prep-HPLC para proporcionar el compuesto **C144** (0,9 mg, rendimiento 3,0 %).
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,45 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,62 - 6,58 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,47 - 3,33 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). MS *m/z* (ESI): 405,9 [M+H]⁺.

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 36.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 36	Datos de caracterización
C145 (compuesto 145)		5-((5-isopropil-2-((2,4,6-trimetoxifenil)etil)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El 2,4-dimetoxibromobenceno no se reemplazó con 2,4,6-trimetoxibromobenceno.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 3,86 (s, 9H), 3,50 - 3,33 (m, 1H), 1,40 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 435,8 [M+H] ⁺ .
C149 (compuesto 149)		5-((5-isopropil-2-(quinolin-8-iletinil)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	Se reemplazó el 2,4-dimetoxibromobenceno con 8-bromoquinolina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,95 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 8,50 - 8,40 (m, 2H), 8,12 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 3,54 - 3,50 (m, 1H), 1,44 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 6H). MS <i>m/z</i> (ESI): 396,8 [M+H] ⁺ .

C150 (compuesto 150)		5-((5-isopropil-2-((piridin-2-iletinil)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	Se reemplazó 2,4-dimetoxibromobenceno con 2-bromopiridina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,73 - 8,70 (m, 2H), 8,10 - 8,03 (m, 2H), 7,91 - 7,89 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 - 7,65 (m, 1H), 3,59 - 3,55 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 346,9 [M+H] ⁺ .
C151 (compuesto 151)		5-((5-isopropil-2-((piridin-4-iletinil)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	Se reemplazó 2,4-dimetoxibromobenceno con 4-bromopiridina.	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,65 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,43 - 3,39 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 346,9 [M+H] ⁺ .
C195 (compuesto 195)		5-((2-((imidazo[1,2-b]piridazin-3-iletinil)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El 2,4-dimetoxibromobenceno se reemplazó con 3-bromoimidazo[1,2-b]piridazina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,63 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13 - 8,10 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 1,43 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 386,9 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 37: preparación de 5-((2-(aminometil)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C157, compuesto 157) y 5-((2-((dimetilamino)metil)-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C219, compuesto 219)



5

Etapa 1:

Se disolvió **C54** (100 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), y se añadió hidruro de aluminio y litio (84 mg, 2,22 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La LC-MS indicó que la reacción estaba completa. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (1 ml), y se filtró. El filtrado se concentró hasta la sequedad, y el residuo se purificó mediante el método Prep-HPLC para proporcionar el compuesto **C157** (100 mg, sólido amarillo, rendimiento 98,5 %).

10

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,55 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,48 - 3,45 (m, 1H), 1,39

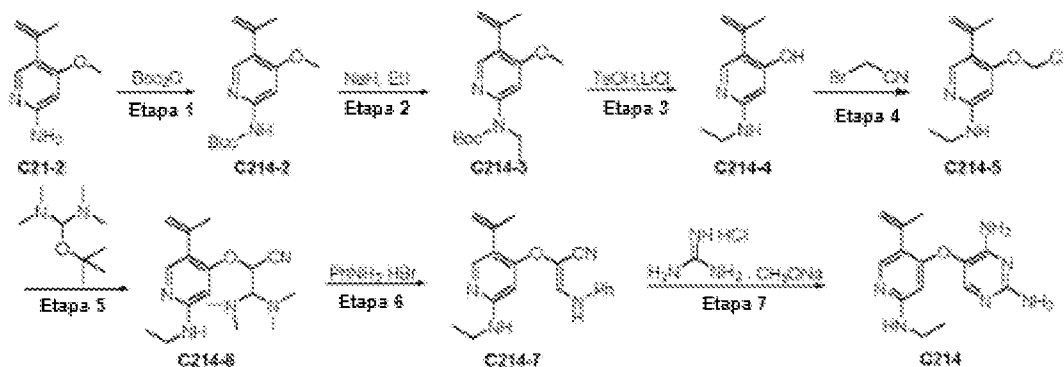
(d, $J = 7,2$ Hz, 6H). MS m/z (ESI): 274,9 $[M+H]^+$.

Etapa 2:

Se disolvió **C157** (60 mg, 0,22 mmol) en etanol (10 ml), y se añadió secuencialmente una solución acuosa de formaldehído (17,7 mg, 0,22 mmol) y benzotriazol (26 mg, 0,22 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, seguido de la adición de borohidruro de sodio (41,5 mg, 1,10 mmol), y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. LC-MS detectó que se formó el producto. La reacción se filtró, el filtrado se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó mediante el método Prep-HPLC para proporcionar **C219** (1 mg, sólido blanco, rendimiento 1,5 %).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 2,92 (s, 6H), 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H). MS m/z (ESI): 302,8 $[M+H]^+$.

Ejemplo 38: preparación de 5-((2-(etilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (**C214**, compuesto 214)



Etapa 1:

El compuesto **C21-2** (10 g, 0,061 mol) se disolvió en *tert*-butanol (30 ml), se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (13 g, 0,073 mol), y la solución de reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. Luego, a la reacción se añadió agua purificada (150 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de NaCl (100 ml), se añadieron con sulfato de sodio anhidro (20 g), se secaron durante 30 min, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C214-2** (10 g, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 62 %). MS m/z (ESI): 265,1 $[M+H]^+$.

Etapla 2:

El compuesto **C214-2** (10 g, 0,038 mol) se disolvió en DMF (30 ml), se añadió hidruro de sodio (1,8 g, 0,076 mol), y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Luego, se añadió yodoetano (8,9 g, 0,057 mmol), y la solución de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. Luego, a la reacción se añadió agua purificada (150 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa de NaCl (100 ml), se añadieron con sulfato de sodio anhidro (20 g), se secaron durante 30 min, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C214-3** (5,5 g, líquido aceitoso amarillo claro, rendimiento 55 %). MS m/z (ESI): 292,9 [M+H]⁺.

Etapla 3:

El compuesto **C214-3** (5 g, 0,026 mol) se disolvió en N-metilpirrolidona (20 ml), se añadieron secuencialmente ácido p-toluenesulfónico (22,5 g, 0,13 mol) y cloruro de litio (5,5 g, 0,13 mol), y la solución de reacción se agitó a 180 °C durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se usó directamente en la siguiente etapa. MS m/z (ESI): 179,0 [M+H]⁺.

Etapla 4:

Se añadió DMF (10 ml) a la solución de reacción del compuesto **C214-4**, luego se añadieron secuencialmente bromoacetonitrilo (6,9 g, 0,056 mol) y carbonato de potasio (39 g, 0,28 mol), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (30 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1~1:1) para proporcionar el compuesto **C214-5** (4 g, líquido aceitoso marrón, rendimiento 67 %). MS m/z (ESI): 218,0 [M+H]⁺.

Etapla 5:

El compuesto **C214-5** (3,5 g, 0,016 mol) se disolvió en DMF (20 ml), se añadió bis(dimetilamino)metano de *tert*-butoxi (8,4 g, 0,048 mol), y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (50 ml × 3), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (20 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1~1:1) para proporcionar el compuesto **C214-6** (2,3 g, líquido aceitoso marrón, rendimiento 45 %). MS m/z (ESI): 273,1 [M+H]⁺.

Etapla 6:

El compuesto **C214-6** (2,3 g, 7,32 mmol) se disolvió en etanol (10 ml), se añadió bromhidrato de anilina (1,9 g, 0,011 mol) y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (50 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, luego se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se añadió sulfato de sodio anhidro (10 g), se secaron durante media hora y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de

petróleo:acetato de etilo=1:1), para proporcionar el compuesto **C214-7** (800 mg, sólido rojo, rendimiento 35 %). MS m/z (ESI): 321,1 [M+H]⁺.

Etapa 7:

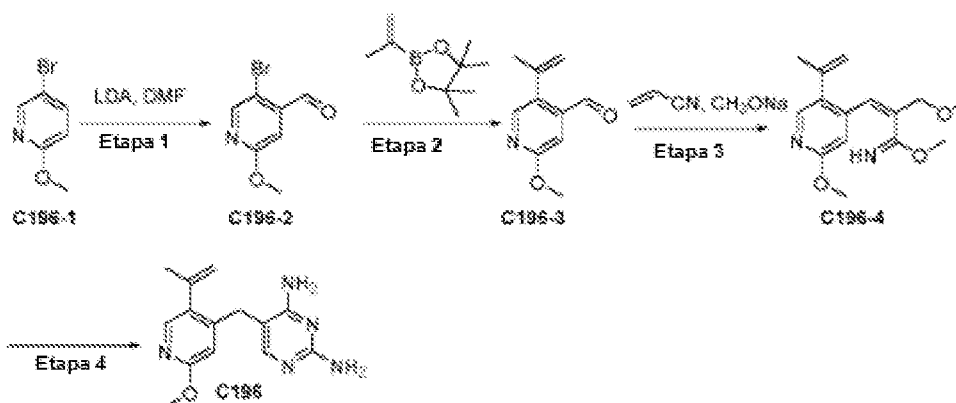
El compuesto **C214-7** (100 mg, 0,31 mmol) se disolvió en etanol (5 ml), se añadieron secuencialmente clorhidrato de guanidina (89 mg, 0,93 mmol) y metóxido de sodio (50 mg, 0,93 mmol), y la reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar el compuesto **C214** (24 mg, sólido amarillo claro, rendimiento 24 %).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,22 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS m/z (ESI): 286,8 [M+H]⁺.

El compuesto en la siguiente tabla se preparó de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 38.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 38	Datos de caracterización
C192 (compuesto 192)		5-((2-(metilamino)-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina	El yodoetano en la Etapa 2 se reemplazó con yodometano.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,82 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). MS m/z (ESI): 272,8 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 39: preparación de 5-((2-metoxi-5-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)metil)pirimidina-2,4-diamina (C196, compuesto 196)



Etapa 1:

El compuesto **C196-1** (10 g, 0,053 mol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (50 ml), se añadió diisopropilamida de litio (32 ml, 0,064 mol) a -65 °C, y la solución de reacción se agitó a -65 °C durante 15 minutos. Luego, se añadió DMF (5,8 g, 0,080 mol) por goteo, y la solución de reacción se agitó a -65 °C durante 30 minutos. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente

completa. La solución de reacción se vertió en agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro (20 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=100:1), para proporcionar el compuesto **C196-2** (4 g, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 36 %). MS m/z (ESI): 215,8 [M+H]⁺.

Etapas 2:

El compuesto **C196-2** (4 g, 0,019 mol) se disolvió en 1,4-dioxano (50 ml), y el borato de isopropenilpinacol (6,25 g, 0,072 mol), carbonato de potasio (7,7 g, 0,056 mol), Pd(PPh₃)₄ (0,1 g) y agua (5 ml) se añadieron secuencialmente. La purga con nitrógeno se realizó 3 veces, y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1), para proporcionar el compuesto **C196-3** (2,4 g, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 73 %). MS m/z (ESI): 178,0 [M+H]⁺.

Etapas 3

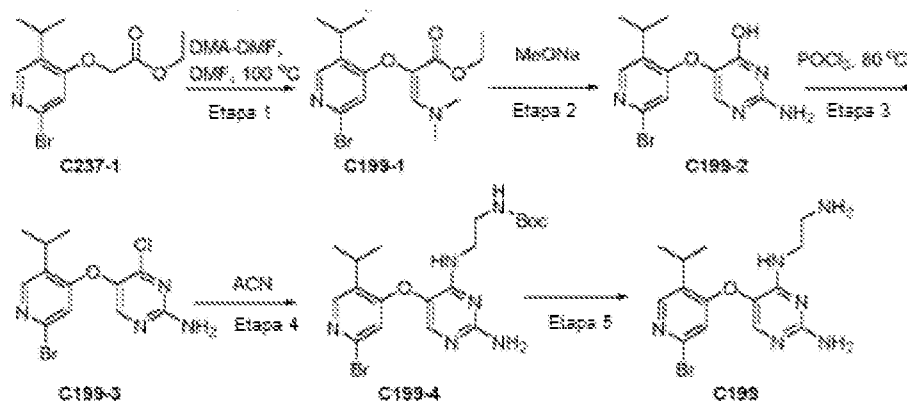
El compuesto **C196-3** (354 mg, 0,0020 mol) se disolvió en metanol (10 ml), acrilonitrilo (212 mg, 0,0040 mol), metóxido de sodio (212 mg, 0,0030 mol) se añadió secuencialmente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto **C196-4**, y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa (350 mg, líquido aceitoso amarillo claro, rendimiento 64 %). MS m/z (ESI): 205,9 [M+H]⁺.

Etapas 4:

El compuesto **C196-4** (300 mg, 1,09 mmol) se disolvió en metanol (20 ml), se añadió carbonato de guanidina (1,3 g, 10,9 mmol), y la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1) para proporcionar el compuesto **C196** (150 mg, sólido blanco, rendimiento 51 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*) δ 7,96 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 1,99 (s, 3H). MS m/z (ESI): 272,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 40: preparación de N⁴-(2-aminoetil)-5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C199, compuesto 199)

**Etapa 1:**

El compuesto **C237-1** (4,5 g, 0,015 mol) se disolvió en DMF (30 ml), se añadió DMF-DMA (5,6 g, 0,047 mol) y la solución de reacción se agitó a 130 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C199-1** (2 g, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 40 %). MS m/z (ESI): 342,8 [M+H]⁺.

Etapa 2:

El compuesto **C199-1** (2 g, 0,0056 mol) se disolvió en etanol (20 ml), se añadieron secuencialmente clorhidrato de guanidina (3,2 g, 0,034 mol) y metóxido de sodio (1,82 g, 0,034 mol), y la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida, se añadió agua purificada (50 ml), luego se ajustó a un valor de pH de 7 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (100 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron una vez con salmuera saturada (100 ml), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro (10 g) durante media hora, se filtraron y se concentraron para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1~5:1) para proporcionar el compuesto **C199-2** (0,7 g, sólido amarillo claro, rendimiento 38 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (s, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 324,8 [M+H]⁺.

Etapa 3:

El compuesto **C199-2** (200 mg, 0,617 mmol) se disolvió en oxloruro de fósforo (1 ml), la reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (30 ml), luego se ajustó a un valor de pH de 7-8 con bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (50 ml $\times$ 3). Las fases orgánicas se combinaron, luego se lavaron con salmuera saturada (50 ml), se añadieron con sulfato de sodio anhidro, se secaron durante media hora y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1~1:1), para proporcionar el compuesto **C199-3** (90 mg, sólido amarillo claro, rendimiento 42 %).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 3,38 - 3,35 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 342,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4:

El compuesto **C199-3** (15 mg, 0,044 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml), se añadió (2-aminoetil)carbamato de *terc*-butilo (0,5 ml) y la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto **C199-4**, y este producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. (10 mg, líquido aceitoso amarillo claro, rendimiento 47 %). MS m/z (ESI): 467,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5:

El compuesto **C199-4** (10 mg, 0,021 mmol) se disolvió en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento para proporcionar el compuesto **C199** (4 mg, sólido blanco, rendimiento 50 %).

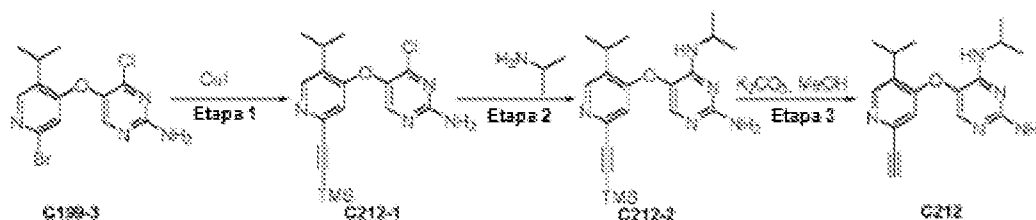
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 3,84 (t, J = 5,6 Hz, 6H), 3,42 - 3,37 (m, 1H), 3,25 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 366,7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El compuesto en la siguiente tabla se preparó de acuerdo con un método similar al descrito en el Ejemplo 40.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 40	Datos de caracterización
C217 (compuesto 217)		5-((2-bromo-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-4-hidrazinilpirimidin-2-amina	El (2-aminoetil)carbamato de <i>terc</i> -butilo en la Etapa 4 se reemplazó con hidrazinacarboxilato de <i>terc</i> -butilo.	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 338,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 41: preparación de 5-((2-etinil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N⁴-isopropilpirimidina-2,4-diamina (C212, compuesto 212)

[0376]



Etapla 1:

El compuesto **C199-3** (700 mg, 0,020 mol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), trimetilsililacetileno (200 mg, 0,020 mol), N,N-diisopropiletilamina (1,2 g, 0,0095 mol), yoduro cuproso (40 mg, 0,21 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (143 mg, 0,21 mmol) se añadieron secuencialmente, y la solución de reacción se agitó bajo la protección de nitrógeno a 50 °C durante 2 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1~5:1), para proporcionar el compuesto **C212-1** (400 mg, sólido amarillo, rendimiento 55 %). MS m/z (ESI): 361,1 [M+H]⁺.

Etapla 2:

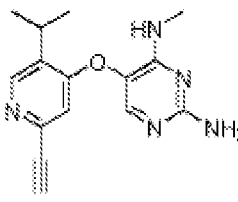
El compuesto **C212-1** (20 mg, 0,056 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 ml), se añadió isopropilamina y la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue esencialmente completa. La solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto, que se purificó por cromatografía de capa fina preparativa de gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1), para proporcionar el compuesto **C212-2** (15 mg, líquido aceitoso amarillo, rendimiento 71 %). MS m/z (ESI): 383,8 [M+H]⁺.

Etapla 3:

El compuesto **C212-2** (15 mg, 0,039 mmol) se disolvió en metanol (5 ml), se añadió carbonato de potasio (5 mg) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La LC-MS indicó que la reacción de los materiales de partida fue completa. La solución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un producto bruto, que se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa de gel de sílice (diclorometano:metanol = 10:1), para proporcionar el compuesto **C212** (3 mg, sólido blanco, rendimiento 25 %).

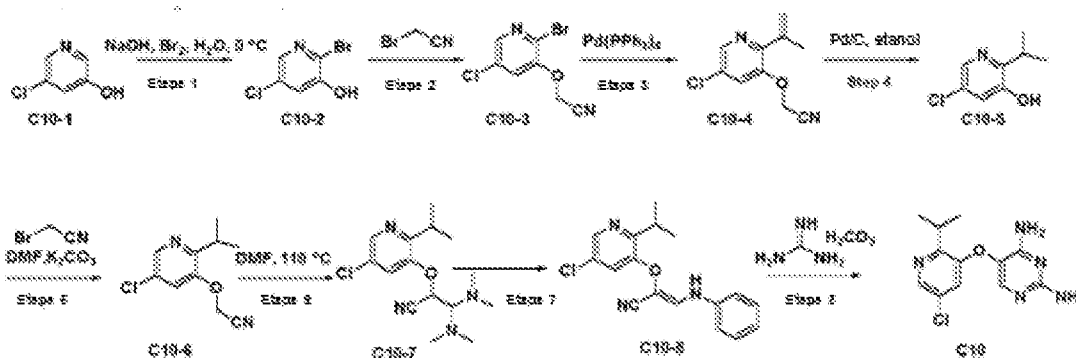
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,42 - 4,39 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 311,8 [M+H]⁺.

Los compuestos en la siguiente tabla se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en el Ejemplo 41.

Núm.	Estructura del compuesto	Nombre del compuesto	Material de partida o reactivo diferente del del Ejemplo 41	Datos de caracterización
C213 (compuesto 213)		5-((2-etil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)-N ⁴ -metilpirimidina-2,4-diamina	La isopropilamina en la Etapa 2 se reemplazó con metilamina.	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8,36 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,45 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 283,8 [M+H] ⁺ .

C211 (compuesto 211)		2-((2-amino-5-((2-etenil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)amino)etanol	La isopropilamina en la Etapa 2 se reemplazó con etanolamina.	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,69 - 3,67 (m, 3H), 3,57 - 3,54 (m, 2H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 313,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
C216 (compuesto 216)		3-((2-amino-5-((2-etenil-5-isopropilpiridin-4-il)oxi)pirimidin-4-il)amino)propano-1,2-diol	La isopropilamina en la Etapa 2 se reemplazó con 3-aminopropano-1,2-diol.	^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,81 - 3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 5H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 6H). MS m/z (ESI): 343,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia: preparación de 5-((5-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)oxi)pirimidina-2,4-diamina (C10, compuesto 10)



5 Etapa 1:

A 20 °C, al compuesto **C10-1** (20 g, 0,155 mol) en una solución acuosa al 10 % de NaOH (140 ml), se añadió lentamente por goteo Br_2 (24,5 g, 0,153 mol) en una solución acuosa al 10 % de NaOH (144 ml). La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min, y luego la solución de reacción se vertió lentamente en agua (300 ml). La gran cantidad de sólido blanco así obtenido se filtró para proporcionar el compuesto **C10-2** (15 g, producto bruto), y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. MS m/z (ESI): 207,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2:

A 25 °C, el compuesto **C10-2** (17 g, 0,07 mol), bromoacetonitrilo (17,5 g, 0,1 mol) se disolvió en DMF (100 ml), y luego se añadió lentamente K_2CO_3 (19,3 g, 0,14 mol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La solución de reacción se vertió lentamente en agua (500 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1, gel de sílice de malla 100-200) para proporcionar el compuesto **C10-3** (8,5 g, sólido amarillo claro, rendimiento: 49,36 %).

¹HRMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 5,38 (s, 2H); MS *m/z* (ESI): 246,7 [M+H]⁺.

Etapas 3:

A 25 °C y bajo la protección de nitrógeno, se añadió tetrakis(trifenilfosfano)paladio (0,8 g) a un sistema mixto del compuesto **C10-3** (8,5 g, 0,034 mol), borato de isopropenilpinacol (11,6 g, 0,069 mol), agua (10 ml), carbonato de potasio (9,6 g, 0,069 mol) y 1,4-dioxano (200 ml). La reacción se agitó a 90 °C durante toda la noche. La solución de reacción se vertió en agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=10:1, gel de sílice de malla 100-200) para proporcionar el compuesto **C10-4** (5,5 g, producto bruto, aceite amarillo claro). MS *m/z* (ESI): 208,9 [M+H]⁺.

Etapas 4:

A 20 °C, se añadió Pd/C húmedo (0,5 g) a una solución del compuesto **C10-4** (5,5 g, 0,0259 mol) en etanol (50 ml). La purga con hidrógeno se realizó 3 veces, la reacción se realizó bajo hidrógeno (0,4 Mpa), y luego se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se concentró hasta la sequedad para proporcionar el compuesto **C10-5** (5,2 g, aceite marrón claro, producto bruto). El producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa. MS *m/z* (ESI): 171,9 [M+H]⁺.

Etapas 5:

A 25 °C, se añadió lentamente K₂CO₃ (8,4 g, 0,06 mol) a una solución del compuesto **C10-5** (5,2 g, 0,03 mol) y bromoacetronitrilo (5,5 g, 0,046 mol) en DMF (50 ml). La reacción se agitó a esta temperatura durante 16 horas. La solución de reacción se vertió en agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, se separó, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=30:1, gel de sílice de malla 100-200) para proporcionar el compuesto **C10-6** (2,7 g, producto oleoso, producto bruto). MS *m/z* (ESI): 210,9 [M+H]⁺.

Etapas 6:

A 25 °C, se añadió bis(dimetilamino)metano e *tert*-butoxi (1 ml) a una solución del compuesto **C10-6** (1 g, 4,76 mmol) en DMF (5 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La solución de reacción se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1, gel de sílice de malla 100-200) para proporcionar el compuesto **C10-7** (0,84 g, aceite, producto bruto). MS *m/z* (ESI): 265,9 [M+H]⁺.

Etapas 7:

A 25 °C, se añadió clorhidrato de anilina (0,2 g, 1,5 mmol) a una solución del compuesto **C10-7** (0,4 g, 1,3 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó a 100 °C durante 5 horas. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo=5:1, UV) indicó que la reacción estaba completa. La solución de reacción se vertió en agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo=20:1, gel de sílice de malla 100-200) para proporcionar **C10-8** (0,26 g, sólido amarillo claro, rendimiento: 64,00 %).

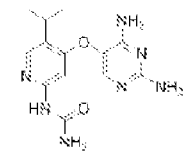
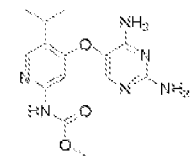
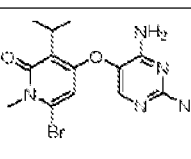
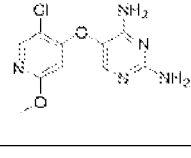
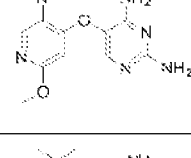
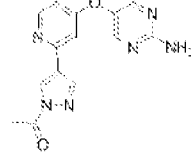
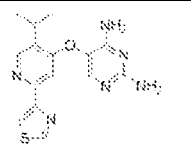
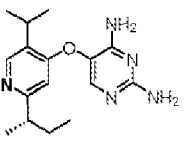
Etapas 8:

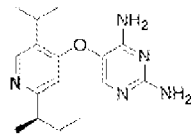
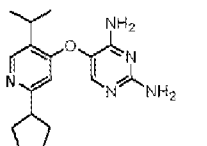
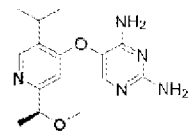
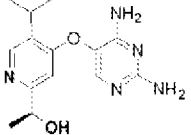
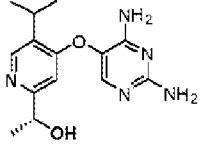
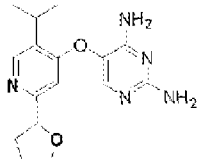
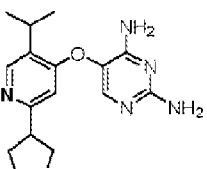
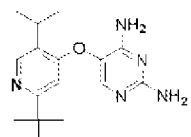
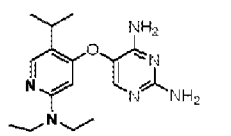
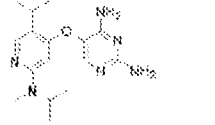
A 25 °C, se añadió carbonato de guanidina (155 mg, 1,27 mmol) a una solución del compuesto **C10-8** (200 mg, 0,64 mmol) en etanol (10 ml). La reacción se agitó bajo radiación con microondas a 100 °C durante 1

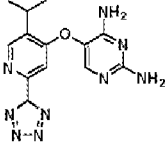
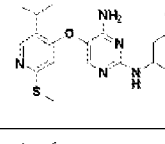
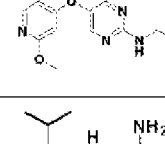
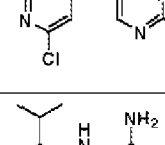
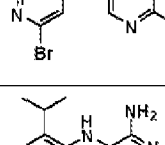
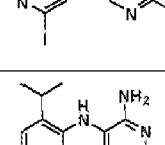
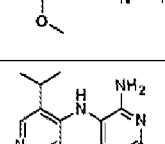
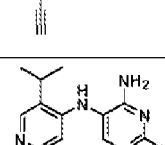
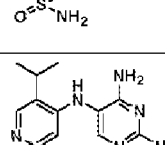
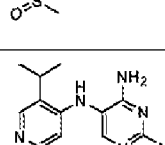
h. La solución de reacción se concentró a presión reducida para dar un producto bruto. El producto bruto se añadió a una solución de éter de petróleo:acetato de etilo=1:30, se agitó durante 1 h y se filtró para proporcionar el compuesto **C10** (20 mg, sólido amarillo claro, rendimiento: 11,2 %, compuesto 10).

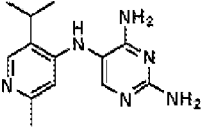
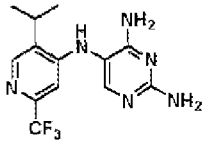
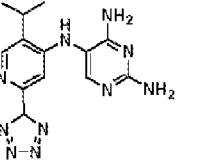
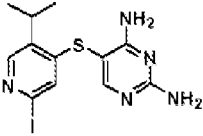
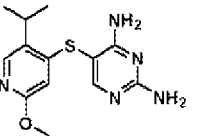
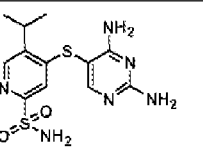
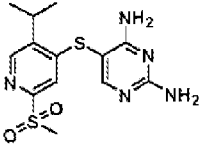
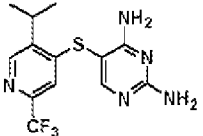
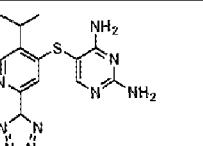
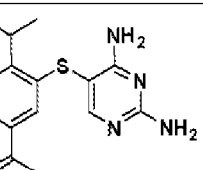
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 3,53 - 3,49 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); MS *m/z* (ESI): 279,9 [M+H]⁺.

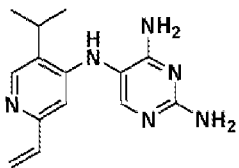
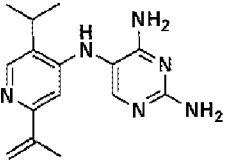
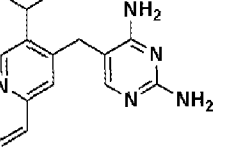
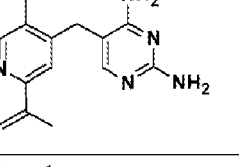
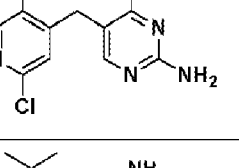
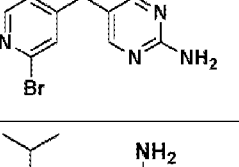
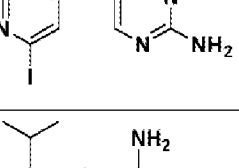
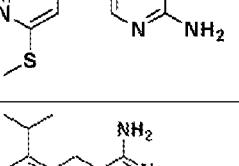
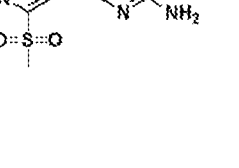
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con métodos similares a los descritos en los Ejemplos anteriores.

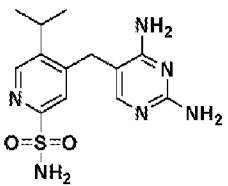
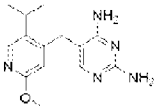
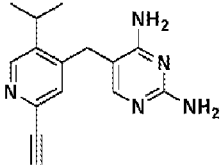
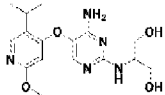
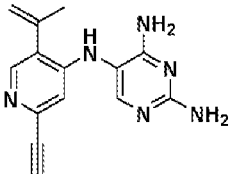
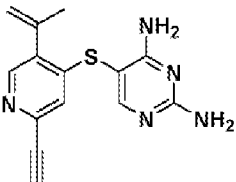
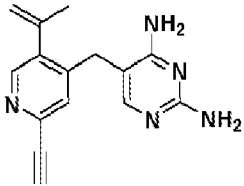
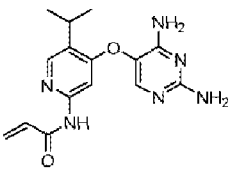
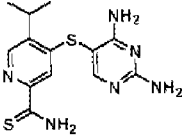
Núm.	Estructura	Datos de MS
C24		303,9
C25		318,9
C28		353,8
C29		267,8
C32		276,9
C36		353,9
C37		328,9
C50		301,9

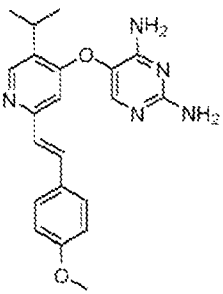
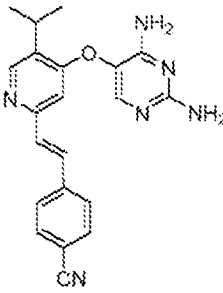
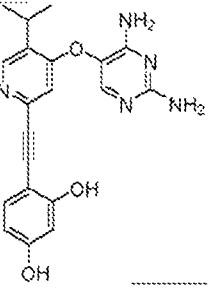
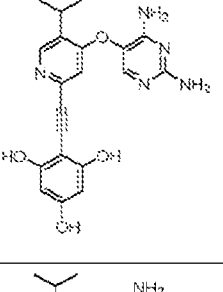
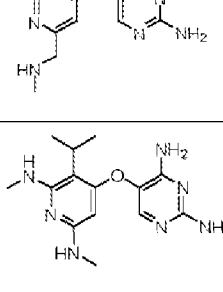
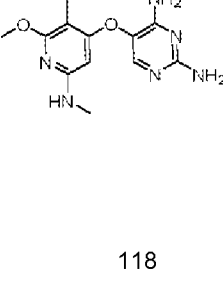
C51		301,9
C53		313,9
C55		303,9
C56		289,9
C57		289,9
C58		315,9
C59		315,9
C60		301,9
C62		316,9
C64		316,9

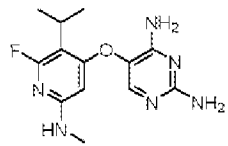
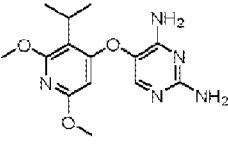
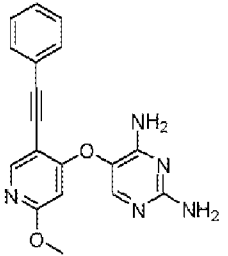
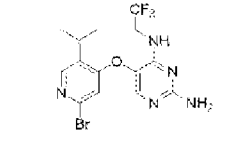
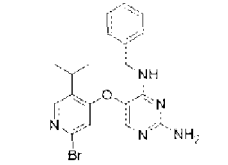
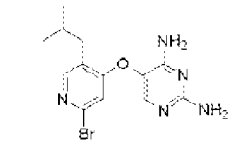
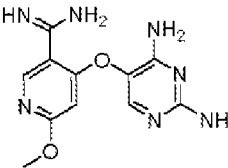
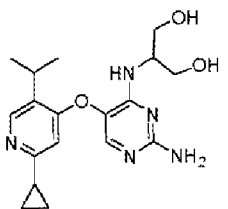
C68		313,9
C69		394,0
C70		350,0
C73		278,9
C74		322,8
C75		370,8
C76		274,9
C77		268,9
C78		323,9
C79		322,9
C80		290,9

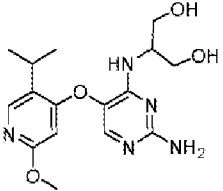
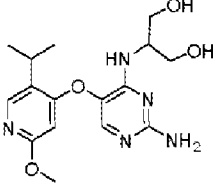
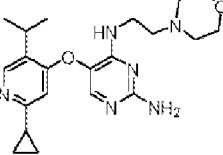
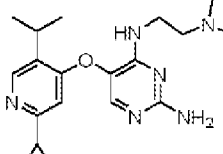
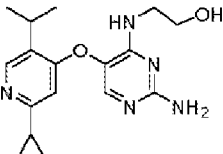
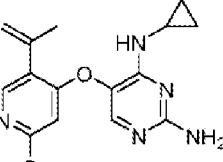
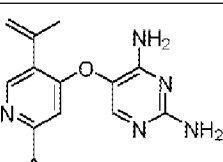
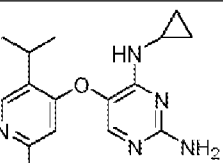
C81		258,9
C82		312,9
C83		312,9
C86		387,8
C87		291,9
C89		340,8
C90		339,9
C93		329,9
C94		329,9
C96		301,9

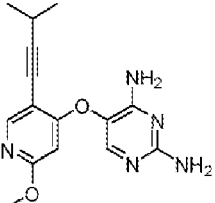
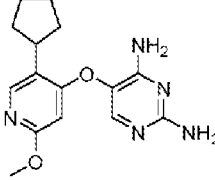
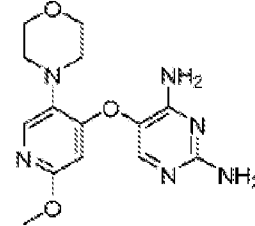
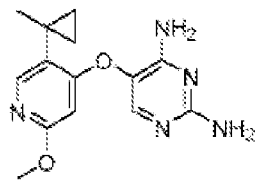
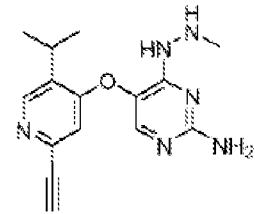
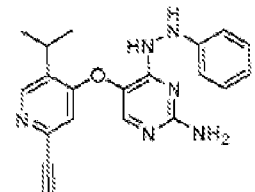
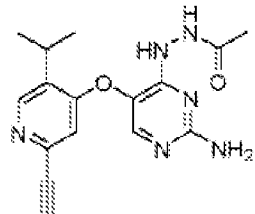
C97		270,9
C98		284,9
C99		269,9
C100		283,9
C101		277,9
C102		321,8
C103		369,8
C104		289,9
C105		321,9

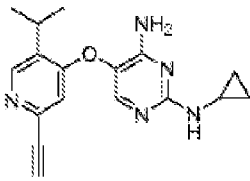
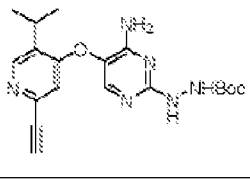
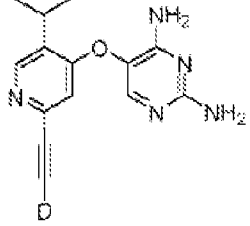
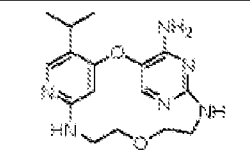
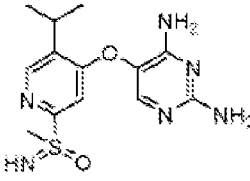
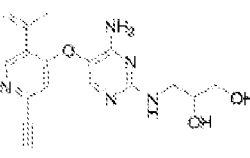
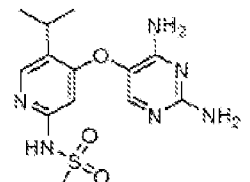
C106		322,9
C107		273,9
C108		267,9
C110		349,9
C112		266,9
C113		283,8
C114		265,9
C123		314,9
C130		320,8

C139		377,9
C140		372,9
C146		377,9
C147		393,9
C156		288,9
C158		303,9
C159		304,9

C160		292,9
C161		305,9
C166		333,9
C167		405,8
C168		413,8
C16S		337,8
C178		275,9
C184		359,9

C185		349,9
C186		343,0
C187		399,0
C188		383,1
C189		329,9
C190		313,9
C191		283,9
C193		325,9

C200		299,9
C206		301,9
C220		318,9
C221		287,9
C223		298,9
C224		360,9
C225		326,9

C232		309,9
C234		384,9
C240		270,9
C244		330,9
C245		322,9
C247		341,9
C248		338,9

Ensayo biológico: determinación de la actividad inhibidora de los compuestos en los receptores P2X3 y P2X2/3 humanos

5 Las células se sembraron en una placa de cultivo celular de 384 pocillos recubierta con poli-D-lisina (Corning) a una densidad de 11 000 células/pocillo/25 µl de medio de inoculación celular, y se cultivaron en una incubadora celular durante toda la noche. El día de la prueba, el colorante de calcio 6 se diluyó a una concentración de 2X con un amortiguador de ensayo, se añadieron 25 µl del colorante de calcio 6 2X a la placa de cultivo celular de 384 pocillos, que se incubó a 37 °C durante 2 horas, y luego se colocó a temperatura ambiente para su uso posterior. El compuesto de prueba y el agonista, α,β-MeATP se diluyeron

- a una concentración de 7X con el amortiguador de ensayo, se añadieron 10 µl del compuesto de prueba de 7X a la placa de cultivo celular de 384 pocillos, que se incubó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y se transfirieron 10 µl de 7X α,β -MeATP a la placa de cultivo celular de 384 pocillos. Los datos se midieron y analizaron mediante el uso de FLIPR Tetra, y la concentración media inhibidora (CI_{50}) del compuesto de prueba en los receptores P2X3 y P2X2/3 se calculó con la ecuación de cuatro parámetros GraphPad Prism.
- 5 Estirpes celulares: células renales embrionarias humanas HEK293-P2X3 y HEK293-P2X2/3 que expresan de manera estable estirpes celulares;
- Medio de cultivo celular completo: DMEM High Glucose (Life Technology), que contenía suero fetal bovino al 10 %, 4 mM de GlutaMAX, penicilina-estreptomicina al 1 % y 350 µg/ml de G418;
- 10 Medio de inoculación celular: DMEM High Glucose (Life Technology), que contenía suero fetal bovino al 2 %, 4 mM de GlutaMAX;
- Condiciones del cultivo celular: 37 °C, 5 % de CO₂;
- Amortiguador del ensayo: HBSS (que contiene iones de calcio y magnesio), que contenía HEPES 20 mM;
- 15 Equipo de detección: FLIPR Tetra (Molecular Devices);
- Parámetros de detección: longitud de onda de excitación 470-495 nm, longitud de onda de emisión 515-575 nm; la señal de fluorescencia se midió una vez cada segundo durante 260 segundos en total.
- Los datos experimentales obtenidos del ensayo biológico anterior se muestran en la tabla más abajo.

Compuesto núm.	CI_{50} P2X3 (µM)
C1	0,7460
C2	0,0881
C3	0,2047
C4	0,1022
C6	0,348
C9	0,2543
Compuesto de referencia C10	2,5070
C12	0,0736
C13	0,3552
C15	0,3070
C16	0,8015
C20	0,0444
C21	0,131
C22	0,037
C23	0,3650
C33	0,238
C35	1,1670
C38	0,787
C39	0,166

ES 2 980 935 T3

C41	1,8540
C43	0,0550
C44	0,1156
C45	0,4350
C52	0,147
C61	0,274
C65	0,334
C66	0,085
C67	0,490
C71	0,072
C72	0,127
C84	0,536
C85	0,078
C88	0,133
C91	0,227
C92	0,109
C95	0,138
C111	0,104
C117	0,151
C118	0,142
C119	0,540
C120	0,492
C124	1,243
C125	0,731
C127	0,147
C129	0,377
C133	1,441
C134	0,391
C135	0,303
C136	0,270
C137	0,503
C138	0,635
C142	0,302
C145	0,809
C148	0,215
C149	0,130

ES 2 980 935 T3

C150	0,211
C151	0,59
C152	0,211
C153	0,083
C154	0,072
C155	0,926
C157	0,736
C162	0,296
C164	0,046
C165	0,163
C172	0,116
C173	0,188
C174	0,100
C175	0,108
C176	0,611
C179	0,051
C180	0,207
C181	0,084
C182	0,67
C192	0,053

(continuación)

Compuesto núm.	P2X3 IC ₅₀ (μM)
C194	0,322
C195	0,316
C196	0,208
C199	0,186
C201	0,316
C202	0,103
C203	0,157
C204	0,044
C207	0,113
C208	0,07528
C209	0,144
C210	0,269
C211	0,064
C212	0,081
C213	0,112
C214	0,044
C215	0,08818
C216	0,062
C218	0,186
C222	0,048
C226	0,1146
C227	0,948
C228	0,119
C229	0,065
C230	0,060
C233	0,072
C235	0,090
C236	0,088
C237	0,363
C238	0,104
C239	0,107
C242	0,744

(continuación)

Compuesto núm.	P2X2/3 CI ₅₀ (μM)
----------------	------------------------------

ES 2 980 935 T3

C2	0,2490
C3	0,3411
C4	0,1583

ES 2 980 935 T3

(continuación)

Compuesto núm.	P2X2/3 CI50 (µM)
C9	0,3788
Compuesto de referencia C10	1,8200
C12	0,0567
C13	0,5992
C15	0,7930
C20	0,0757
C21	0,200
C22	0,057
C23	0,6440
C33	0,262
C39	0,243
C43	0,1800
C44	0,4228
C52	0,589
C61	0,592
C65	0,506
C66	0,154
C71	0,067
C72	0,089
C84	0,742
C85	0,205
C88	0,122
C91	0,271
C92	0,222
C95	0,163
C111	0,129
C117	0,487
C118	0,366
C119	0,505
C127	0,234
C133	0,770
C134	0,685
C135	0,488

ES 2 980 935 T3

C136	0,416
C137	0,567
C142	0,549
C145	0,623
C148	0,113

ES 2 980 935 T3

(continuación)

Compuesto núm.	P2X2/3 CI50 (µM)
C149	0,266
C150	0,232
C151	0,961
C152	0,375
C153	0,096
C154	0,046
C157	0,978
C162	0,429
C164	0,071
C165	0,338
C172	0,209
C173	0,259
C174	0,145
C175	0,141
C176	0,984
C179	0,043
C180	0,220
C181	0,078
C192	0,069
C194	0,446
C196	0,652
C199	0,333
C201	0,498
C202	0,166
C203	0,275
C204	0,056
C207	0,163
C208	0,1055
C209	0,209
C210	0,399
C211	0,121
C212	0,123
C213	0,295
C214	0,072

ES 2 980 935 T3

C215	0,1942
C216	0,065
C218	0,383
C222	0,040

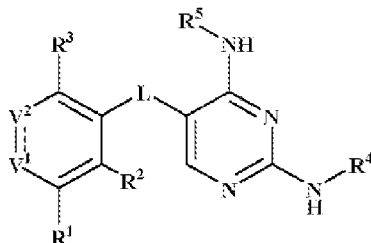
(continuación)

Compuesto núm.	P2X2/3 CI50 (µM)
C226	0,1547
C228	0,125
C229	0,113
C230	0,106
C233	0,125
C235	0,145
C236	0,134
C237	0,781
C238	0,206
C239	0,131

De acuerdo con los datos experimentales en la tabla anterior, en comparación con el compuesto de referencia 10 (el grupo correspondiente a V^1 en la Fórmula (I) de la presente invención es un grupo que contiene carbono, y el grupo correspondiente a V^2 es un átomo de nitrógeno), los compuestos de prueba (los grupos correspondientes a V^1 en Fórmula (I) son todos grupos que contienen nitrógeno y los grupos correspondientes a V^2 son todos grupos que contienen carbono) tienen una actividad inhibidora significativamente aumentada en los receptores P2X3 y P2X2/3. Los compuestos restantes de la presente invención también tienen una actividad inhibidora significativamente aumentada en los receptores P2X3 y P2X2/3.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en donde:

L se selecciona del grupo que consiste en C(=O), CRR', NR, O, S, S=O y S(=O)₂;

V¹ se selecciona del grupo que consiste en N,



y NR;

V² se selecciona del grupo que consiste en CR⁶, y C(=O);

-- representa un enlace único o un enlace doble, siempre que cuando -- es un enlace único, V¹ es NR y V² es C(=O);

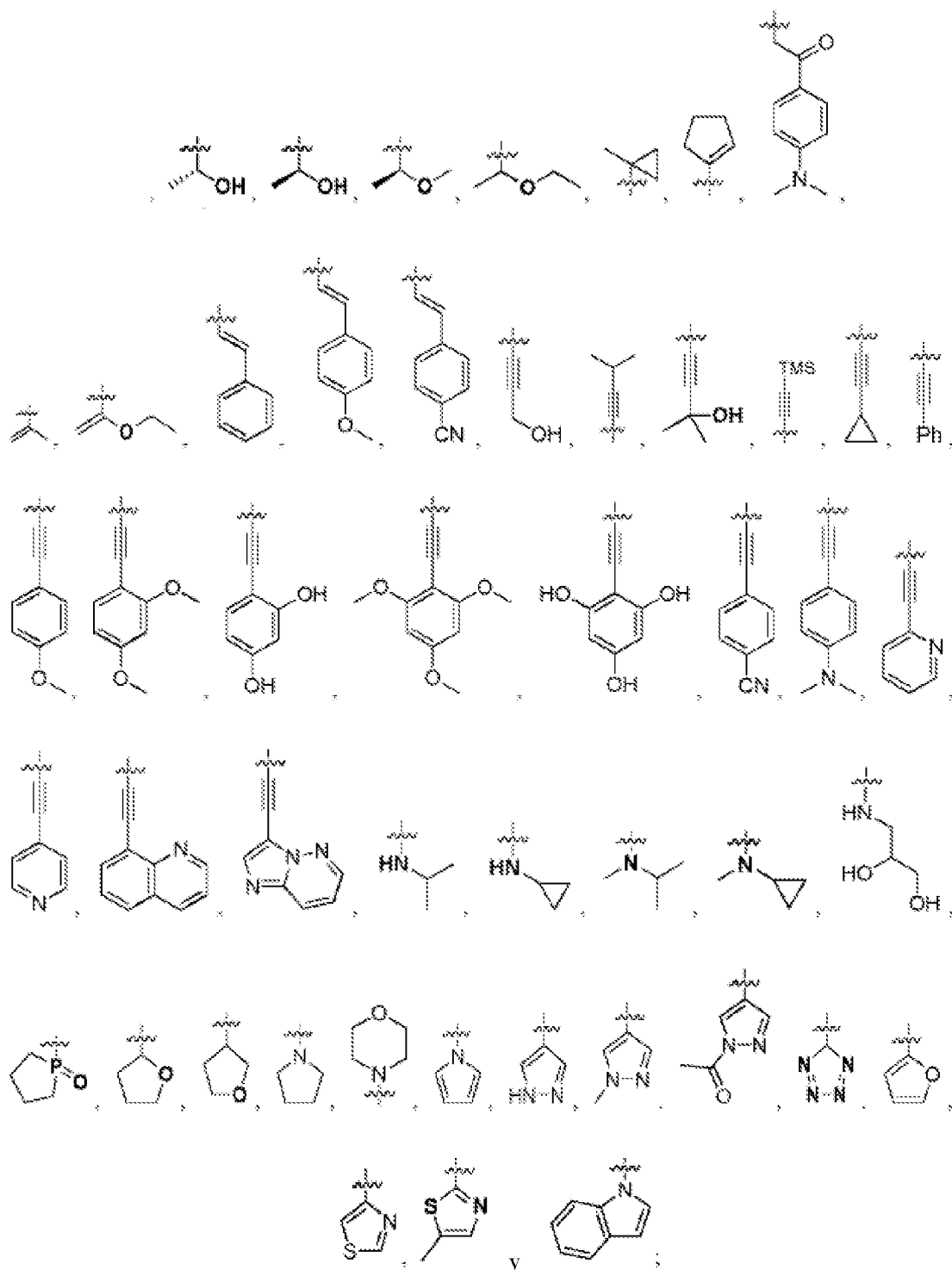
R y R' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂, y como máximo 2 miembros de anillo en el hidrocarbilo cíclico y heterociclilo son C(=O);

R¹, R² y R⁶ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -SH, -Se-R, -Si(R)₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^b, -S(=O)(=NR)R^a, -NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, -C(=S)NR^aR^b, -C(=NR)NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -NR^a-S(=O)₂R^b, -NR^a-C(=O)-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a, -alquilenilo C₁₋₆-C(=O)R, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a, -O-alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b y -P(=O)R^aR^b;

R³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -SH, -Se-R, -Si(R)₃, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, haloalquilo C₁₋₆, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^aR^b, -S(=O)(=NR)R^a, -NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, -C(=S)NR^aR^b, -C(=NR)NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -NR^a-S(=O)₂R^b, -NR^a-C(=O)-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a, -alquilenilo C₁₋₆-C(=O)R, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a, -O-alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b y -P(=O)R^aR^b;

R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, -C(=O)OR^a, -NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -alquilenilo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquilenilo C₁₋₆-OR^a, -alquilenilo C₁₋₆-

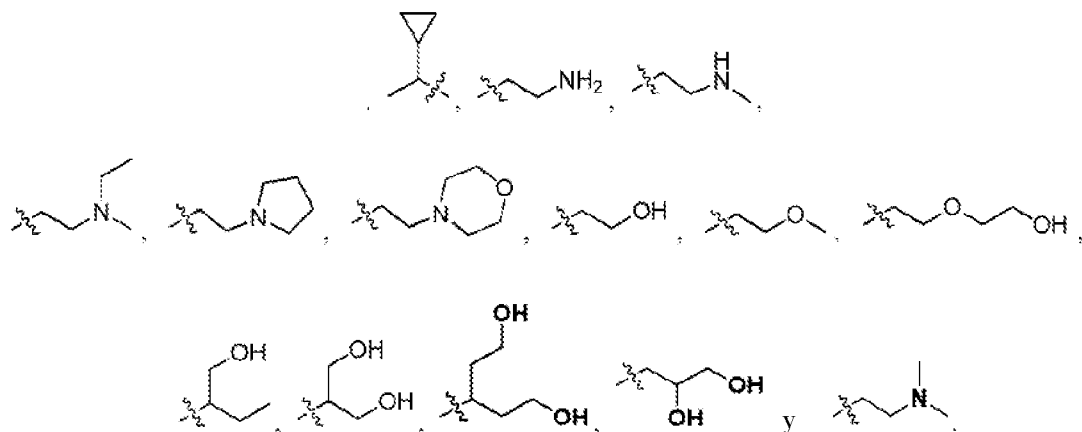
- O-alquileo C₁₋₆-OR^a, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; alternativamente, R¹ y R⁴ juntos forman -NHCH₂CH₂-O-CH₂CH₂-;
- 5 el alquilo, alquileo, alqueno, alquino, hidrocarbilo cíclico, heterociclilo, arilo, heteroarilo y aralquilo anterior, en cada ocurrencia, se sustituyen cada uno opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, amino, ciano, nitro, -Si(R)₃, alquilo C₁₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros, aralquilo C₆₋₁₂, -C(=O)R^a, -OC(=O)R^a, -C(=O)OR^a, -OR^a, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^a R^b, -NR^aR^b, -C(=O)NR^aR^b, -NR^a-C(=O)R^b, -NR^a-C(=O)OR^b, -NR^a-S(=O)₂-R^b, -NR^a-C(=O)-NR^aR^b, -alquileo C₁₋₆-NR^aR^b, -alquileo C₁₋₆-OR^a, -alqueno C₁₋₆-OR^a y -O-alquileo C₁₋₆-NR^aR^b, el alquilo, hidrocarbilo cíclico, heterociclilo, arilo, heteroarilo y aralquilo se sustituyen opcionalmente además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
- 10 halógeno, hidroxilo, oxo, amino, ciano, nitro, -NR^aR^b, alquilo C₁₋₆, alquilo O-C₁₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; y
- 15 R^a y R^b, en cada ocurrencia, cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -OH, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₁₀ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂; alternativamente, R^a y R^b junto con el átomo al que se unen forman un anillo heterociclo o heteroaromático de 3 a 12 miembros, los grupos anteriores se sustituyen opcionalmente además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, oxo, amino, ciano, nitro, alquilo
- 20 C₁₋₆, O-alquilo C₁₋₆, hidrocarbilo cíclico C₃₋₆ saturado o parcialmente insaturado, heterociclilo de 3 a 10 miembros saturado o parcialmente insaturado, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 a 14 miembros y aralquilo C₆₋₁₂.
- 25
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en donde R^a y R^b, en cada
- 30 ocurrencia, cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -OH, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, fenilo, bencilo, metoxi y etoxi; alternativamente, R^a y R^b junto con el átomo al que se unen forman un anillo heterocíclico o heteroaromático de 5 a 8 miembros.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en donde R¹, R² y R⁶ se
- 35 seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂, -OH, -SH, -Se-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, vinilo, propenilo, alilo, etinilo, propinilo, trifluorometilo, acetilo, C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CF₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -N(C₂H₅)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NH-C(=O)CH₃, -NH-C(=O)CH=CH₂,
- 40 metoxi, etoxi, propoxi, fenilo, -NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)OCH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SC(CH₃)₃, -SBn, -S(=O)CH₃, -S(=O)Bn, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂Bn, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -S(=O)(=NH)CH₃, -P(=O)(CH₃)₂, -P(=O)(C₂H₅)₂,



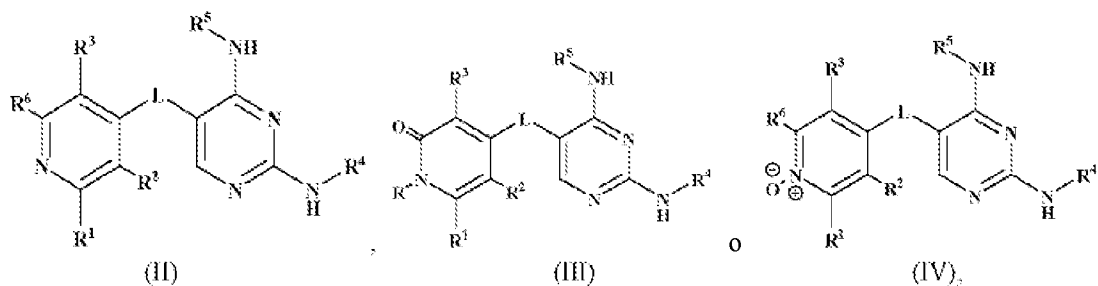
5

R^3 se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, -CN, -NH₂, -OH, -SH, -Se-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, vinilo, propenilo, alilo, etinilo, propinilo, trifluorometilo, acetilo, -C(=O)OH, -C(=O)NH₂, -C(=S)NH₂, -C(=NH)NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CF₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)(C₂H₅), -N(C₂H₅)₂, -NHCH₂CH₂OH, -NH-C(=O)CH₃, -NH-C(=O)CH₂, metoxi, etoxi, propoxi, fenilo, -NH-C(=O)-NH₂, -NH-C(=O)OCH₃, -SCH₃, -SCH₂CH₃, -SC(CH₃)₃, -SBn, -S(=O)CH₃, -S(=O)Bn, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂zBn, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -S(=O)(NH)CH₃, -P(=O)(CH₃)₂, -P(=O)(C₂H₅)₂,

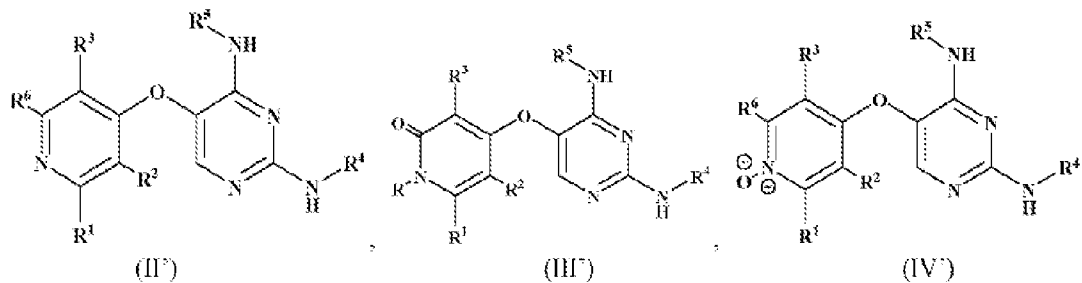
- 136

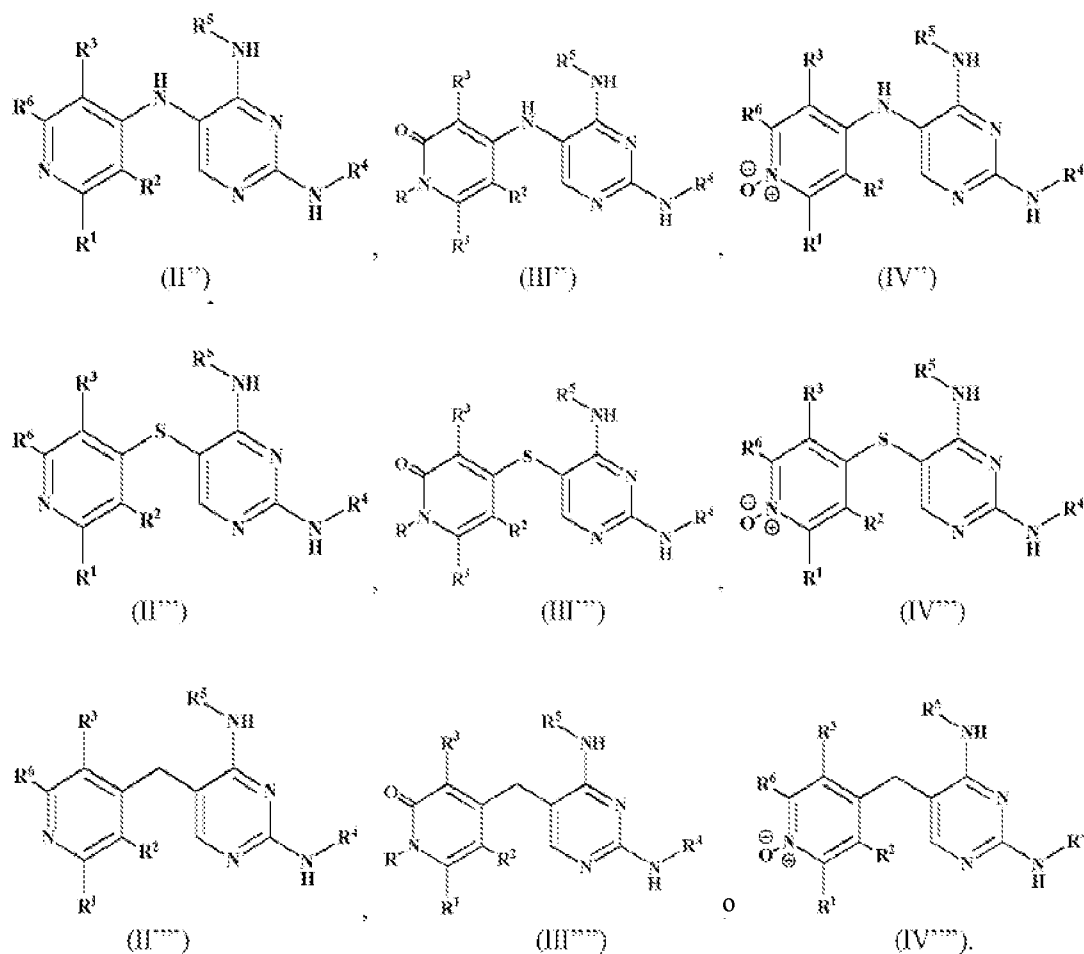


5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto tiene la estructura de cualquiera de las fórmulas siguientes:

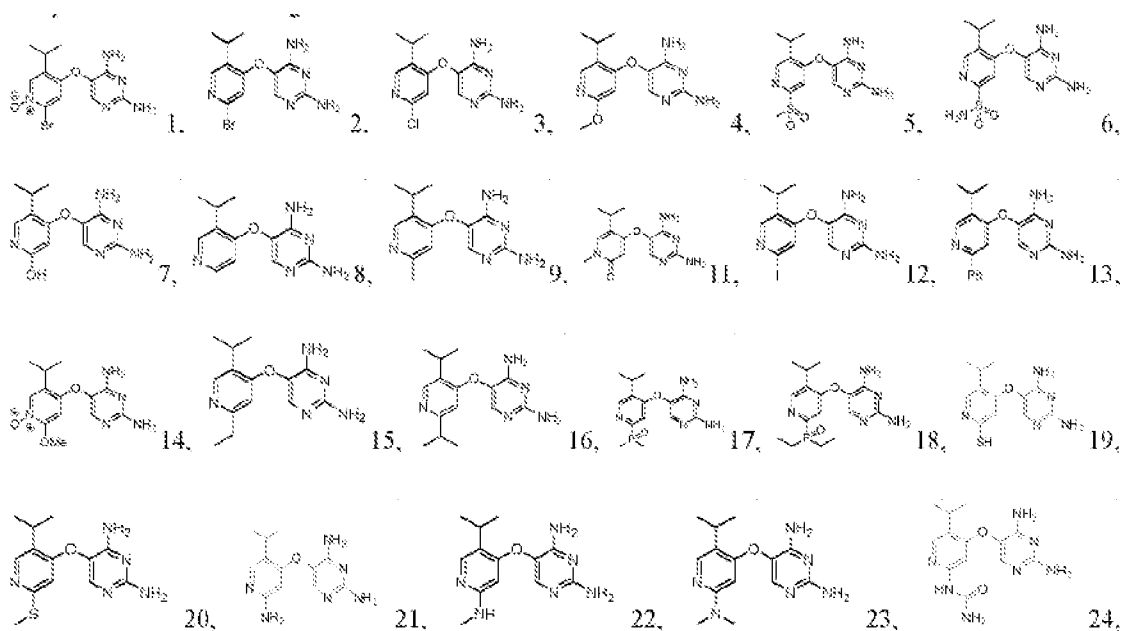


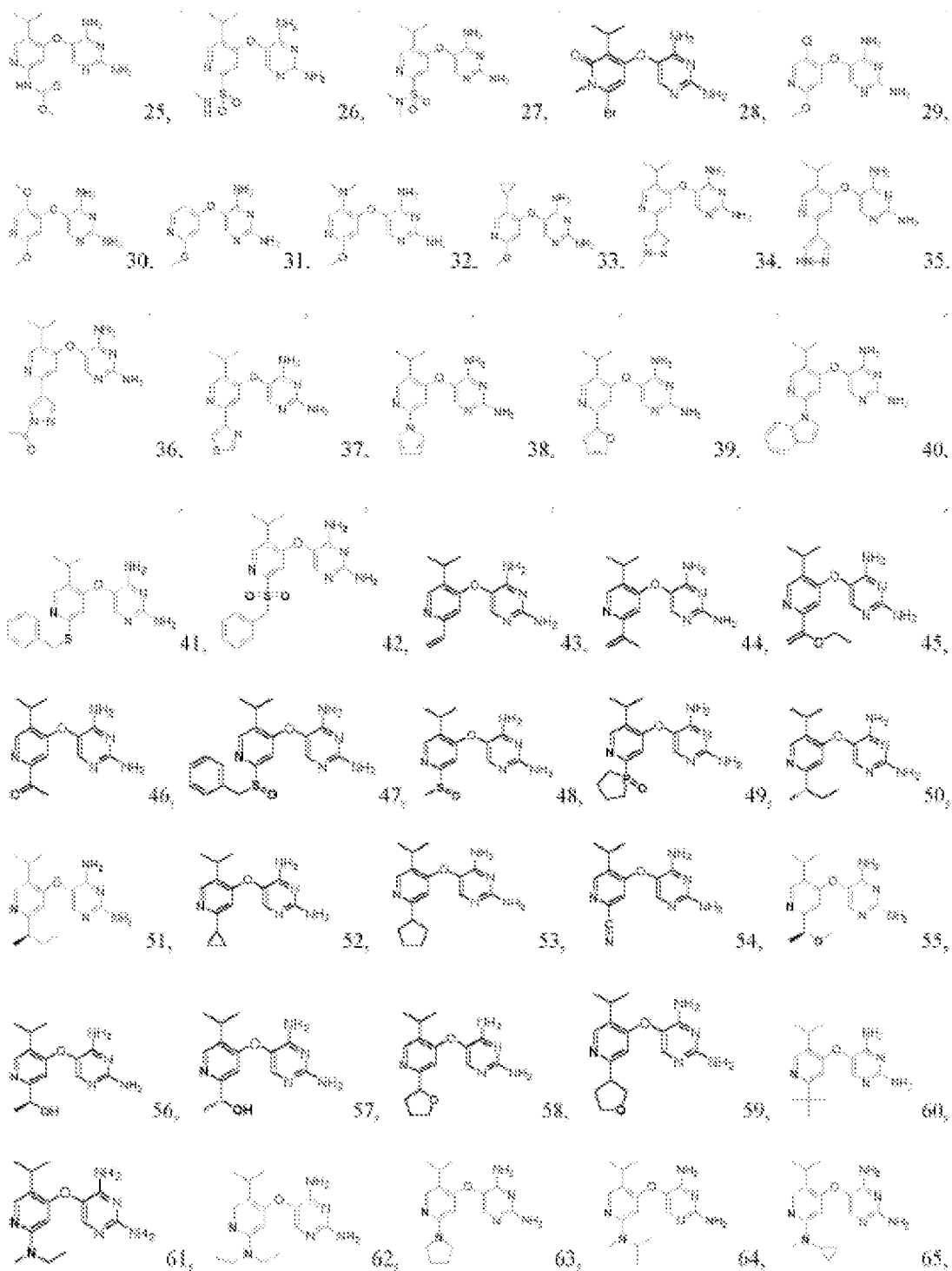
preferentemente tiene la estructura de cualquiera de las siguientes fórmulas:

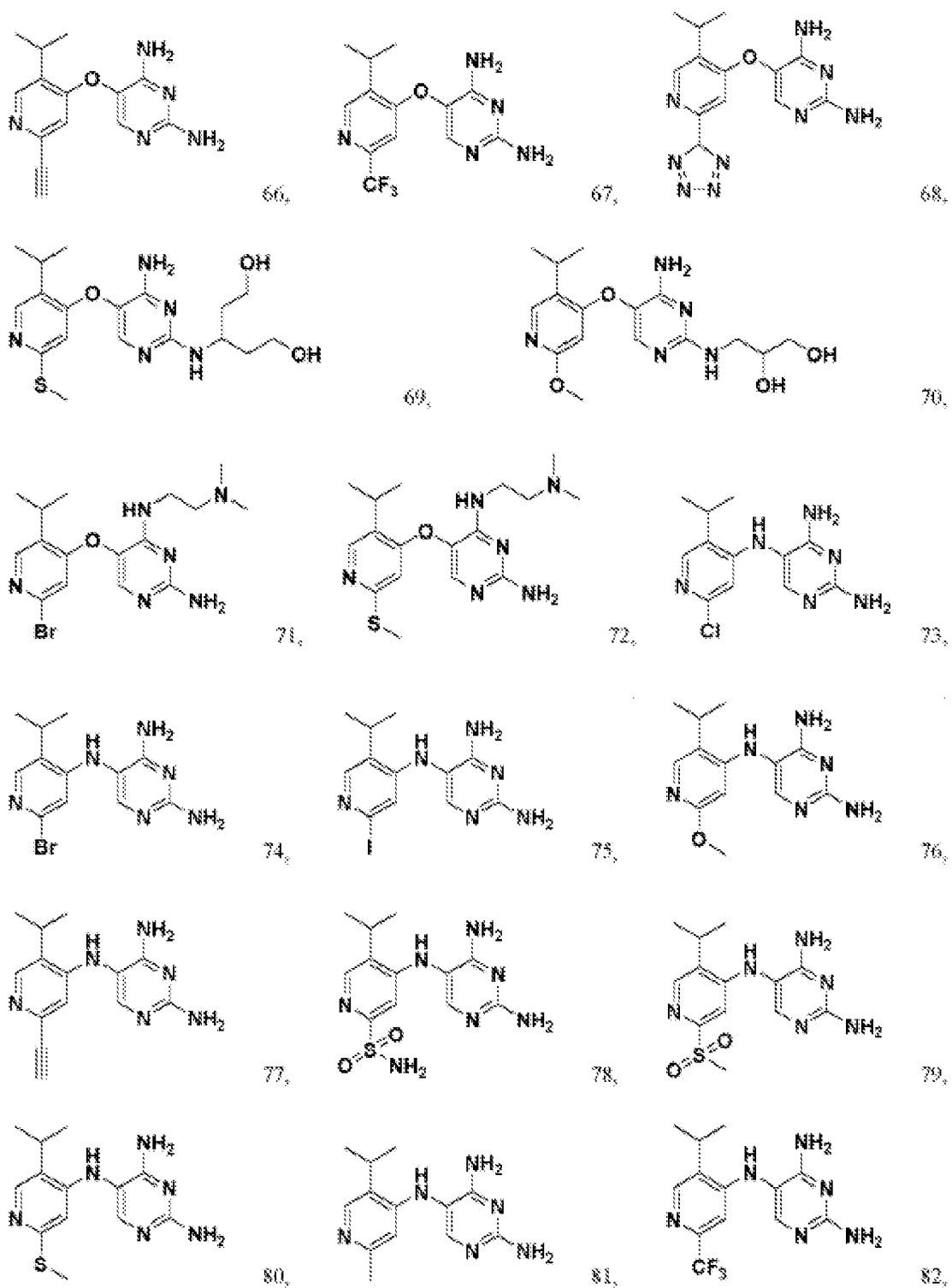


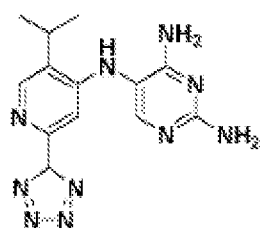


6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto tiene la siguiente estructura:

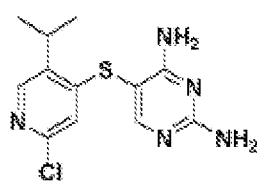




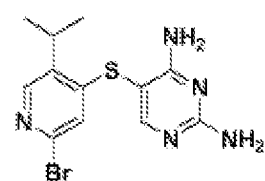




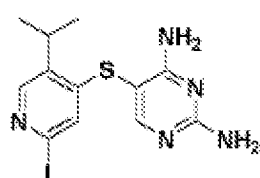
83.



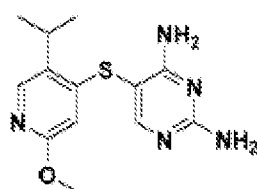
84.



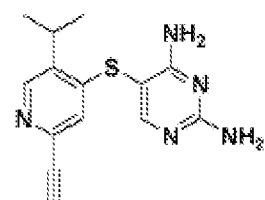
85.



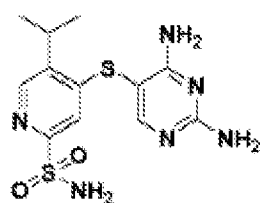
86.



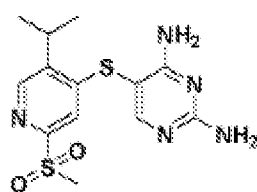
87.



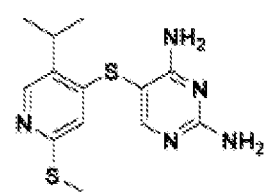
88.



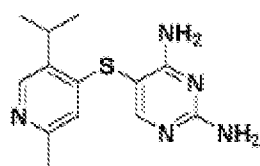
89.



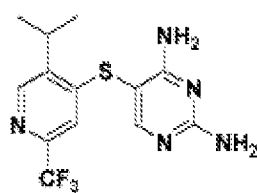
90.



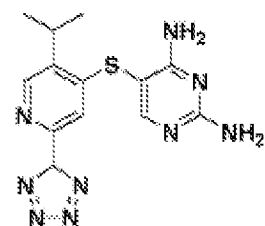
91.



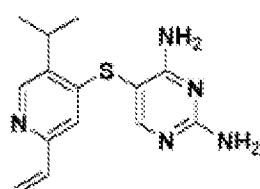
92.



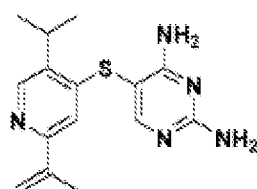
93.



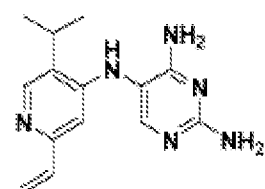
94.



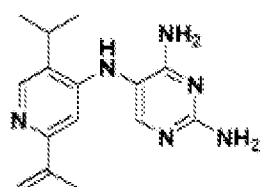
95.



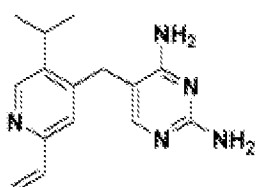
96.



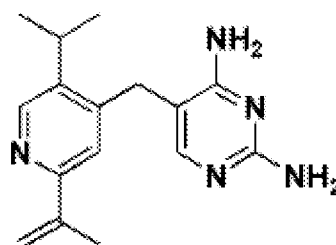
97.



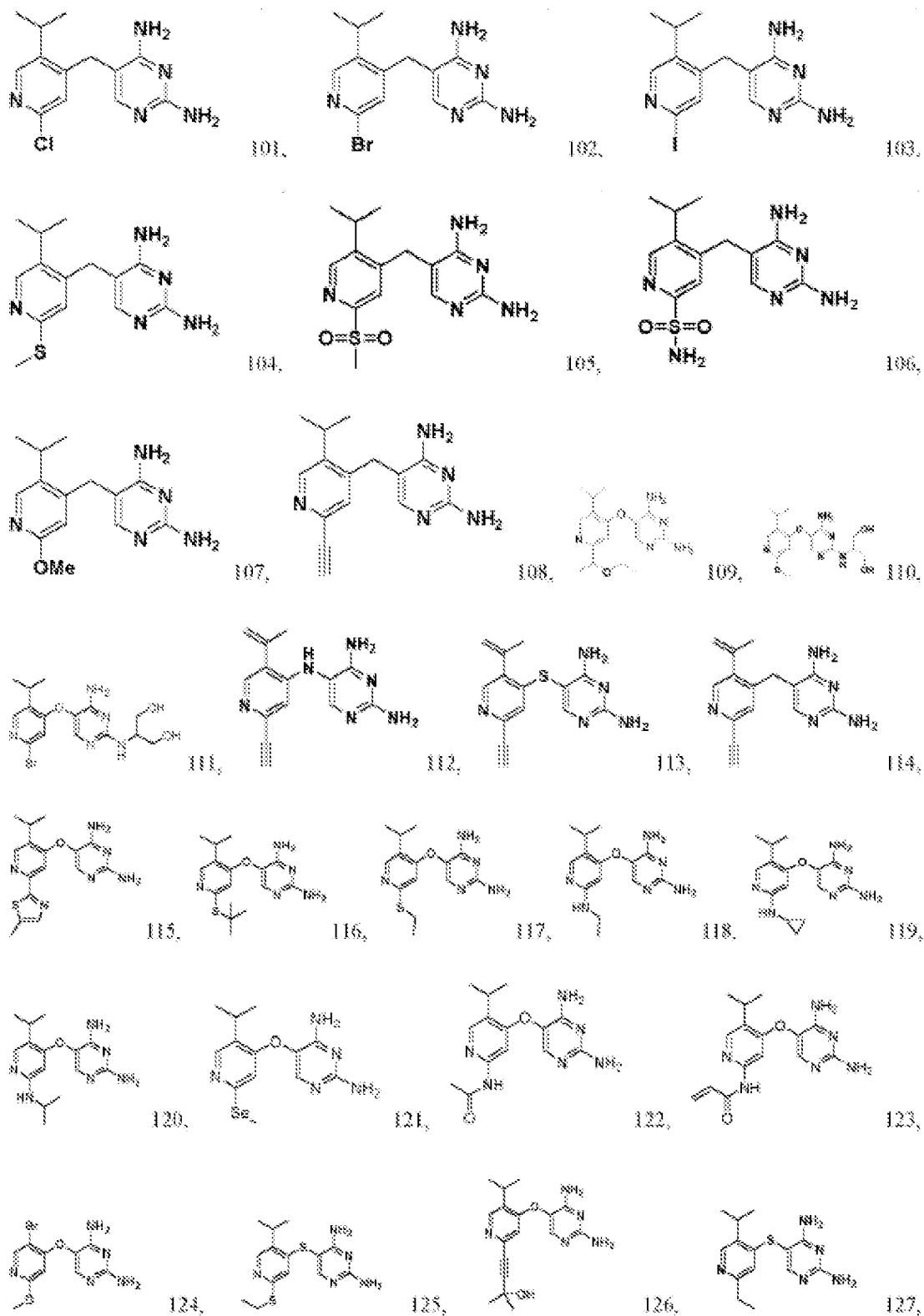
98.

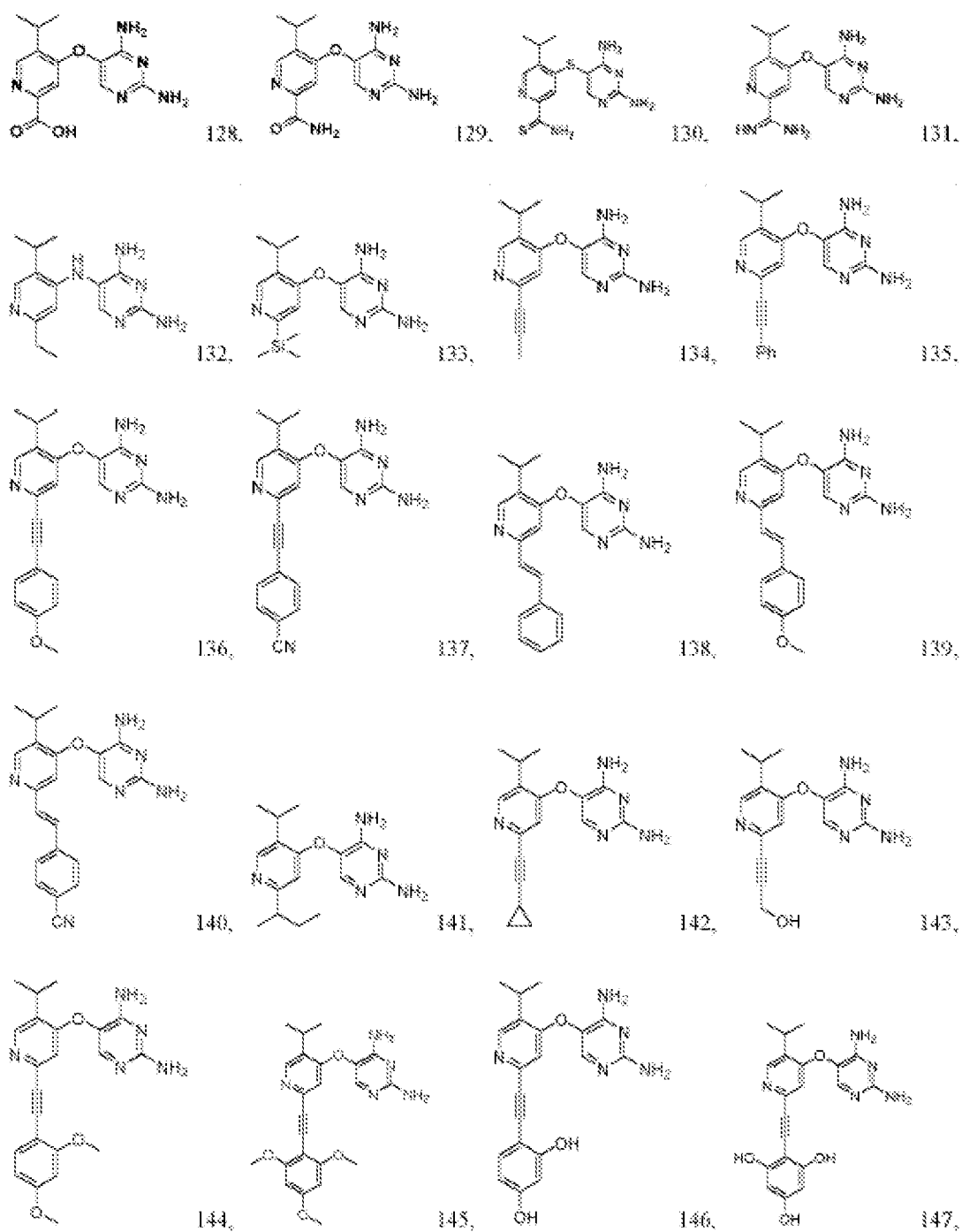


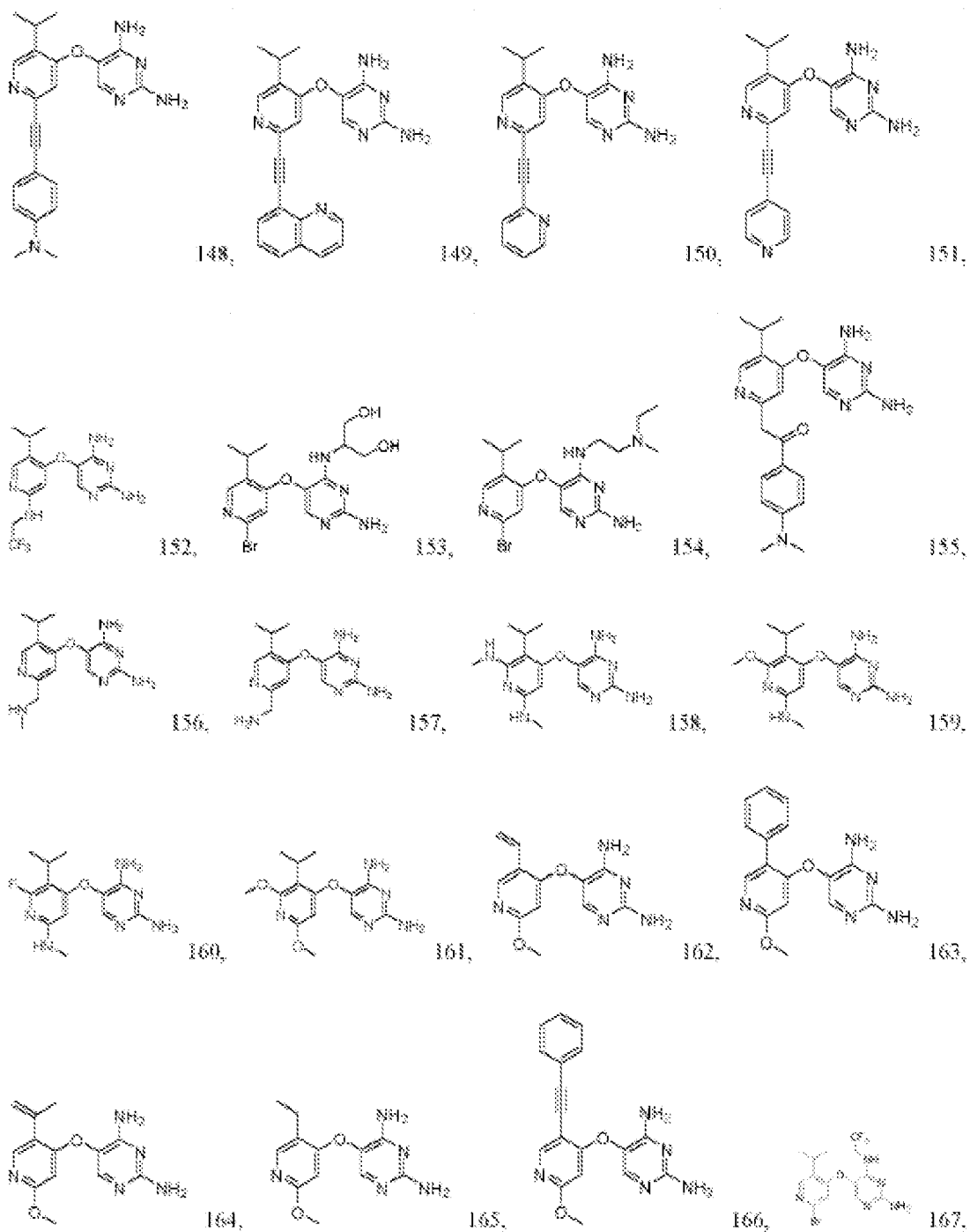
99.

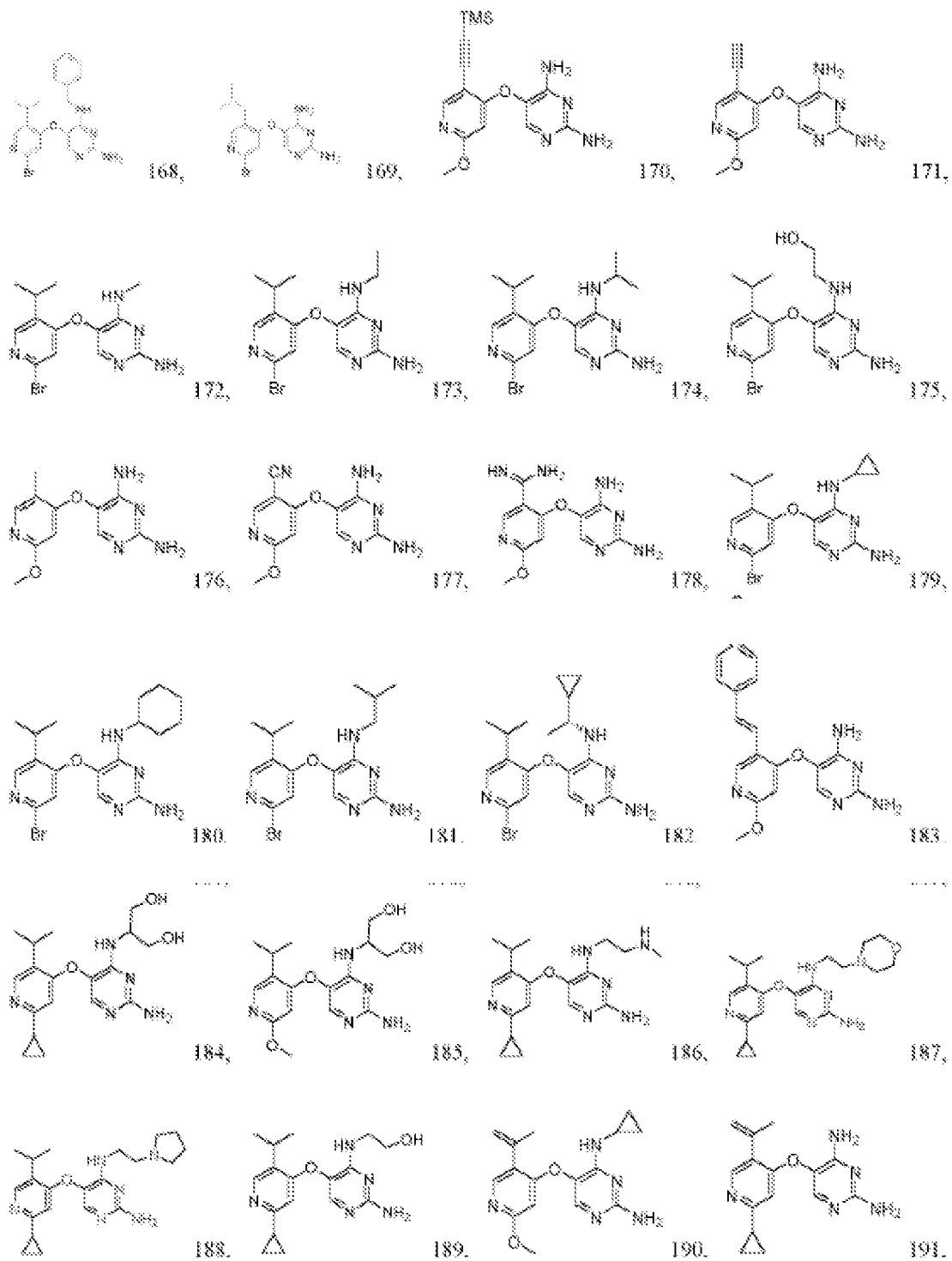


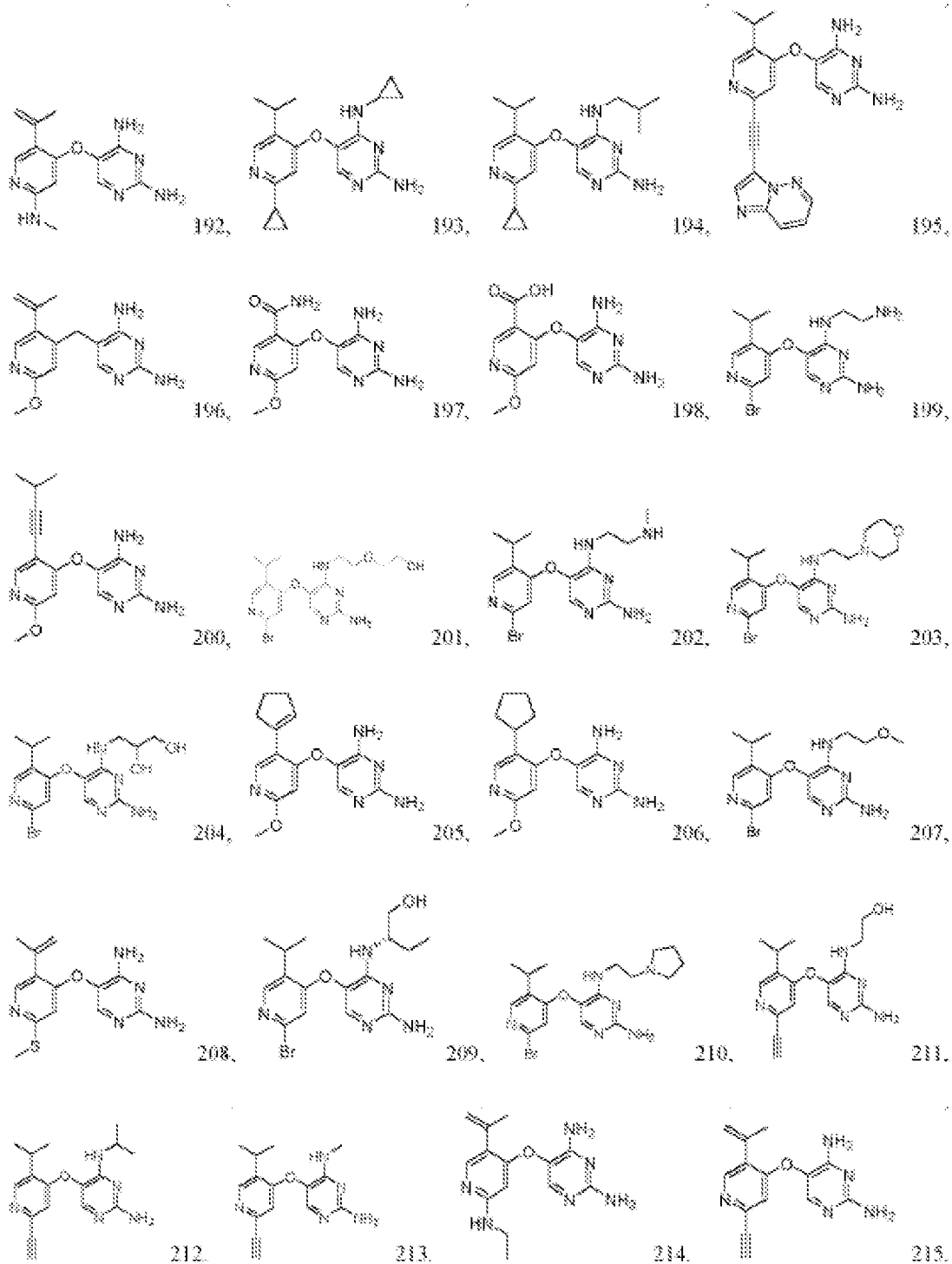
100.

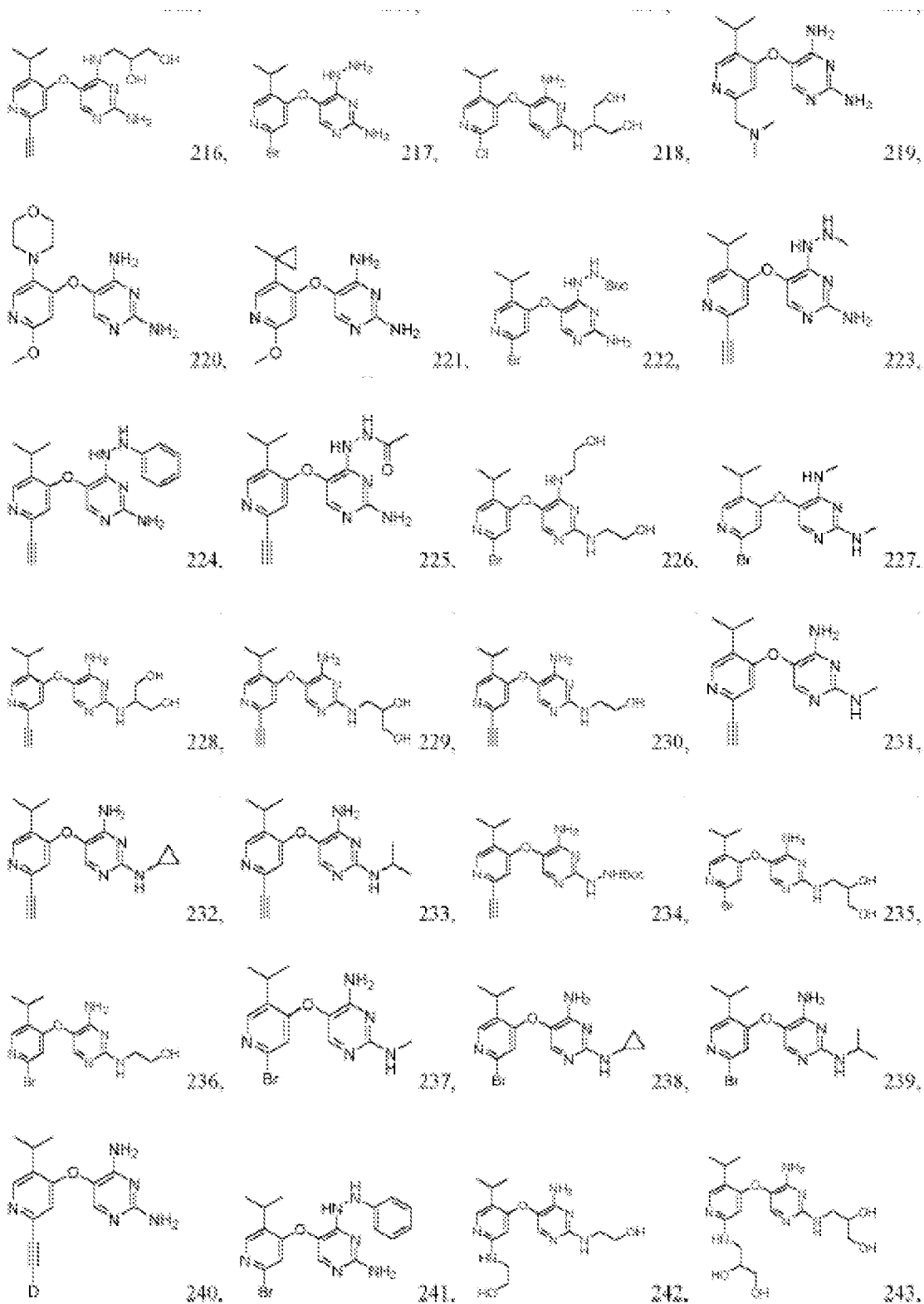


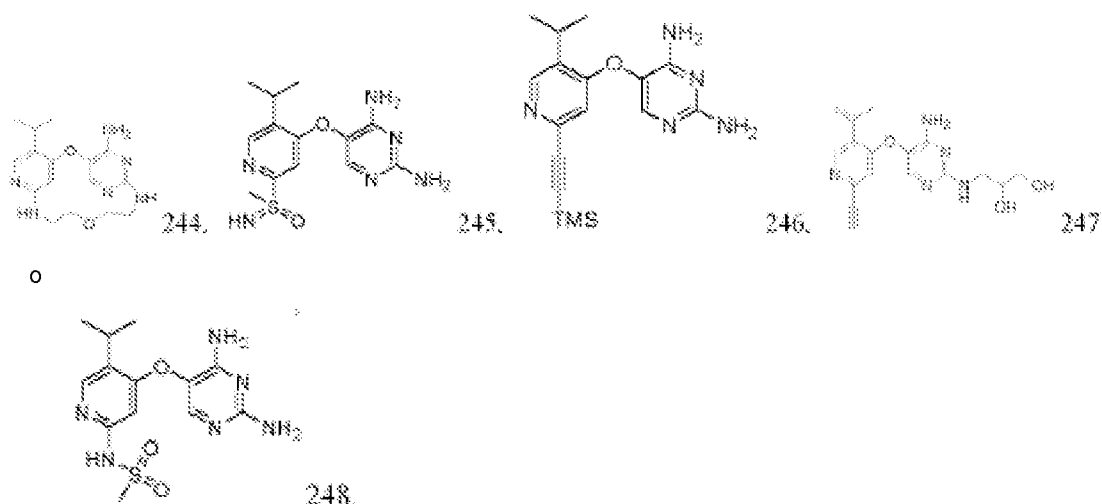












7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable, y un portador farmacéuticamente aceptable, y la composición farmacéutica tiene preferentemente la forma de una preparación sólida, semisólida, líquida o gaseosa.
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal, estereoisómero, polimorfo, solvato, N-óxido, o compuesto marcado isotópicamente de este farmacéuticamente aceptable o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por el antagonista del receptor P2X3 y/o P2X2/3, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad del tracto urinario que se selecciona de la capacidad de vejiga reducida, micción frecuente, incontinencia imperiosa, incontinencia urinaria de esfuerzo, hiperreactividad de la vejiga, hipertrofia prostática benigna, prostatitis, hiperreflexia del detrusor, nocturia, urgencia urinaria, hipersensibilidad pélvica, uretritis, síndrome de dolor pélvico, prostatodinia, cistitis, hipersensibilidad idiopática de la vejiga; enfermedad del dolor seleccionada del dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña y cefaleas en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgia, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesión postraumática y dolor asociado con el síndrome del intestino irritable; enfermedad del sistema cardiovascular, preferentemente hipertensión; enfermedad respiratoria seleccionada de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y broncoespasmo; enfermedad gastrointestinal seleccionada del síndrome del intestino irritable (preferentemente síndrome del intestino irritable dominante en la diarrea), enfermedad inflamatoria intestinal, cólico biliar, cólico renal, y dolor asociado con la distensión gastrointestinal.