

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 803 654**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.05.2016 PCT/US2016/033196**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2016 WO16187384**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2016 E 16725725 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020 EP 3298001**

54 Título: **Inhibidores de DGAT2**

30 Prioridad:

20.05.2015 EP 15382264

22.05.2015 US 201562165323 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.01.2021

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)

Lilly Corporate Center

Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

ESCRIBANO, ANA MARIA;

GONZALEZ, MARIA ROSARIO;

LAFUENTE BLANCO, CELIA;

MARTIN-ORTEGA FINGER, MARIA DOLORES y

WILEY, MICHAEL R.

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 803 654 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

Inhibidores de DGAT2

La presente invención se dirige a nuevos compuestos útiles para inhibir la Diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT2), que puede proporcionar terapias útiles para tratar los niveles elevados de triglicéridos y enfermedades cardiovasculares, que incluyen la dislipidemia y la aterosclerosis. La presente invención también se dirige a un procedimiento para preparar los nuevos compuestos.

El nivel promedio de triglicéridos en las personas, particularmente en las poblaciones del hemisferio occidental, ha aumentado a un ritmo alarmante en los últimos 30 años. El aumento en los niveles de triglicéridos, o hipertrigliceridemia, se ha asociado con una serie de enfermedades de riesgo, que incluye un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, como la dislipidemia y la aterosclerosis. El aumento en los niveles de triglicéridos también ha coincidido con un aumento dramático de la obesidad, la diabetes tipo 2 con resistencia a la insulina, la esteatosis hepática, la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH). Los niveles elevados de triglicéridos o hipertrigliceridemia están involucrados en una variedad de enfermedades y afecciones; en consecuencia, controlar los niveles de triglicéridos puede proporcionar un tratamiento viable para la enfermedad metabólica.

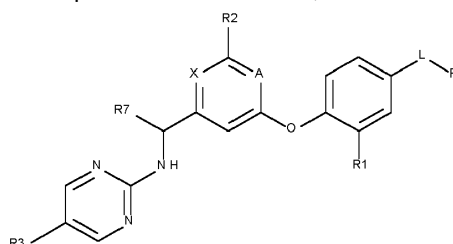
La diacilglicerol O-aciltransferasa 2 (DGAT2) se expresa en muchos tejidos; sin embargo, se expresa principalmente en el hígado y en el tejido adiposo blanco. Está involucrado, junto con DGAT1, en el último paso para la síntesis de triglicéridos. La inhibición de la actividad de DGAT2 que conduce a una reducción en los niveles de triglicéridos suprimirá el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) al controlar la producción mediante la secreción de ApoB o el depósito de esas partículas. Ambos mecanismos han sido farmacológicamente validados en seres humanos. Limitar la secreción de partículas de apolipoproteína B (ApoB) reduce la producción de LDL-c. Por lo tanto, la atenuación de la actividad de DGAT2 tiene un impacto favorable sobre los niveles de triglicéridos, LDL-c, ApoB y la concentración de lipoproteínas de triglicéridos en circulación y lipogénesis en el hígado.

El documento WO2008/121570 divulga ciertos compuestos para su uso en la modulación del receptor 20 acoplado con la proteína G (GPR20).

El documento WO2013/150416 divulga ciertos derivados de compuestos de purina, pirimidina y pirazina como inhibidores de DGAT2 y su uso en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de DGAT2.

Existe la necesidad de medicamentos y terapias adicionales para el tratamiento de la hipercolesterolemia y enfermedades cardiovasculares como la dislipidemia y la aterosclerosis. Los procedimientos de tratamiento actuales, que incluyen dieta, cambios en el estilo de vida y/o terapia con estatinas, pueden no reducir los niveles de LDL-c lo suficiente para todos los pacientes con riesgo de enfermedades cardiovasculares. Además, hay un subconjunto de pacientes intolerantes o que se convierten en intolerantes al tratamiento con estatinas. La presente invención aborda una o más de estas necesidades y proporciona compuestos alternativos y procedimientos de tratamiento, que pueden ser adecuados para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.



1

en el que X es CH o N; A es CH o N, con la condición de que al menos uno de X y A sea N; L es un alquilo-C₁₋₃; R se selecciona de: -S(O)₂NHR₄, -NHS(O)₂R₅ y -NHC(O)R₆; R₁ es H o halo; R₂ se selecciona de: H, alquilo-C₁₋₂, -CN, -CF₃, -NH₂, -N(H)CH₃, -N(CH₃)₂, -OCH₃, -CH₂-O-CH₃, -ciclopropilo, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; R₃ se selecciona de alquilo-C₁₋₂, halo, -CHF₂, -CF₃y -OCH₃; R₄ es H o -CH₃; R₅ se selecciona de: -CH₃, -NH₂ y -NHCH₃; R₆ se selecciona de: -CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)CH₃, -NH₂y -NHCH₃; R₇ es H o -CH₃; sin embargo, siempre que R₁ es H; entonces R₂ es Me, R₃ es Cl, R₇ es H, X y A son ambos N, y L-R no es -(CH₂)S(O)₂-NH₂, o -(CH₂)S(O)₂-NHCH₃.

En una forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde X es CH o N; A es CH o N, con la condición de que al menos uno de X y A sea N; L es un alquilo-C₁₋₃; R se selecciona de: -S(O)₂NHR₄, -NHS(O)₂R₅ y -NHC(O)R₆; R₁ es H; R₂ se selecciona de: H, alquilo-C₁₋₂, -CN, -CF₃, -NH₂, -N(H)CH₃, -N(CH₃)₂, -OCH₃, -CH₂-O-CH₃, -ciclopropilo, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; R₃ se selecciona de alquilo C₁₋₂, halo, -CHF₂, -CF₃y -OCH₃; R₄ es H o -CH₃; R₅ se

selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$; R6 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$; y R7 es H; con la condición de que R2 sea Me, R3 sea Cl y X y A sean ambos N, L-R no es $-(\text{CH}_2)\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$, o $-(\text{CH}_2)\text{S}(\text{O})_2-\text{NHCH}_3$.

5 En una forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde A es N. En ciertas realizaciones, X es CH o N; L es un alquilo- C_{1-3} ; R se selecciona de: $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_4$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_5$ y $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_6$; R1 es H o halo; R2 se selecciona de: H, alquilo- C_{1-2} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{ciclopropilo}$, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; R3 se selecciona de alquilo C_{1-2} , halo, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCH}_3$; R4 es H o $-\text{CH}_3$; R5 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$; R6 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$; R7 es H o $-\text{CH}_3$.

10 En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es N, X es CH o N, L es $-\text{CH}_2-\text{o}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R se selecciona de $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_4$ y $-\text{NH}(\text{SO})_2\text{R}_5$; R1 es H; R2 se selecciona de H, alquilo- C_{1-2} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; R3 es alquilo C_{1-2} o Cl; R4 es H; y R5 es $-\text{CH}_3$ o $-\text{NH}_2$; y R7 es H.

15 En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde A es N, X es CH o N; L es $-\text{CH}_2-\text{o}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R se selecciona de $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_4$ y $-\text{NH}(\text{SO})_2\text{R}_5$; R1 es H; R2 se selecciona de H, alquilo- C_{1-2} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; R3 es alquilo C_{1-2} o Cl; R4 es $-\text{CH}_3$; y R5 es $-\text{CH}_3$ o $-\text{NH}_2$; y R7 es H.

20 En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es N. En una realización, A es CH. En otra realización, A es N. Para cualquier realización, L es un alquilo- C_{1-3} ; R se selecciona de: $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_4$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_5$ y $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_6$; R1 es H; R2 se selecciona de: H, alquilo- C_{1-2} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{ciclopropilo}$, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; R3 se selecciona de alquilo C_{1-2} , Cl, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCH}_3$; R4 es H o $-\text{CH}_3$; R5 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$; R6 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$; R7 es H.

25 En una forma, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde X es CH. En una realización, A es N. En esta realización, L es un alquilo- C_{1-3} ; R se selecciona de: $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_4$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_5$ y $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_6$; R1 es H o halo, R2 se selecciona de: H, alquilo- C_{1-2} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{ciclopropilo}$, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; R3 se selecciona de alquilo C_{1-2} , halo, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCH}_3$; R4 es H o $-\text{CH}_3$; R5 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$; R6 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$; R7 es H o $-\text{CH}_3$.

30 En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1 donde L es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización de esta forma, A es N; X es CH o N, y R se selecciona de: $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_4$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_5$ y $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_6$. Preferentemente R es $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_4$ o $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_5$. R1 es H. R2 se selecciona de H, alquilo- C_{1-2} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; preferentemente R2 es H, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y 4-metilpiperazinilo; R3 es un alquilo C_{1-2} o Cl; R4 es CH_3 o H; R5 es $-\text{CH}_3$ o $-\text{NH}_2$; R6 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}(\text{OH})\text{Me}$; y R7 es H.

35 En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R se selecciona de $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_4$ y $-\text{NH}(\text{SO})_2\text{R}_5$. En una realización R1 es H; R2 se selecciona de: H, alquilo- C_{1-2} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{ciclopropilo}$, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; R3 se selecciona de alquilo C_{1-2} , halo, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCH}_3$; R4 es H o $-\text{CH}_3$ y R5 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$. En otra realización, R es $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_4$. Preferentemente, R1 es H; R2 se selecciona de: H, alquilo- C_{1-2} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{ciclopropilo}$, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; R3 se selecciona de alquilo C_{1-2} , Cl, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCH}_3$; R4 es H o $-\text{CH}_3$ y R5 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$.

40 En otra forma, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde R1 es H. Preferentemente X es CH o N; A es N; L es un alquilo- C_{1-3} ; R se selecciona de: $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_4$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_5$ y $-\text{NHC}(\text{O})-\text{R}_6$; R1 es H o Cl; R2 se selecciona de: H, alquilo- C_{1-2} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{ciclopropilo}$, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; R3 se selecciona de alquilo C_{1-2} , Cl, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCH}_3$; R4 es H o $-\text{CH}_3$; R5 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$; R6 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$; R7 es H o $-\text{CH}_3$.

45 La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde R2 se selecciona de H, alquilo- C_{1-2} , $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; y donde A, X, L, R, R1, R3-7 son como se proporcionan anteriormente. Preferentemente R2 se selecciona de H, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo. R es $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_4$ o $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_5$; R1 es H; R3 se selecciona de alquilo C_{1-2} o Cl; R4 es H o $-\text{CH}_3$; y R5 se selecciona de: $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{NHCH}_3$. Más preferentemente R2 se selecciona de: H, $-\text{CH}_3$, $-\text{NH}_2$ y 4-metilpiperazinilo.

50 La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R3 se selecciona de: Alquilo C_{1-2} y Cl; y donde A, X, L, R, R1, R2 y R4-7 son como se

proporcionan anteriormente. En una realización, R3 es un alquilo C₁₋₂, L es -CH₂CH₂-; R es -NH(SO)₂R5; R1 es H; R5 es -CH₃ o -NH₂. En otra realización, R3 es Cl; L es -CH₂-; R es S(O)₂NHR4; R1 es H y R4 es H o CH₃.

La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R4 es -CH₃ y A, X, L, R, R1-3, y son como se proporcionan anteriormente. Preferentemente A y X son ambos N. R es -S(O)₂NHR4. R1 es H. R2 se selecciona de H, alquilo-C₁₋₂, -CN, -CF₃, -NH₂, -N(H)CH₃, -N(CH₃)₂, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; preferiblemente, R2 se selecciona de H, -CH₃, -NH₂, -N(H)CH₃, -N(CH₃)₂, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo; aún con mayor preferencia, R2 se selecciona de: H, -CH₃, -NH₂ y 4-metilpiperazinilo. R3 se selecciona de: alquilo C₁₋₂ y Cl.

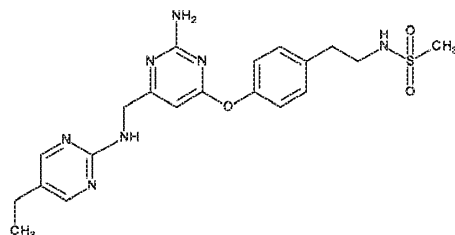
La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde R4 es H; y A, X, L, R y R1-3 son como se proporcionan anteriormente. Preferentemente A y X son ambos N; R es -S(O)₂NHR4 y R1 es H.

La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde R es -NHS(O)₂R5 y R5 es -CH₃ o -NH₂. Preferentemente, R5 es -CH₃.

La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde R es -NHC(O)-R6 y R6 se selecciona de: -CH₃, -CH₂OH, -CH₂OCH₃, -CH(OH)Me. Preferentemente, R6 se selecciona de: -CH₃.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 como se describe anteriormente y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula 2 que es:

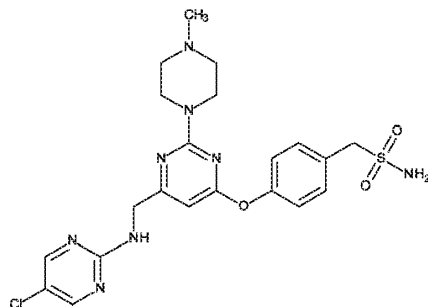


2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el compuesto de Fórmula 2 se proporciona como un compuesto neutro.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 2 como se describe anteriormente y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula 3 que es:



3,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, el compuesto de Fórmula 3 se proporciona como un compuesto neutro.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 3 como se describe anteriormente y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente, para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, aterosclerosis o hipertrigliceridemia.

La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente, para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, aterosclerosis o hipertrigliceridemia.

- 5 La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente, para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, aterosclerosis o hipertrigliceridemia.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 1–3 como se describe anteriormente, para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, aterosclerosis o hipertrigliceridemia.

- 10 La presente invención también proporciona un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 1–3 para su uso en terapia.

- La presente invención también proporciona un compuesto, de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 1–3, para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, aterosclerosis o hipertrigliceridemia. En una realización, el compuesto de una de las Fórmulas 1–3 como se describe anteriormente es para su uso en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. En otra realización, el compuesto de una de las Fórmulas 1–3 como se describe anteriormente es para su uso en el tratamiento de dislipidemia. En otra realización más, el compuesto de una de las Fórmulas 1–3 como se describe anteriormente es para su uso en el tratamiento de hipertrigliceridemia.
- 15

- La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 1–3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe anteriormente en la fabricación de un medicamento. En una realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 1–3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe anteriormente, en la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, aterosclerosis o hipertrigliceridemia.
- 20

- En las preparaciones que se describen en la presente memoria, la amina se puede proteger para facilitar la síntesis de los intermediarios (Preparaciones) y Ejemplos. Se conocen varias funcionalidades que protegen las aminas e incluyen: carbamatos como carbamato de alquilo C_{1–5}, cicloalquil carbamato C_{3–6}, preferentemente un t-butil carbamato, (BOC) o bencil carbamato (CBZ); amidas como alquilamida C_{1–3}, haloalquilamida C_{1–3}, formamida o acetamida cloroacetamida, trifluoridoacetamida; y bencil aminas. Se pueden encontrar ejemplos adicionales de funcionalidades que protegen las aminas, procedimientos para preparar las aminas protegidas y procedimientos para desproteger la amina protegida en "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3ra Ed. Greene, TW, Wuts, PGM, Eds., John Wiley and Sons, Nueva York, 1999. También se pueden usar otros grupos funcionales que se pueden convertir fácilmente en el grupo amino. Tales grupos funcionales, preparaciones y transformaciones de estos grupos se pueden encontrar en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" por Larock, RC, Wiley VCH, 1999 y en "March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure" Smith, M.B., y March, J., Wiley–Interscience, 6ta Ed. 2007.
- 25
- 30
- 35

- El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a una sal de un compuesto de la invención que se considera aceptable para uso clínico y/o veterinario. Las sales farmacéuticamente aceptables y las metodologías comunes para prepararlas se pueden encontrar en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use", por P. Stahl, VCHA/Wiley–VCH, 2002; y en S.M. Berge, y otros, "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 66, No. 1, Enero 1977.
- 40

- La composición farmacéutica para la presente invención se puede preparar mediante procedimientos conocidos usando ingredientes fácilmente disponibles. El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a uno o más portadores, diluyentes y excipientes, que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación, y no son perjudiciales para el paciente. Se pueden encontrar ejemplos de composiciones farmacéuticas y procedimientos para su preparación en Remington, "The Science and Practice of Pharmacy" (A. Gennaro, y otros. eds. 19na ed. Mack Publishing Co.) Ejemplos no limitantes de portadores y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes: almidón, azúcares, manitol y derivados de sílice; agentes aglutinantes tales como carboximetilcelulosa y otros derivados de la celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona; caolín y bentonita; polietilenglicoles.
- 45

- Las composiciones farmacéuticas preferidas se pueden formular como una tableta, cápsula o solución para administración oral o una solución inyectable. La tableta, cápsula o solución puede incluir un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para tratar a un paciente que necesita tratamiento, preferentemente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, aterosclerosis o hipertrigliceridemia.
- 50

- Como se usa en la presente memoria, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que es una dosificación, que es eficaz en el tratamiento de un trastorno, tal como enfermedad cardiovascular, dislipidemia, aterosclerosis o hipertrigliceridemia. El médico, el veterinario o el diagnosticador pueden determinar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención para tratar a un paciente. Al determinar una cantidad o dosis efectiva del compuesto, se consideran varios factores, que incluyen, pero no están limitados a, cuál de los compuestos, o su sal, se administrará;
- 55

la administración conjunta de otros agentes, si se usa; la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; el grado de implicación o la gravedad del trastorno; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación que se administra; el régimen de dosis que se selecciona; el uso de otros medicamentos concomitantes; y otras circunstancias relevantes.

5 Como se usa en la presente memoria, los términos "tratar", "tratar" o "tratamiento" incluyen restringir, ralentizar, detener, reducir o revertir la progresión o gravedad de un síntoma, trastorno, afección o enfermedad existente, que puede incluir tratar enfermedades cardiovasculares, dislipidemia, aterosclerosis e hipertrigliceridemia. El tratamiento, como se usa en la presente memoria, también puede incluir la reducción de los riesgos de eventos cardiovasculares importantes, como ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares.

10 Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un mamífero; preferentemente un ser humano o un mamífero acompañante, como un perro o un gato o un animal domesticado, como una vaca, cerdo, caballo, oveja y cabra.

15 Un compuesto de la presente invención se puede usar solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede combinar con agentes terapéuticos adicionales que se usan para tratar enfermedades cardiovasculares tales como: niacina, aspirina, estatinas, inhibidores de CETP y fibratos. Los ejemplos de estatinas incluyen atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. Los ejemplos de fibratos incluyen bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato, gemfibrozilo y fenofibrato.

20 Los compuestos ejemplificados y el (los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) se pueden administrar juntos por la misma ruta y dispositivo de administración, tal como una sola píldora, cápsula, tableta o solución; o administrado por separado al mismo tiempo en dispositivos de entrega separados o de forma secuencial.

Química General

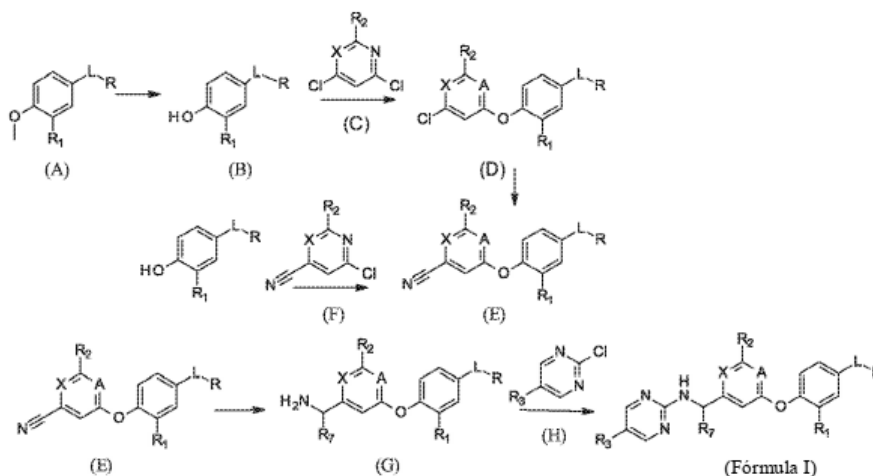
25 Como se usa en la presente memoria, los términos siguientes tienen los significados que se indican. "DMF" se refiere a dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "EtOH" se refiere a etanol; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; "h" o "h" se refiere a hora u horas; "LCMS" se refiere a espectrometría de masas por cromatografía líquida; "min" se refiere a minutos; "MeOH" se refiere a metanol; "MS" se refiere a espectroscopía de masas; "RT" se refiere a temperatura ambiente y "SD" se refiere a desviación estándar.

30 Los compuestos de la presente invención, o las sales de los mismos, se pueden preparar mediante una variedad de procedimientos que se conocen en la técnica, algunos de los cuales se ilustran en los Esquemas, Preparaciones y Ejemplos a continuación. Los pasos sintéticos específicos para cada una de las rutas se pueden combinar de diferentes maneras, o junto con pasos de diferentes esquemas, para preparar compuestos o sales de la presente invención. Los productos de cada paso en los siguientes Esquemas se pueden recuperar mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, que incluyen extracción, evaporación, precipitación, cromatografía, filtración, trituración y cristalización. En los siguientes Esquemas, todos los sustituyentes, a menos que se indique lo contrario, son como se definieron previamente. Los reactivos y los materiales de partida están fácilmente disponibles para un experto en la técnica.

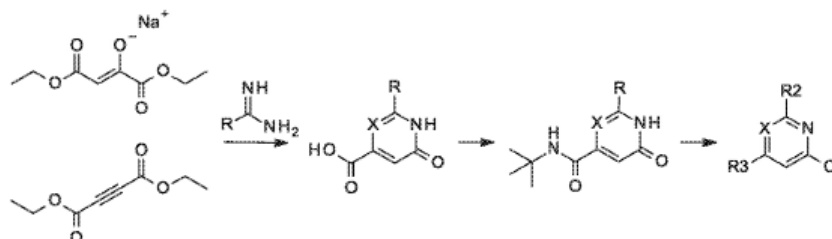
40

45

Esquema 1



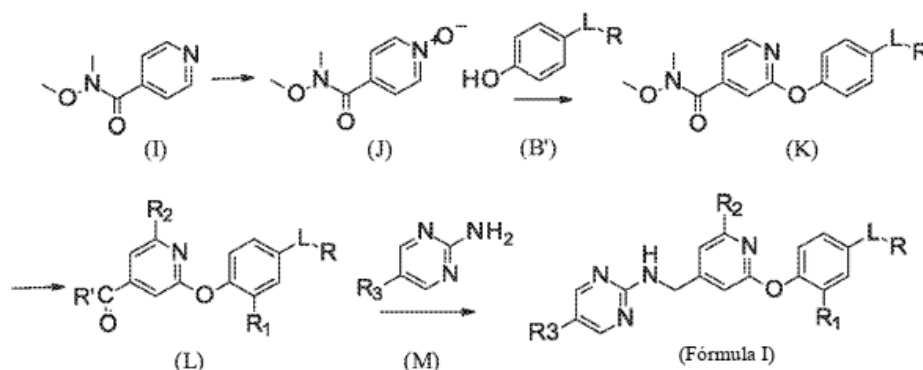
Esquema 2



En el Esquema 1, el fenol (B) se puede preparar mediante la escisión del éter aromático (A). El fenol (B) se puede acoplar con una piridina o pirimidina (C) apropiadamente sustituida, que se puede comprar o preparar, por ejemplo, mediante el procedimiento que se representa en el Esquema (2), para proporcionar el compuesto (D). El compuesto (E) se puede obtener por cianización de (D). Alternativamente, el compuesto (E) se puede obtener directamente acoplando fenol (B) con el compuesto (F), que ya contiene el sustituyente nitrilo. En una reacción adicional, el compuesto (G) se puede preparar mediante la reducción del grupo nitrilo en el compuesto (E). Una reacción de sustitución aromática nucleofílica entre el compuesto (G) y la pirimidina (H) puede proporcionar un compuesto de Fórmula I.

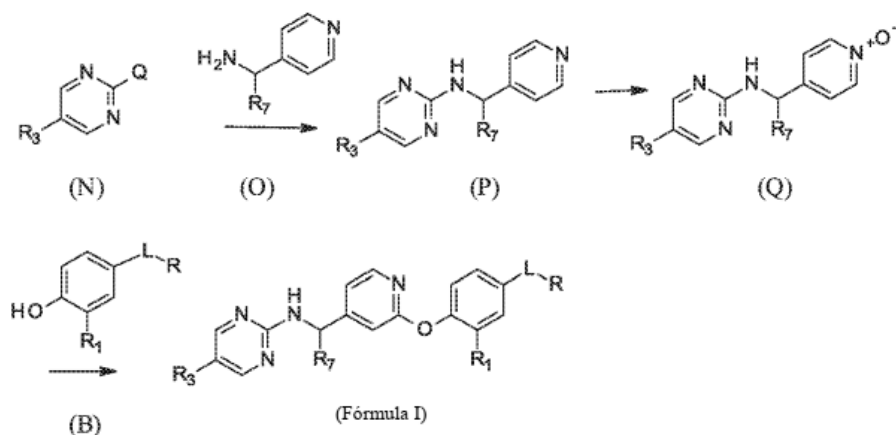
Las preparaciones alternativas se ilustran en los Esquemas 3 y 4.

Esquema 3



En el Esquema 3, la amida de Weinreb, (I) se puede oxidar al N-óxido (J). El óxido de N (J) se puede acoplar con fenol (B') utilizando un reactivo de acoplamiento adecuado y una base de amina adecuada tal como diisopropil etilamina (DIPEA) o trimetilamina. El compuesto resultante (K) se puede convertir en (L) una cetona (R' = alquilo) o un aldehído (R' = H), que a su vez puede sufrir una aminación reductora por el compuesto (M) para dar como resultado un compuesto de Fórmula I.

Esquema 4



En el esquema 4, el compuesto (P) se prepara haciendo reaccionar un compuesto apropiadamente sustituido (N, en el que el sustituyente Q es un halógeno), con amina (O). El compuesto (P) se puede oxidar luego al compuesto de N-óxido (Q). El acoplamiento de N-óxido (Q) con el compuesto (B) en condiciones de acoplamiento similares a las que se describen en el Esquema 3 da como resultado un compuesto de Fórmula I.

Preparación 1

2-(4-metoxifenil)-N-metil-etanosulfonamida

Combinar 2-(4-metoxifenil)-etanosulfonato de sodio (3,5 g, 14,7 mmol), dimetilformamida (2 mL) y cloruro de tionilo (32,1 mL, 440 mmol). Calentar la mezcla hasta 100 °C por 2 horas. Eliminar el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida, agregar tetrahidrofurano (30 mL) seguido de monometilamina (29 mL, 59 mmol) y agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Adicionar agua, luego extraer con acetato de etilo. Lavar los extractos de acetato de etilo con agua y salmuera. Secar sobre Na₂SO₄, filtrar, recoger el filtrado y luego eliminar los solventes volátiles bajo presión reducida. Someter el residuo a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos. Combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,1 g, 28 %). MS (m/z): 230 (M+1).

Preparación 2

2-(4-hidroxifenil)-N-metil-etanosulfonamida

Disolver 2-(4-metoxifenil)-N-metil-etanosulfonamida (1,1 g, 4,08 mmol) en diclorometano (16,3 mL). Enfriar la mezcla a -78 °C y agitar durante 5 minutos. Adicionar tribromuro de boro (5,1 g, 20 mmol) gota a gota mientras se agita. Retirar el baño de enfriamiento, dejar que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y agitar durante 2 horas. Apagar la mezcla con diclorometano/etanol 5:1 y agitar durante 5 minutos. Eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar un residuo. Disolver el residuo en acetato de etilo. Lavar la mezcla de acetato de etilo con agua y luego con salmuera. Secar la solución resultante sobre Na₂SO₄, filtrar, recoger el filtrado y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido púrpura. (1,04 g, 94,8 %). MS (m/z): 216 (M+1).

Preparación 3

terc-butil N-[2-(4-hidroxifenil)-1-metil-etil]carbamato

Combinar 4-(2-aminopropil)fenol (2,17 g, 9,35 mmol) y trietilamina (6,52 mL, 46,7 mmol) en diclorometano (38 mL). Adicionar di-terc-carbonato de butilo (2,04 g, 9,35 mmol) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Eliminar los solventes bajo presión reducida, adicionar agua y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos de acetato de etilo, secar sobre MgSO₄, filtrar y recoger el filtrado. Eliminar los solventes bajo presión reducida para dar el compuesto del título (2,2 g, 90 %) como un aceite incoloro. MS (m/z): 196 (M-55).

Preparación 4

1-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-N-metil-metanosulfonamida

Combinar 1-(4-hidroxifenil)-N-metil-metanosulfonamida (670 mg, 3,13 mmol), metanol (12,7 mL) y 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis (tetrafluoroborato) (1,16 g, 3,29 mmol). Calentar la mezcla a 80 °C durante 17 horas. Adicionar 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis (tetrafluoroborato) fresco (277 mg,

- 0,782 mmol) y calentar a 80 °C durante 6 horas adicionales. Adicionar 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2,2,2]octano bis (tetrafluoroborato) fresco (277 mg, 0,782 mmol) y calentar la mezcla a 80 °C durante 17 horas adicionales. Filtrar la mezcla resultante para eliminar un sólido blanco; enjuagar el sólido con metanol. Recoger y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar un residuo marrón. Aislar el producto mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 10–100 % con ácido trifluoroacético al 0,1 % y ácido trifluoroacético al 0,1 %/H₂O. Combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,28 g, 37 %). MS (m/z): 242 (M+23).

Preparación 5

Acido 2-Metilsulfanilo-6-oxo-1H-pirimidina-4-carboxílico

- 10 Adicionar oxalacetato de dietilo de sodio (34,55 g, 156,2 mmol) a H₂O (170 mL). Adicionar hidróxido de sodio (2N, 117,1 mL, 234,3 mmol) seguido de sulfato de 2-metilpseudourea (15 g, 156,2 mmol) y agitar la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Enfriar a 0 °C y adicionar HCl acuoso. (12N, 19,57 mL, 234,3 mmol) gota a gota. Aislar el precipitado blanco mediante filtración, lavar la torta del filtro con agua y metil *tert*-butil éter, luego secar al aire para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (11,1 g, 75 %). MS (m/z): 187 (M+1).

15 Preparación 6

6-oxo-1H-pirimidina-4-carboxamida

- 20 Disolver dietil but-2-yodioato (26,0 g, 148 mmol) en acetonitrilo (400 mL). Adicionar clorhidrato de formamida (11,9 g, 148 mmol) y trietilamina (20,6 mL, 148 mmol) a la mezcla. Reflujar la mezcla mientras se agita durante 3 días. Eliminar el solvente bajo presión reducida. Volver a suspender el residuo en amoníaco (7 M en metanol) (300 mL, 2,10 moles) y agitar durante la noche a temperatura ambiente. Enfriar la mezcla en un baño de hielo y filtrar. Lavar la torta del filtro con metanol, agua y metil *tert*-butil éter, luego secar al aire el sólido para proporcionar el compuesto del título (6,76 g, 33 %). MS (m/z): 140 (M+1).

Preparación 7

N-*tert*-butil-2-cloro-6-metil-piridin-4-carboxamida

- 25 Adicionar ácido 2-cloro-6-metilpiridin-4-carboxílico (1,0 g, 5,8 mmol) a diclorometano (20 mL) y enfriar la mezcla a 0 °C. Adicionar trietilamina (1,2 mL, 8,7 mmol) y agitar la mezcla durante 15 min. Adicionar *tert*-cloroformiato de butilo (1 M, 7,1 mL, 7,1 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Enfriar la mezcla a -10 °C y agitar durante 45 minutos. Adicionar isopropilamina (511 mg, 6,99 mol) y luego calentar la mezcla a temperatura ambiente. Monitorear la reacción a través de LCMS. Una vez completadas las reacciones, concentrar la mezcla a presión reducida y luego disolver el residuo en acetato de etilo. Lavar con ácido cítrico acuoso saturado, bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera y secar sobre MgSO₄. Filtrar y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (1,21 g, 91,6 %). MS (m/z): 227 (M+1).

Preparación 8

N-*tert*-butil-2-metilsulfanil-6-oxo-1H-pirimidina-4-carboxamida

- 35 Preparar el compuesto de la Preparación 8 esencialmente por el procedimiento de la Preparación 7 usando el compuesto de pirimid-4-ona apropiadamente sustituido y un reactivo de acoplamiento de amida apropiado. MS (m/z): 242(M+1).

Preparación 9

2-cloro-6-metil-piridina-4-carbonitrilo

- 40 Adicionar N-*tert*-butil-2-cloro-6-metil-piridina-4-carboxamida (92,4 g, 375 mmol) a tolueno (680 mL). Adicionar cloruro de fosforilo (76,7 mL, 325 mmol) y calentar la mezcla con agitación a 100 °C. Agitar la reacción a 100 °C durante 20 horas, luego agregar cloruro de fosforilo adicional (17,4 mL, 188 mmol). Mantener la temperatura de reacción a 100 °C mientras se agita durante 8 horas adicionales. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y verter en una solución acuosa de fosfato de potasio (dibásico) al 20 %, que se haya enfriado previamente en un baño de hielo.
- 45 Agitar la mezcla durante 2 horas, separar las capas, extraer la capa acuosa con tolueno, combinar los extractos orgánicos, secar sobre MgSO₄, filtrar, recoger el filtrado y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (47,7 g, 84 %). ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆): 7,94 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).

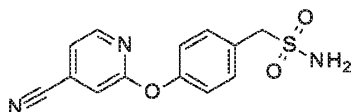
Preparación 10

6-cloro-2-metilsulfanil-pirimidina-4-carbonitrilo

- 50 Preparar el compuesto de la preparación 10 esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 9 usando una pirimidina apropiadamente sustituida. MS (m/z): 186(M+1).

Preparación 11

[4-[(4-ciano-2-piridil)oxi]fenil]metanosulfonamida



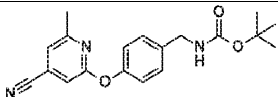
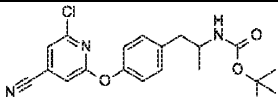
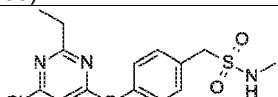
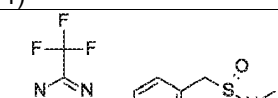
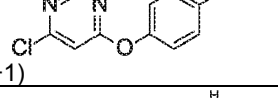
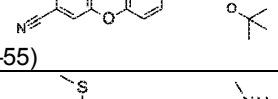
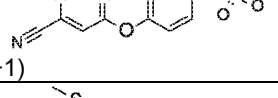
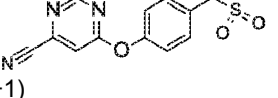
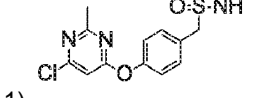
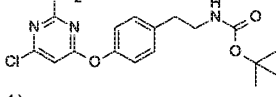
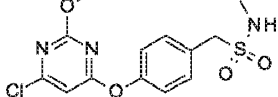
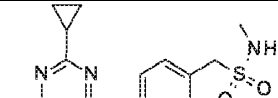
5

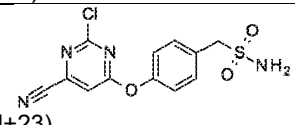
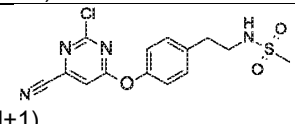
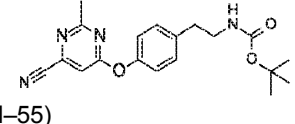
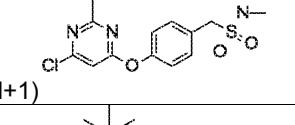
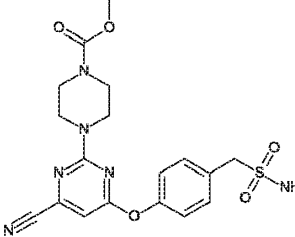
10

Disolver 2-fluoropiridina-4-carbonitrilo (5,2 g, 43 mmol) en dimetilformamida (78 mL). Adicionar (4-hidroxifenil)metanosulfonamida (7,3 g, 39. mmol), diisopropiletilamina (10,2 mL, 58,5 mmol) y carbonato de potasio (10,8 g, 78 mmol) a la solución. Calentar la mezcla a 75 °C y agitar durante 17 horas. Diluir la reacción con agua y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos de acetato de etilo y lavar con salmuera, secar sobre MgSO₄, filtrar, recoger el filtrado y concentrar el filtrado a presión reducida para dar un sólido. Someter el sólido a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50–100 % de acetato de etilo en hexanos. Combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5,8 g, 51 %). MS (m/z): 290(M+1).

Tabla 1

Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con la Preparación 11 usando la piridina o pirimidina apropiadamente sustituida.		
Preparación No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos MS (m/z)
12	[4-[(6-cloro-4-ciano-2-piridil)oxi]fenil]metanosulfonamida	 341 (M+H ₂ O)
13	1-[4-[(6-Cloro-4-ciano-2-piridil)oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 336 (M-1)
14	1-[4-[(4-Ciano-2-piridil)oxi]-3-fluoro-fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 322 (M+1).
15	1-[4-[(4-Ciano-2-piridil)oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 304 (M+1)
16	<i>tert</i> -butil N-[2-[4-[(4-ciano-2-piridil)oxi]fenil]etil]carbamato	 304 (M+1).
17	<i>tert</i> -butil N-[2-[4-[(6-cloro-4-ciano-2-piridil)oxi]fenil]etil]carbamato	 74 (M+1)
18	[4-[(2-ciano-4-piridil)oxi]fenil]metanosulfonamida	 290 (M+1)
19	1-[4-[(2-Ciano-4-piridil)oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 304 (M+1)
20	[4-[(4-ciano-2-piridil)oxi]-3-fluorofenil]metanosulfonamida	 308 (M+1)

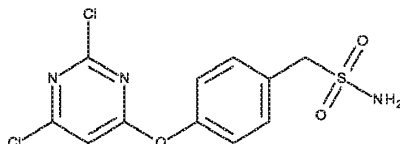
21	<i>terc-butil</i> N-[[4-[(4-ciano-6-metil-2-piridil)oxi]fenil]metil]carbamato	 284 (M-55)
22	<i>terc-butil</i> N-[2-[4-[(6-cloro-4-ciano-2-piridil)oxi]fenil]-1-metiletil]carbamato	 332 (M-55)
23	1-[4-(6-Cloro-2-etil-pirimidin-4-il)oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 342 (M+1)
24	1-[4-[6-Cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 382 (M+1)
25	1-[4-[6-cloro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 358 (M+1)
26	<i>terc-butil</i> N-[2-[4-(6-cianopirimidin-4-il)oxifenil]etil]carbamato	 285 (M-55)
27	1-[4-(6-ciano-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 351 (M+1)
28	[4-(6-ciano-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)oxifenil]metanosulfonamida	 337 (M+1)
29	[4-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)oxifenil]metanosulfonamida	 314 (M+1)
30	<i>terc-butil</i> N-[2-[4-(2-amino-6-cloro-pirimidin-4-il)oxifenil]etil]carbamato	 365 (M+1)
31	1-[4-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 344 (M+1)
32	1-[4-(6-Cloro-2-ciclopropil-pirimidin-4-il)oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 354 (M+1)
33	N-[2-[4-(2-cloro-6-ciano-pirimidin-4-il)oxifenil]etil]acetamida	 333 (M+1)

		317 (M+1)
34	[4-(2-cloro-6-ciano-pirimidin-4-il)oxifenil]metanosulfonamida	 347 (M+23)
35	N-[2-[4-(2-cloro-6-ciano-pirimidin-4-il)oxifenil]etil]metanosulfonamida	 353 (M+1)
36	terc-butil N-[2-[4-(6-ciano-2-metil-pirimidin-4-il)oxifenil]etil]carbamato	 299 (M-55)
37	1-[4-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 328 (M+1)
37A	terc-butil 4-[4-ciano-6-[4-(sulfamoilmetil)fenoxi]pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato	 358 (M+1)

Preparación 37B

[4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)oxifenil]metanosulfonamida.

5



10

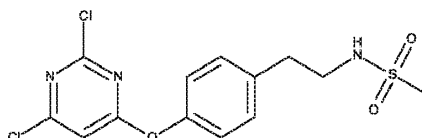
En procedimientos duplicados, disolver 2,4,6-tricloropirimidina (91,6 g, 0,49 mol), carbonato de potasio (81 g, 0,59 mol) en DMF (700 mL). Enfriar a 0 °C y adicionar gota a gota durante 30 minutos una solución de (4-hidroxifenil) metanosulfonamida (85 g, 0,45 mol) en DMF (100 mL). Agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Combinar la mezcla de 2 reacciones para el tratamiento. Verter la mezcla de reacción combinada en 2 L de agua y extraer con acetato de etilo (2x 800 mL). Combinar los extractos orgánicos. Lavar los extractos con salmuera (2x 300 mL), secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar el filtrado a presión reducida para dar un residuo. Someter el residuo a cromatografía instantánea en columna eluyendo con un gradiente de éter de petróleo en acetato de etilo (10:1 a 3:1).

15

Preparación 37C

N-[2-[4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)oxifenil]etil]metanosulfonamida.

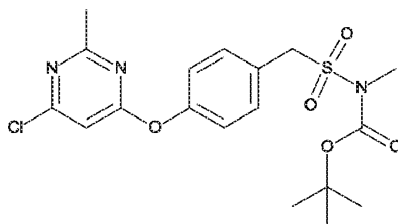
20



Preparar el compuesto del título esencialmente de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 37A. ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃): 7,27–7,29 (m, 2 H), 7,0–7,1 (m, 2 H), 6,81 (s, 1 H), 4,40–4,41 (m, 1 H), 3,39–3,44 (m, 2 H), 2,28–2,91 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H).

Preparación 38

terc-butil N-[[4-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)oxifenil]metilsulfonyl]-N-metil-carbamato



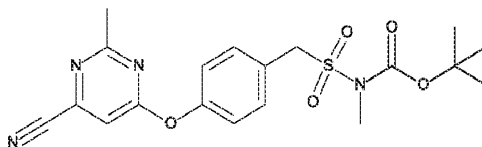
Disolver 1-[[4-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida (2,41 g, 4,6 mmol) en diclorometano (10 mL) y agregar N,N-dimetil-4-piridinamina (56,6 mg, 0,46 mmol). Enfriar la solución a 0 °C, adicionar *terc-butoxicarbonil terc-butil carbonato* (1,5 g, 6,8 mmol) y agitar durante una hora. Detener la reacción con un exceso de HCl 0,5 N, extraer con diclorometano y lavar con salmuera. Secar la solución de diclorometano sobre MgSO₄, filtrar, recoger el filtrado y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite naranja (3,03 g, 99,4 %). MS (m/z): 428(M+1).

Tabla 2

Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento de Preparación 38 usando una pirimidina apropiadamente sustituida.		
Preparación No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos: MS (m/z)
39	<i>terc-butil N-[[4-(6-cloro-2-etil-pirimidin-4-il)oxifenil]metilsulfonyl]-N-metilcarbamato</i>	 442 (M+1)
40	<i>terc-butil N-[[4-[6-cloro-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxifenil]metilsulfonyl]-N-metilcarbamato</i>	 504 (M+23)
41	<i>terc-butil N-[[4-[6-cloro-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]oxifenil]metilsulfonyl]-N-metilcarbamato</i>	 458 (M+1)
42	<i>terc-butil N-[[4-(6-cloro-2-metoxi-pirimidin-4-il)oxifenil]metilsulfonyl]-N-metilcarbamato</i>	 444 (M+1)
43	<i>terc-butil N-[[4-(6-cloro-2-ciclopropil-pirimidin-4-il)oxifenil]metilsulfonyl]-N-metil-carbamato</i>	 454 (M+1)

Preparación 44

tert-butil N-[[4-(6-ciano-2-metil-pirimidin-4-il)oxifenil]metilsulfonyl]-N-metil-carbamato



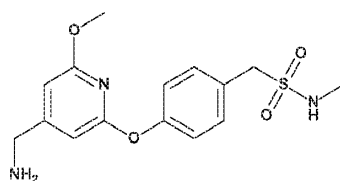
- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, combinar *tert*-butilo N-[[4-(6-cloro-2-metil-pirimidin-4-il)oxifenil]metilsulfonyl]-N-metil-carbamato (2,24 g, 3,4 mmol), dimetilformamida (2 mL), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,9 g, 1,7 mmol) y cianuro de zinc (2,0 g, 16,8 mmol). Calentar la mezcla hasta 90 °C y agitar por 3 horas. Detener con agua e hidróxido de sodio y luego extraer con acetato de etilo. Lavar los extractos de acetato de etilo con salmuera, secar sobre MgSO₄, filtrar, recoger el filtrado y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar un residuo. Someter el residuo a
- 10 cromatografía instantánea en columna usando 80 g de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0–55 % en hexanos. Recoger las fracciones deseadas y eliminar el solvente para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,2 g, 80,9 %). MS (m/z): 419(M+1).

Tabla 3

Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 44 usando la pirimidina apropiadamente sustituida.		
Preparación No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos: MS (m/z)
45	<i>tert</i> -butil N-[[4-(6-ciano-2-etil-pirimidin-4-il)oxifenil]metilsulfonyl]-N-metil-carbamato	 433 (M+1)
46	<i>tert</i> -butil N-[[4-(6-ciano-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il)oxifenil]metilsulfonyl]-N-metil-carbamato	 (M+23) 495
47	<i>tert</i> -butil N-[[4-(6-ciano-2-(metoximetil)pirimidin-4-il)oxifenil]metilsulfonyl]-N-metil-carbamato	 449 (M+1)
48	[4-(6-ciano-2-metil-pirimidin-4-il)oxifenil]metanosulfonamida	 305 (M+1)
49	<i>tert</i> -butil N-[2-[4-(2-amino-6-ciano-pirimidin-4-il)oxifenil]etil]carbamato	 300 (M-55)
50	<i>tert</i> -Butil N-[[4-(6-ciano-2-metoxi-pirimidin-4-il)oxifenil]metilsulfonyl]-N-metil-carbamato	 435 (M+1)
51	<i>tert</i> -butil N-[[4-(6-ciano-2-ciclopropil-pirimidin-4-il)oxifenil]metilsulfonyl]-N-metil-carbamato	 445 (M+1)

15 **Preparación 52**

1-[4-[[4-(Aminometil)-6-metoxi-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida

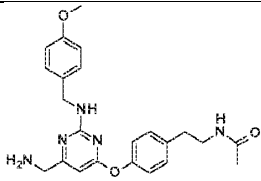
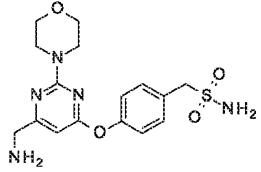
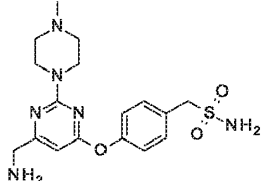
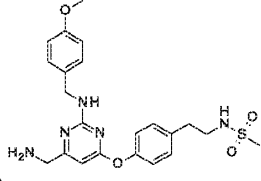
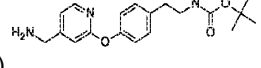
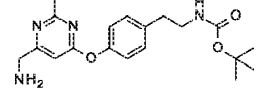
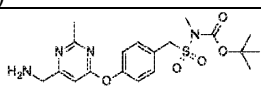


- 5 Enjuagar un matraz con nitrógeno y cargar con un catalizador de paladio al 10 % sobre carbono (67 mg, 0,63 mmol). Adicionar suficiente acetato de etilo para cubrir el catalizador. Adicionar una solución de 1-[4-[[4-ciano-6-(metoxi)-2-piridil]oxi]fenil]N-metil-metanosulfonamida (0,335 g, 1,00 mmol) en acetato de etilo (50 mL), seguido por metanol (25 mL) y luego amoníaco en metanol (25 mL 2M). Colocar la mezcla debajo de un globo de H₂ y remover bajo un ambiente de H₂ durante la noche. Filtrar la suspensión a través de tierra de diatomeas, recoger el filtrado y evaporar los solventes para proporcionar el compuesto del título (0,264 g, 77,9 %). MS (m/z): 338 (M+1).
- 10

Tabla 4

Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 52 usando el compuesto ciano apropiadamente sustituido.		
Preparación No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos MS (m/z) o H ¹ NMR
53	1-[4-[[4-(Aminometil)-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 308 (M+1)
54	1-[4-[[4-(aminometil)-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 443 (M+1)
55	1-[4-[[4-(aminometil)-2-piridil]oxi]-3-fluoro-fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 326 (M+1)
56	[4-[[4(aminometil)-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida	 294 (M+1)
57	[4-[[4-(aminometil)-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida	 429 (M+1)
58	<i>tert</i> -butil N-[2-[4-[[4-(aminometil)-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]etil]carbamato	 479 (M+1)
59	[4-[[2-(aminometil)-4-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida	 338 (M+1)

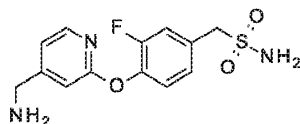
		294 (M+1)
60	1-[4-[[2-(aminometil)-4-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	
61	<i>terc</i> -butil N-[[4-[[4-(aminometil)-6-metil-2-piridil]oxi]fenil]metil]carbamato	
62	<i>terc</i> -butil N-[2-[4-[[4-(aminometil)-6-[(4-metoxifenil)metilamino-2-piridil]oxi]fenil]-1-metiletil]carbamato	
63	1-[4-[[4-(aminometil)-6-morfolino-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	
64	<i>terc</i> -butil N-[[4-[6-(aminometil)-2-etil-pirimidin-4-il]oxifenil]metilsulfonil]-N-metil-carbamato	
65	<i>terc</i> -butil N-[[4-[6-(aminometil)-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxifenil]metilsulfonil]-N-metil-carbamato	
66	<i>terc</i> -butil N-[[4-[6-(aminometil)-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]oxifenil]metilsulfonil]-N-metil-carbamato	
67	<i>terc</i> -butil N-[2-[4-[6-(aminometil)pirimidin-4-il]oxifenil]etil]carbamato	
68	1-[4-[6-(aminometil)-2-metilsulfanil-pirimidin-4-yl]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	
69	[4-[6-(aminometil)-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	
70	<i>terc</i> -butil N-[2-[4-[2-amino-6-(aminometil)pirimidin-4-il]oxifenil]etil]carbamato	
71	<i>terc</i> -butil N-[[4-[6-(aminometil)-2-metoxi-pirimidin-4-il]oxifenil]metilsulfonil]-N-metil-carbamato	
72	<i>terc</i> -butil N-[[4-[6-(aminometil)-2-ciclopropil-pirimidin-4-il]oxifenil]metilsulfonil]-N-metil-carbamato	

73	N-[2-[4-[6-(aminometil)-2-[(4-metoxifenil)metilamino]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]acetamida	 422 (M+1)
74	[4-[6-(aminometil)-2-morfolino-pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	 380 (M+1)
75	[4-[6-(aminometil)-2-(4-metilpiperazina-1-il)pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	 H1 NMR (400,15 MHz, DMSO-d ₆): 7,42–7,38 (m, 2H), 7,19–7,11 (m, 2H), 6,93–6,92 (bs, 2H), 6,17 (d, J= 5,8 Hz, ¹ H), 4,28 (d, J= 4,9 Hz, 2H), 3,65–3,59 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,29–2,24 (m, 4H), 2,17–2,13 (m, 4H)
76	N-[2-[4-[6-(aminometil)-2-[(4-metoxifenil)metilamino]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]metanosulfonamida	 458 (M+1)
77	<i>terc</i> -butil N-[2-[4-[4-(aminometil)-2-piridil]oxi]fenil]etil]carbamato	 344 (M+1)
78	<i>terc</i> -butil N-[2-[4-[6-(aminometil)-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]etil]carbamato	 359 (M+1)
79	<i>terc</i> -butil N-[[4-[6-(aminometil)-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]metilsulfonil]-N-metil-carbamato	 423 (M+1)

Preparación 80

[4-[4-(aminometil)-2-piridil]oxi]-3-fluoro-fenil]metanosulfonamida

5

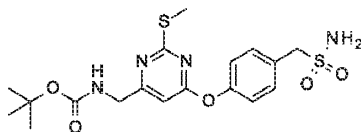


10

Agitar una solución de [4-[(4-ciano-2-piridil)oxi]-3-fluorofenil]metanosulfonamida (232 mg, 0,642 mmol) en tetrahidrofurano (3,2 mL) a temperatura ambiente. Adicionar tetrahidroborato de sodio (146 mg, 3,85 mmol) y ácido trifluoroacético (329 mg, 2,89 mmol), y luego agitar la mezcla durante una hora. Detener la reacción con HCl 2M a un pH= 1 y agitar durante una hora. Eliminar los solventes bajo presión reducida. Aislar el producto crudo mediante cromatografía de intercambio catiónico fuerte eluyendo con amoníaco 2N en metanol. Combinar las fracciones deseadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (217 mg, 86,9 %). MS (m/z): 312 (M+1).

Preparación 81

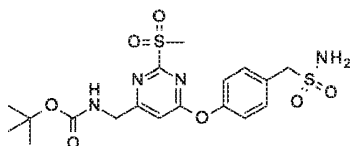
tert-butil N-[[2-metilsulfanil-6-[4-(sulfamoilmetil)fenoxi]pirimidin-4-il]metil]carbamato



- 5 Suspender 5 % de paladio sobre carbono (1,16 g, 0,448 mmol) en tetrahydrofurano (75 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno en un recipiente a presión. Adicionar [4-(6-ciano-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il)oxifenil]metanosulfonamida (1,21 g, 2,99 mmol), trietilamina (1,66 mL, 11,9 mmol), y di-*t*-butildicarbonato (716,7 mg, 3,28 mmol). Cargar el recipiente a presión con H₂ a 60 PSI. Agitar el recipiente a presión hasta que se complete la reacción, tal como lo controla MS. Filtrar la suspensión resultante a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, recoger el filtrado y eliminar el solvente bajo presión reducida para proporcionar un residuo. Someter el residuo a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0–100 % en isohexanos. Recoger las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,80 g, 57,7 %). MS (m/z): 441 (M+1).

Preparación 82

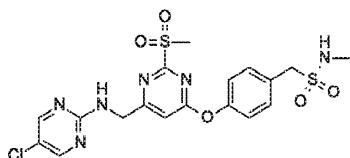
- 15 *tert*-butil N-[[2-metilsulfonil-6-[4-(sulfamoilmetil)fenoxi]pirimidin-4-il]metil]carbamato



- 20 Disolver *tert*-butil N-[[2-metilsulfanil-6-[4-(sulfamoilmetil)fenoxi]pirimidin-4-il]metil]carbamato (0,738 g, 1,59 mmol) en diclorometano (20 mL) y agregar ácido *m*-cloroperoxibenzoico (769 mg, 3,34 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, luego agregar ácido *m*-cloroperoxibenzoico adicional (146,5 mg, 0,636 mmol) y continuar agitando durante 2 horas más. Apagar la reacción con NaHCO₃ (saturado, acuoso), separar las capas y extraer la capa acuosa nuevamente con diclorometano. Combinar las fracciones orgánicas, lave con Na₂CO₃ (saturado, acuoso), secar sobre MgSO₄, filtrar y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar el producto del título (644 mg, 86 %). MS (m/z): 495 (M+23).

Preparación 83

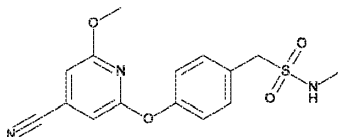
1-[4-[6-[[5-cloropirimidin-2-il]amino]metil]-2-metilsulfonil-pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida



Preparar el compuesto del título 83 esencialmente de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 82. MS (m/z): 499(M+1).

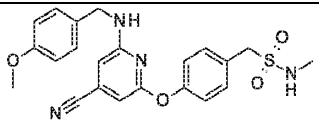
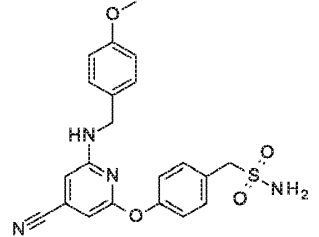
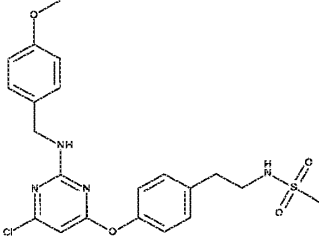
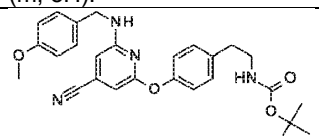
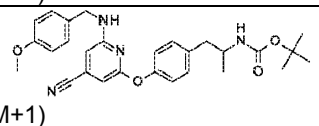
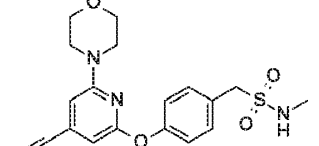
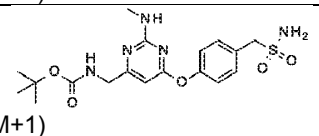
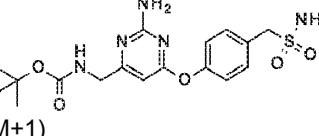
Preparación 84

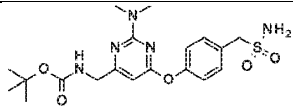
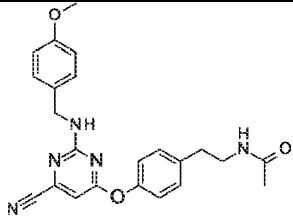
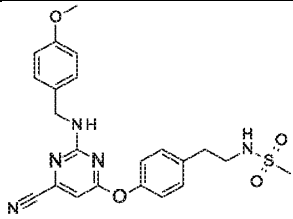
- 35 1-[4-[(4-Ciano-6-metoxi-2-piridil)oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida



- 40 Combinar 1-[4-[(6-cloro-4-ciano-2-piridil)oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida (1,02 g, 3,02 mmol) y N-metilpirrolidina (9,06 mL) en un recipiente de reacción de microondas. Agregar trietilamina (1,26 mL, 9,06 mmol) y solución de metóxido de sodio al 30 % (en metanol, 815 mg, 4,53 mmol). Sellar el recipiente, calentar en microondas a 110 °C y mantener durante 1 hora. Diluir la mezcla de reacción con acetato de etilo, lavar con agua, secar la fracción orgánica con Na₂SO₄, filtrar, recoger el filtrado y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar un residuo. Someter el residuo a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50–100 % de acetato de etilo en hexanos. Recoger y combinar las fracciones con el material deseado y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (335 mg, 33,3 %). MS (m/z): 334 (M+1).

Tabla 5

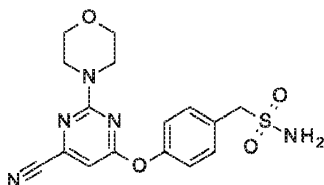
Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 84 comenzando con el compuesto de piridina o pirimidina apropiado.		
Preparación No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos (MS (m/z) o ^1H NMR)
84A	1-[4-[[4-ciano-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 439 (M+1)
85	[4-[[4-ciano-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida	 425 (M+1)
85B	N-[2-[4-[6-cloro-2-[(4-metoxifenil)metilamino]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]metanosulfonamida	 NMR (400 MHz, CDCl_3): 7,22 – 7,24 (m, 3 H), 7,03 – 7,05 (m, 3H), 6,7–6,81 (m, 2H), 6,1–6,2 (m, 1H), 4,25 – 4,50 (m, 3 H), 3,7–3,76 (s, 3H), 3,36–3,41 (m, 2H), 2,82 – 2,87 (m, 5H).
86	<i>tert</i> -butil N-[2-[4-[[4-ciano-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]etil]carbamato	 475 (M+1)
87	<i>tert</i> -butil N-[2-[4-[[4-ciano-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]-1-metiletil]carbamato	 489 (M+1)
88	1-[4-[(4-ciano-6-morfolino-2-piridil)oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 389 (M+1)
89	<i>tert</i> -butil N-[[2-(metilamino)-6-[4-(sulfamoi]metil]fenoxi]pirimidin-4-il]metil]carbamato	 424 (M+1)
90	<i>tert</i> -butil N-[[2-amino-6-[4-(sulfamoi]metil]fenoxi]pirimidin-4-il]metil]carbamato	 410 (M+1)

91	<i>tert</i> -butil N-[[2-(dimetilamino)-6-[4-(sulfamoylmetil)fenoxi]pirimidin-4-il]metil]carbamato	 438 (M+1)
92	N-[2-[4-[6-ciano-2-[(4-metoxifenil)metilamino]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]acetamida	 418 (M+1)
93	N-[2-[4-[6-ciano-2-[(4-metoxifenil)metilamino]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]metanosulfonamida	 454 (M+1)

Preparación 94

[4-(6-ciano-2-morfolino-pirimidin-4-il)oxifenil]metanosulfonamida

5

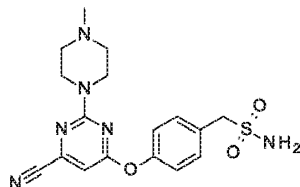


10

Combinar [4-(2-cloro-6-ciano-pirimidin-4-il)oxifenil]metanosulfonamida (1,2 g, 3,7 mmol), morfina (450 mg, 5,2 mmol), carbonato de cesio (3,0 g, 9,2 mmol) y 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (227 mg, 0,39 mmol). Adicionar 15 mL de 1,4-dioxano y desgasificar mediante lavado con argón. Adicionar tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (0,18 g, 0,19 mmol) y agitar durante 3 días a temperatura ambiente. Filtrar la mezcla a través de tierra de diatomeas y concentrar el filtrado a presión reducida para dar el producto del título crudo (1,3 g, 94 %). MS (m/z): 376 (M+1).

Preparación 95

15 [4-[6-ciano-2-(4-metilpiperazina-1-il)pirimidina-4-il]oxifenil]metanosulfonamida



20

Preparar el compuesto del título esencialmente de acuerdo con el procedimiento de Preparación 94. MS (m/z): 389 (M+1).

Preparación alternativa 95

25

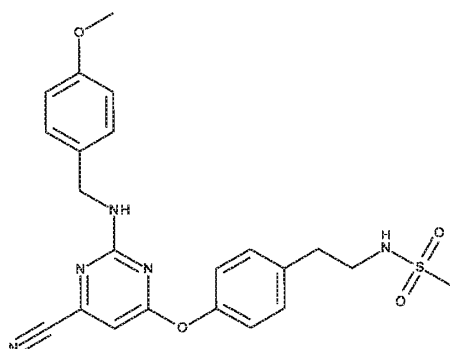
En procedimientos duplicados, combinar [4-(2,6-dicloropirimidin-4-il)oxifenil]metanosulfonamida (103 g, 308 mmol), 1-metilpiperazina (33,9 g, 339 mmol), carbonato de cesio (200 g, 616 mmol), Xantphos® (17,8 g, 30 mmol) y 1,4-dioxanos (1 L). Desgasificar la suspensión y purgar con nitrógeno, luego adicionar tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (14,1 g, 15,4 mmol). Agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Combinar las 2 mezclas de reacción para el tratamiento. Verter las mezclas de reacción combinadas en agua (4 L) y extraer con acetato de etilo (2x 1 L). Combinar los extractos orgánicos y lavar con salmuera (2x 500 mL). Secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar el filtrado a presión reducida para dar un residuo. Verter el residuo en agua (2 L) y agitar

durante 2 horas, lo que forma un precipitado. Recoger el sólido por filtración. Secar el sólido a presión reducida para dar un sólido intermedio (240 g).

Separar el sólido intermedio en dos lotes. En procedimientos duplicados, agregar el sólido intermedio (120 g, 301 mmol), cianuro de zinc (70,8 g, 603 mmol) y 800 mL de DMSO. Desgasificar y purgar la reacción con nitrógeno, luego agregar tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (24,4 g, 21 mmol). Agitar la suspensión bajo nitrógeno a 130 °C durante 2 horas. Enfriar la solución a temperatura ambiente y combinar las dos mezclas de reacción para el tratamiento. Verter la mezcla de reacción combinada en agua (3,5 L) y extraer con acetato de etilo (2x 1 L). Combinar los extractos orgánicos y lavar con salmuera (800 mL). Secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar el filtrado a presión reducida para dar un residuo. Someter el residuo a cromatografía instantánea en columna eluyendo con un gradiente de diclorometano: metanol (30:1 a 10:1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (105 g, 41 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 7,39–7,41 (m, 2 H), 7,20–7,22 (m, 1H), 6,78–6,90 (m, 2 H), 4,26 (s, 2H), 3,27–3,55 (m, 4 H), 1,90–2,35 (m, 7H).

Preparación 95A

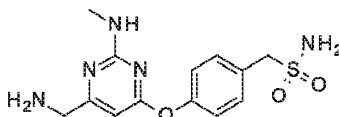
N-[2-[4-[6-ciano-2-[(4-metoxifenil)metilamino]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]metanosulfonamida.



Preparar el compuesto del título esencialmente de acuerdo con el procedimiento de Preparación Alternativa 95. ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃): 7,2–7,25 (m, 4H), 7,0 – 7,08 (m, 2H), 6,8–6,90 (m, 2H), 6,35–6,4 (m, 1H), 4,20–4,52 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,37 – 3,42 (m, 2H), 2,80 – 3,95 (m, 5H).

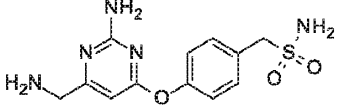
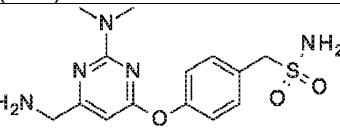
Preparación 96

[4-[6-(aminometil)-2-(metilamino)pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida



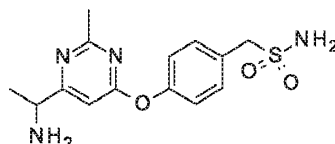
Disolver *terc*-butil N-[[2-(metilamino)-6-[4-(sulfamoilmetil)fenoxi]pirimidin-4-il]metil]carbamato (728 mg, 1,20 mmol) en metanol (10 mL). Adicionar HCl (10 mL, 4 M en dioxanos) y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Eliminar los solventes bajo presión reducida. Disolver el residuo en HCl (20 mL, 4 M en dioxanos). Eliminar el solvente bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo. Someter el producto crudo a cromatografía de intercambio catiónico fuerte eluir con amoníaco 7N en metanol. Combinar las fracciones deseadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (299 mg, 76,8 %). MS (m/z): 324(M+1).

Tabla 6

Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con el procedimiento de Preparación 96 usando el compuesto de sulfonamida protegido con BOC sustituido apropiado.		
Preparación No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos MS (m/z)
97	[4-[2-amino-6-(aminometil)pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	 310 (M+1)
98	[4-[6-(aminometil)-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	 338 (M+1)

Preparación 99

[4-[6-[1-aminoetil]-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida



Disolver [4-(6-ciano-2-metil-pirimidin-4-il)oxifenil]metanosulfonamida (1,5 g, 4,9 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL), enfriar la mezcla a 0 °C y agregar bromuro de metilmagnesio (1 M en tetrahidrofurano, 6,6 mL, 20 mmol). Permitir que la reacción se caliente hasta la temperatura ambiente y agitar por 2 horas. Verter la mezcla en una solución de borohidruro de sodio (0,93 g, 25 mmol) en metanol (50 mL) y agitar a temperatura ambiente. Verter la mezcla en agua y se extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos de acetato de etilo, secar sobre Na₂SO₄, filtrar, recoger el filtrado y eliminar el solvente bajo presión reducida para proporcionar el producto del título crudo como un sólido blanco. (715 mg, 45 %). MS (m/z): 323 (M+1).

Preparación 100

2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina

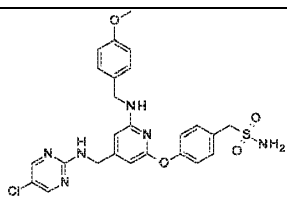
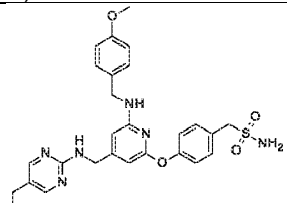
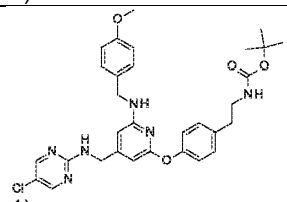
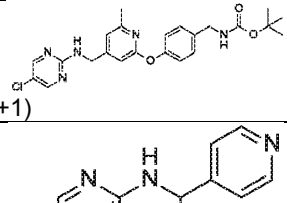
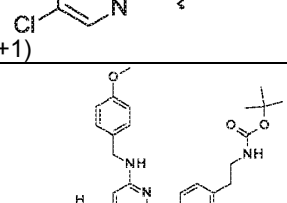
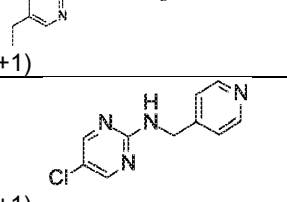
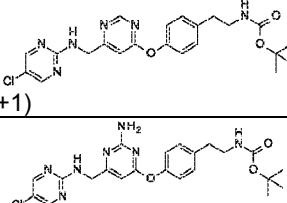
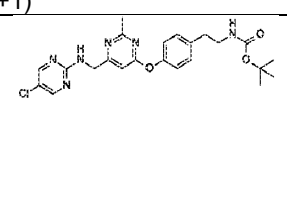
Disolver 2-cloropirimidina-5-carbaldehído (0,5 g, 3,5 mmol) en cloroformo (10 mL), agregar trióxido de dietilaminosulfuro (567 mg, 3,5 mmol), luego refluir por 1 hora. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y apagar con H₂O. Separar las capas, lavar la fracción orgánica con H₂O (2x), secar sobre MgSO₄, filtrar, recoger el filtrado y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar el producto del título (327 mg, 5 1 %). ¹H NMR (400,13 MHz, CDCl₃): 8,79 (s, 2H), 6,78 (t, J = 55 Hz, 1H).

Preparación 101

5-(difluorometil)-N-(4-piridilmetil)pirimidin-2-amina

Disolver 4-aminometilpiridina (175 mg, 1,62 mmol) y 2-cloro-5-(difluorometil)pirimidina (325 mg, 1,78 mmol) en 809 microlitros de dimetilformamida y colocar bajo una atmósfera de nitrógeno. Adicionar carbonato de potasio (447 mg, 3,24 mmol), calentar a 60 °C y agitar durante la noche. Apagar la reacción con H₂O, filtrar y extraer el filtrado con acetato de etilo (3 veces). Combinar los extractos de acetato de etilo, lavar con H₂O (3x), salmuera, secar sobre MgSO₄, filtrar, recoger el filtrado y eliminar los solventes bajo presión reducida. Someter el residuo a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano. Combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el producto del título (231 mg, 57 %). MS (m/z): 237 (M+1).

Tabla 7

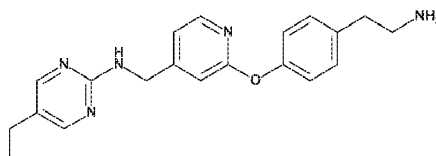
Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento de Preparación 101		
Preparación No.	Nombre químico	Estructura y MS física (m/z)
102	[4-[[4-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida	 541 (M+1)
103	[4-[[4-[[[(5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida	 535 (M+1)
104	terc-butil N-[2-[4-[[4-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]etil]carbamato	 591 (M+1)
105	terc-butil N-[4-[[4-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-6-metil-2-piridil]oxi]fenil]metil]carbamato	 456 (M+1)
106	5-cloro-N-[1-(4-piridil)etil]pirimidin-2-amina	 235 (M+1)
107	terc-butil N-[2-[4-[[4-[[[(5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]etil]carbamato	 585 (M+1)
108	5-cloro-N-(4-piridilmetil)pirimidin-2-amina	 221 (M+1)
109	terc-butil N-[2-[4-[6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]carbamato	 457 (M+1)
110	terc-butil N-[2-[4-[2-amino-6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]carbamato	 472 (M+1)
111	terc-butil N-[2-[4-[6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]etil]carbamato	

112	terc-butil N-[2-[4-[6-[[5-etilpirimidin-2-il]amino]metil]-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]etil]carbamato	471 (M+1)
113	N-[2-[4-[6-[[5-etilpirimidin-2-il]amino]metil]-2-[(4-metoxifenil)metilamino]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]acetamida	465 (M+1)
114	terc-butil N-[2-[4-[2-amino-6-[[5-etilpirimidin-2-il]amino]metil]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]carbamato	528 (M+1)
115	N-[2-[4-[6-[[5-etilpirimidin-2-il]amino]metil]-2-[(4-metoxifenil)metilamino]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]metanosulfonamida	466 (M+1)
116	1-[4-[4-[[5-cloropirimidin-2-il]amino]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	564 (M+1)
117	terc-butil N-[2-[4-[4-[[5-etilpirimidin-2-il]amino]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]-1-metiletil]carbamato	555 (M+1)
117A	terc-butil 4-[4-[(S-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-6-[4-(sulfamoilmetil)fenoxi]pirimidin-2-il]piperazina-1-carboxilato	599 (M+1)
		591(M+1)

Preparación 118

N-[2-[4-(2-Aminoetil)fenoxi]-4-piridil]metil]-5-etil-pirimidin-2-amina

5



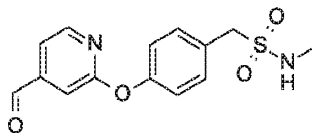
10

Cargar un tubo con *terc*-butil N-[2-[4-[4-(aminometil)-2-piridil]oxi]fenil]etil]carbamato (3,53 g, 7,71 mmol), 2-cloro-5-etilpiridina (1,1 g mg, 7,71 mmol), sodio *terc*-butóxido (2,22 g, 23,1 mmol), Brettphos® (diciclohexil-[3,6-dimetoxi-2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano, Aldrich # 718742, 32,8 mg, 0,154 mmol), Brettphos® Precatalizador (cloro [2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2', 4', 6-triisopropil-1,1'-bifenil][2-(2-aminoetil)fenil]paladio (II), Aldrich # 718750, 150 mg) y tetrahidrofurano (25,7 mL). Desgasificar el tubo con nitrógeno; sellar; calentar la mezcla a 70 °C; y agitar durante 3 horas. Evaporar el solvente, agregar HCl (acuoso) (10 mL 5N) y agitar durante 2 días. Detener la reacción

con NaOH a pH=12 y extraer con diclorometano. Combinar los extractos de diclorometano, eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (700 mg, 26,0 %, MS (m/z): 350 (M+1)) que se puede usar sin una purificación adicional.

Preparación 119

5 1-[4-[(4-Formil-2-piridil)oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida



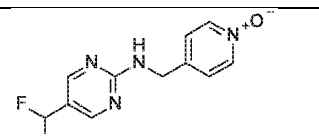
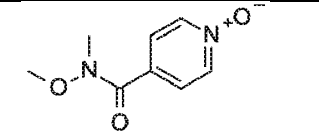
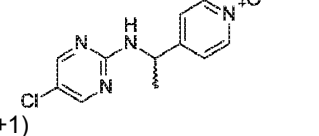
10 Disolver N-metoxi-N-metil-2-[4-(metilsulfamoylmetil)fenoxi]piridin-4-carboxamida (226 mg, 0,618 mmol) en diclorometano (6,2 mL); enfriar la solución a -20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno; y agregar gota a gota DIBAL-H® (1,0 M, 0,928 mL, 0,928 mmol). Agitar la mezcla mientras se mantiene a -20 °C. Agregar DIBAL-H® adicional (1,0 M, 0,928 mL, 0,928 mmol) después de 2 horas. Agitar por 1 hora adicional. Enfriar la mezcla a -60 °C y verter en una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio. Extraer la mezcla resultante con acetato de etilo. Combinar los extractos de acetato de etilo; secar sobre MgSO₄; filtrar; recoger el filtrado; y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar un residuo. Someter el residuo a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50-100 % de acetato de etilo en hexanos. Combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (156 mg, 82,6 %). MS (m/z): 307 (M+1).

Preparación 120

5-cloro-N-[(1-oxidopiridin-1-ium-4-il)metil]pirimidin-2-amina

20 Disolver 5-cloro-N-(4-piridilmetil)pirimidin-2-amina (360 g, 1,63 mol) en diclorometano (3,6 L). Adicionar metiltioxorhenio (12,6 g, 50,6 mmol) y enfriar la mezcla a -10 °C. Adicionar H₂O₂ (504 mL, 15 %, 2,48 mol) gota a gota durante 3,5 horas, luego agitar la mezcla durante 2,5 horas mientras se mantiene la temperatura entre -10 y 5 °C. Adicionar éter de petróleo (3600 mL) a la mezcla; agitar durante 20 minutos a 0 °C; y luego filtrar para recoger un material sólido. Suspender el sólido en diclorometano (3 L); agitar la suspensión durante 30 minutos a temperatura ambiente; filtrar para recoger el sólido. Suspender el sólido en acetona (540 mL) y agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Filtrar para recoger el compuesto del título como un sólido blanquecino. (225 g, 58,3 %). ¹H NMR (400,13 MHz, DMSO-d₆): 8,35 (s, 2H), 8,13 (d, J=7 Hz, 2H), 8,09 (t, J=6,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J=7 Hz, 2H), 4,4 (d, J=6,4 Hz, 2H).

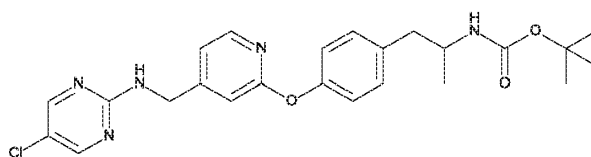
Tabla 8

Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento de Preparación 120		
Preparación No.	Nombre químico	Estructura y MS física (m/z)
121	5-(difluorometil)-N-[(1-oxidopiridin-1-ium-4-il)metil]pirimidin-2-amina	 253 (M+1)
122	N-metoxi-N-metil-1-oxido-piridin-1-ium-4-carboxamida	 183 (M+1)
123	5-cloro-N-[1-(1-oxidopiridin-1-ium-4-il)etil]pirimidin-2-amina	 251 (M+1)

30

Preparación 124

tert-butil N-[2-[4-[[[5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]-1-metil-etil]carbamato



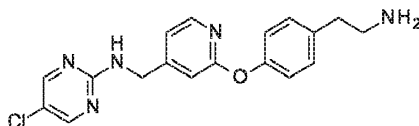
- 5 Disolver 5-cloro-N-[(1-oxidopiridin-1-ium-4-il)metil]pirimidin-2-amina(1,7 g, 7,18 mmol) y *terc* butil N-[2-(4-hidroxifenil)-1-metil-etil]carbamato (2,17 g, 8,62 mmol) en diclorometano (21 mL). Adicionar diisopropiletilamina (4,70 mL, 26,9 mmol) y hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (4,35 g, 9,34 mmol), luego agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Evaporar el solvente orgánico bajo presión reducida. Someter el residuo a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos. Recoger las fracciones deseadas y evaporar el solvente para proporcionar el compuesto del título como un sólido transparente.
- 10 (1,90 g, 56,3 %). MS (m/z): 470 (M+1).

Tabla 9

Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento de Preparación 124		
Preparación No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos
125	<i>terc</i> -butil N-[2-[4-[[4-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]etil]carbamato	456 (M+1).
126	N-metoxi-N-metil-2-[4-(metilsulfamoilmetil)fenoxi]piridina-4-caiboxamida	366 (M+1).

Preparación 127

- 15 N-[[2-[4-(2-Aminoetil)fenoxi]-4-piridil]metil]-5-cloro-pirimidin-2-amina

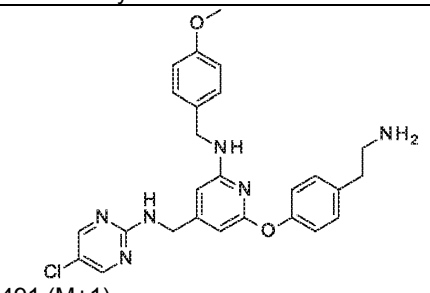
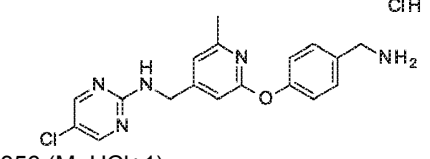
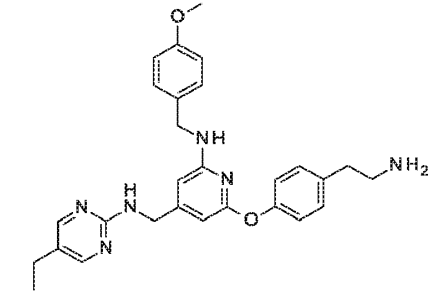
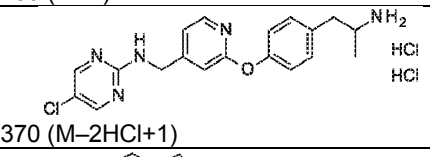
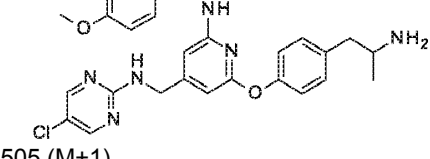
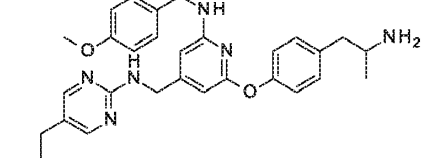
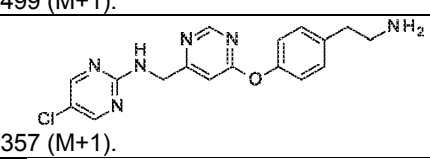
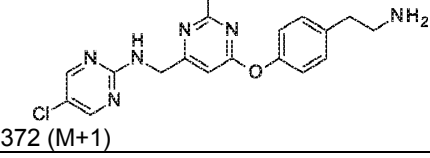


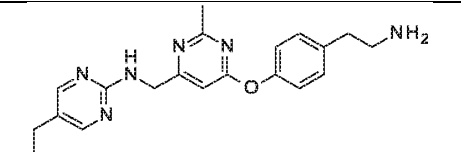
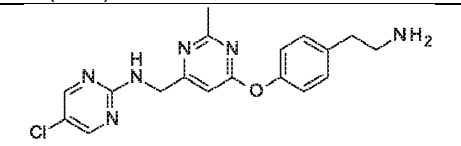
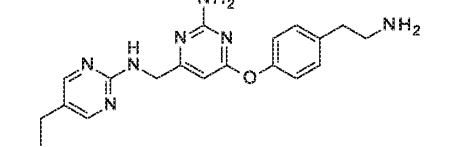
- 20 Disolver *terc*-butilo N-[2-[4-[[4-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]etil]carbamato (3,57 g, 6,97 mmol) en 1,4-dioxano (17 mL); adicionar HCl (4M en 1,4-dioxano, 17,4 mL, 69,69 mmol); y agitar la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Eliminar el solvente bajo presión reducida. Someter el residuo a cromatografía de intercambio catiónico fuerte eluyendo con amoniaco 2N en metanol. Combinar las fracciones deseadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,26 g, 91,1 %). MS (m/z): 356 (M+1).

25

30

Tabla 10

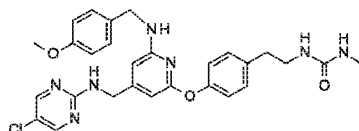
Preparar los siguientes compuestos esencialmente por el procedimiento de Preparación 127.		
Preparación No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos
127 A	N -[[2-[4-(2-Aminoetil)fenoxi]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-4-piridil]metil]-5-cloro-pirimidin-2-amina	 491 (M+1).
128	N-[[2-[4-(aminometil)fenoxi]-6-metil-4-piridil]metil]-5-cloropirimidin-2-amina, clorhidrato	 356 (M-HCl+1)
129	N-[[2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-4-piridil]metil]-5-etil-pirimidin-2-amina	 485 (M+1).
130	N-[[2-[4-(2-aminopropil)fenoxi]-4-piridil]metil]-5-cloropirimidin-2-amina; diclorhidrato	 370 (M-2HCl+1)
131	N-[[2-[4-(2-aminopropil)fenoxi]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-4-piridil]metil]-5-cloropirimidin-2-amina	 505 (M+1).
132	N -[[2-[4-(2-aminopropil)fenoxi]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-4-piridil]metil]-5-etil-pirimidin-2-amina	 499 (M+1).
133	N-[[6-[4-(2-aminoetil)fenoxi]pirimidin-4-il]metil]-5-cloro-pirimidin-2-amina	 357 (M+1).
134	4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-2-amina	 372 (M+1)

135	N-[[6-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-2-metil-pirimidin-4-il]metil]-5-etil-pirimidin-2-amina	 365 (M+1)
136	N-[[6-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-2-metil-pirimidin-4-il]metil]-5-cloro-pirimidin-2-amina	 371 (M+1)
137	4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-6-[[5-etilpirimidin-2-il]amino]metil]pirimidin-2-amina	 366 (M+1)

Preparación 138

1-[2-[4-[[4-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]etil]-3-metil-urea

5



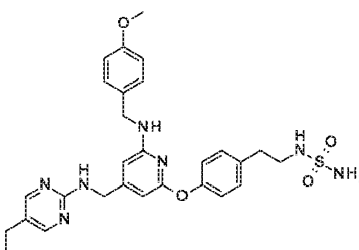
10

Combinar N-[[2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-4-piridil]metil]-5-cloro-pirimidin-2-amina (325 mg, 0,662 mmol), acetonitrilo (5 mL), cloruro de metilaminoformilo (60 mg, 0,61 mmol) y trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol). Agitar la solución a temperatura ambiente por 16 horas. Adicionar H₂O y filtrar para recoger el sólido. Someter el sólido a cromatografía en columna instantánea sobre SiO₂ eluyendo con un gradiente de 25-100 % (10 % 2M NH₃/metanol en diclorometano) en diclorometano. Recoger las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (230 mg, 63,4 %). MS (m/z): 548 (M+1).

Preparación 139

5-etil-2-[[2-[(4-metoxifenil)metilamino]-6-[4-[2-(sulfamoilamino)etil]fenoxi]-4-piridil]metilamino]pirimidina

15



20

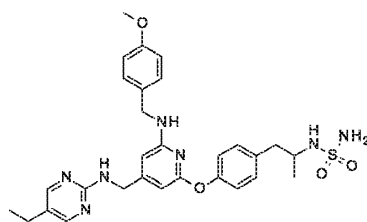
25

Combinar N-[[2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-4-piridil]metil]-5-etil-pirimidin-2-amina (0,845 g, 1,74 mmol); diamida sulfúrica (864 mg, 8,72 mmol) y 1,4-dioxano (25,4 mL); refluxar la mezcla durante la noche. Eliminar los solventes bajo presión reducida y adicionar acetato de etilo. Lavar la solución de acetato de etilo con salmuera; secar sobre MgSO₄; filtrar; recoger el filtrado; y concentrar el filtrado a presión reducida para dar el compuesto proporcionado (1,0 g, 35 %). MS (m/z): 564 (M+1).

Preparación 140

5-etil-2-[[2-[(4-metoxifenil)metilamino]-6-[4-[2-(sulfamoilamino)propil]fenoxi]-4-piridil]metilamino]pirimidina racémico

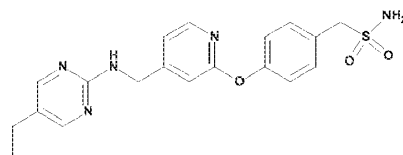
30



Preparar el compuesto del título esencialmente de acuerdo con el procedimiento para la Preparación 139. MS (m/z): 578 (M+1).

Ejemplo 1

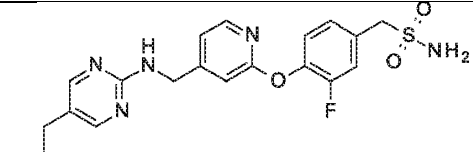
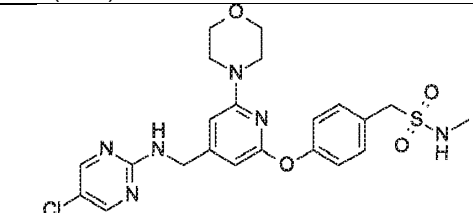
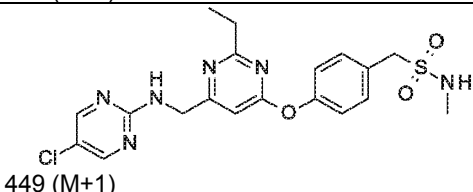
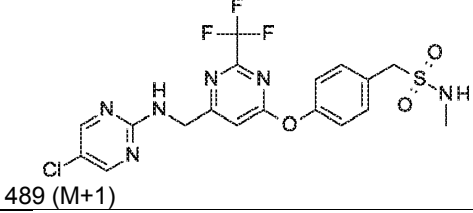
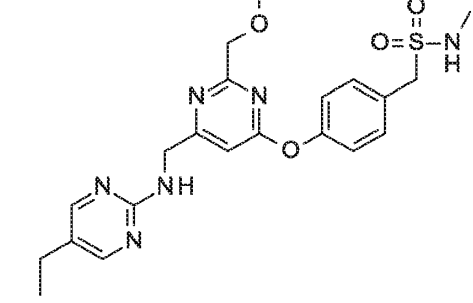
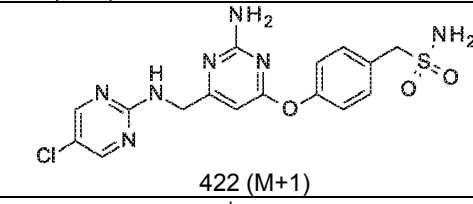
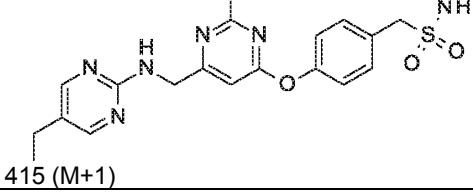
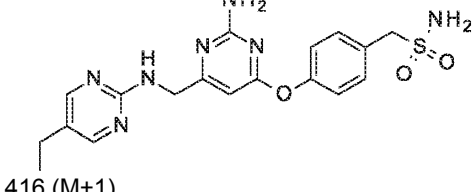
[4-[[4-[[5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida

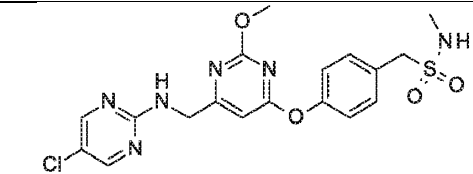
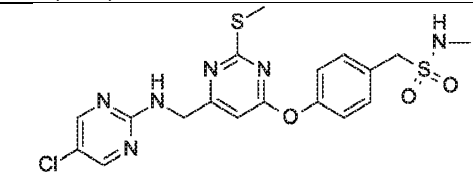
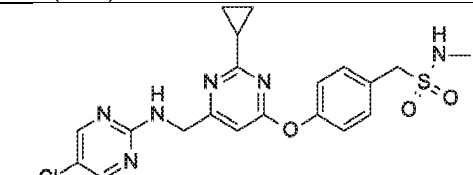
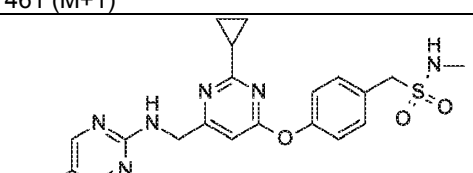
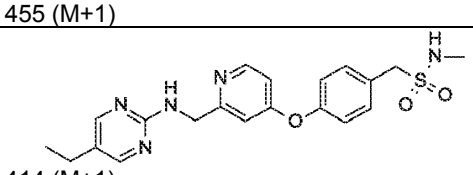
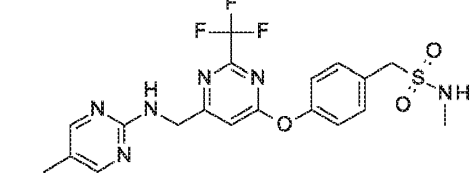
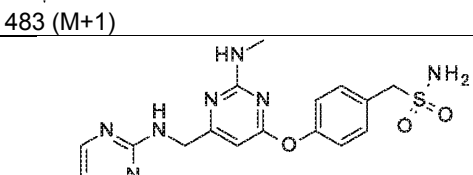
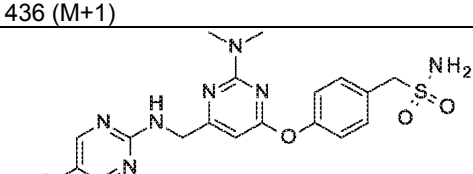


Adicionar fluoruro de potasio (81,8 mg, 0,563 mmol) a una solución de [4-[[4-(aminometil)-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida (167 mg, 0,512 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (79 mg, 0,53 mmol) en dimetilsulfóxido (2,2 mL). Calentar la mezcla hasta 100 °C por 22 horas. Enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente e inactivar con agua. Extraer con diclorometano (3x) y combinar los extractos orgánicos. Secar los extractos orgánicos sobre MgSO₄, filtrar y concentrar el filtrado a presión reducida. Purificar mediante HPLC a pH bajo para proporcionar el compuesto del título (179 mg, 78,7 % de rendimiento). MS (m/z): 400 (M+1).

Tabla 11

Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1.		
Ej. No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos MS (m/z)
2	[4-[[4-[[5-metilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida	 386 (M+1)
3	N-metil-1-[4-[[4-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida	 454 (M+1)
4	1-[4-[[4-[[5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]-3-fluoro-fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 438 (M+1)
5	1-[4-[[4-[[5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-6-metoxi-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 450 (M+1)
6	[4-[[2-[[5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]-4-piridil]oxi]fenil]metanosul fonamida	 400 (M+1)

7	[4-[[4-[[[(5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]-3-fluorofenil]metanosulfonamida	 418 (M+1)
8	1-[4-[[4-[[[(5-cloropirimidin-2-il amino]metil]-6-morfolino-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 505 (M+1)
9	1-[4-[6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-etil-pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 449 (M+1)
10	1-[4-[6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 489 (M+1)
11	1-[4-[6-[[[(5-Etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-(metoximetil)pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 459 (M+1)
12	[4-[2-amino-6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	 422 (M+1)
13	[4-[6-[[[(5-Etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	 415 (M+1)
14	[4-[2-amino-6-[[[(5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	 416 (M+1)

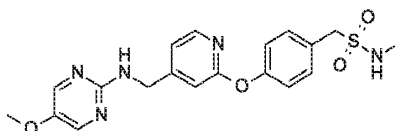
15	1-[4-[6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-metoxi-pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 451 (M+1)
16	1-[4-[6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-metilsulfanil-pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 467 (M+1)
17	1-[4-[6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-2-ciclopropil-pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 461 (M+1)
18	1-[4-[2-Ciclopropil-6-[[[(5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 455 (M+1)
19	1-[4-[2-[[[(5-Etilpirimidin-2-il)amino]metil]-4-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 414 (M+1)
20	1-[4-[6-[[[(5-Etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-(trifluorometil)pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 483 (M+1)
21	[4-[6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-(metilamino)pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	 436 (M+1)
22	[4-[6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-(dimetilamino)pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	 450 (M+1)

23	[4-[6-[[[5-cloropirimidin-2-il]amino]metil]-2-morfolino-pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	 492 (M+1)
24	[4-[6-[[[5-cloropirimidin-2-il]amino]metil]-2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida	 505 (M+1)
25	[4-[6-[1-[(5-etilpirimidin-2-il)amino]etil]-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida racémica	 429 (M+1)
26	[4-[6-[1-[(5-etilpirimidin-2-il)amino]etil]-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]metanosulfonamida racémica	 435 (M+1)
27	1-[4-[[4-[[[5-Etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	 414 (M+1)
28	1-[4-[6-[[[5-Etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida	 429 (M+1)

Ejemplo 29

1-[4-[[4-[[[5-metoxipirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida

5



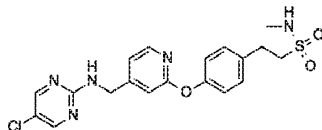
10

Combinar 1-[4-[[4-formil-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida (154 mg, 0,502 mmol), diclorometano (5 mL) y metanol (3,35 mL), bajo atmósfera de nitrógeno. Adicionar 5-metoxipirimidin-2-amina (69 mg, 0,55 mmol) y triflato de escandio (III) (12 mg, 0,025 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego verterla en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Extraer con diclorometano, recoger los extractos orgánicos; secar sobre MgSO_4 , filtrar, recoger el filtrado; y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar un residuo. Disolver el residuo en diclorometano (5 mL); luego agregar ácido acético (0,3 mL, 5 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (168 mg, 0,754 mmol). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la

noche. Verter la mezcla en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, extraer con diclorometano, recoger los extractos orgánicos; secar sobre MgSO_4 ; filtrar; recoger el filtrado; y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar el producto crudo. Purificar el producto mediante cromatografía de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (63,7 mg, 28,5 %). MS (m/z): 416 (M+1).

5 Ejemplo 30

2-[4-[[[4-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-etanosulfonamida



- 10 Combinar 5-cloro-N-[[[1-oxidopiridin-1-ium-4-il]metil]pirimidin-2-amina (410 mg, 1,73 mmol), 2-(4-hidroxifenil)-N-metiletanosulfonamida (513 mg, 1,91 mmol), diisopropiletilamina (1,13 mL, 6,5 mmol) y hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (1,05 g, 2,25 mmol) en diclorometano seco (5,2 mL). Agitar la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar un residuo. Someter el residuo a cromatografía de intercambio catiónico fuerte eluyendo con amoniaco 7N en metanol. Combinar las fracciones deseadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo. Purificar el
- 15 compuesto del título usando HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de 23–57 % de (10 mM NH_4HCO_3) en acetonitrilo. Combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido. (369 mg, 46,6 %). MS (m/z): 434 (M+1).

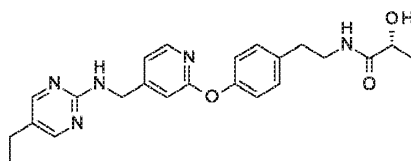
Tabla 12

Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 30.		
Ej. No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos MS (m/z)
31	1-[4-[[[4-[(5-(difluorometil)pirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida	436 (M+1)
32	[4-[[[4-[[1-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]etil]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida Isómero 2*	420 (M+1)
* Condiciones de purificación quiral para el ej. 32: Columna Chiralpak AS (10 uM, 2x25 cm); Elución: isocrático en 0,2 % de dimetiletanolamina en metanol a 15 mL/min.		

20

Ejemplo 33

(2R)-N-[2-[4-[[[4-[(5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]etil]-2-hidroxipropanamida



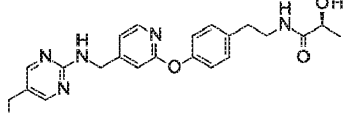
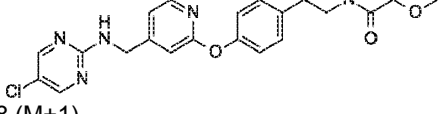
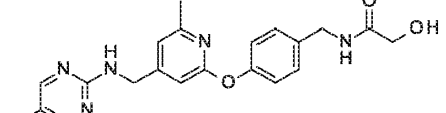
25

30

Combinar ácido D-láctico (64,5 mg, 0,608 mmol), diisopropiletilamina (472 mg, 0,636 mmol) y N-[[2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-4-piridil]metil]-5-etil-pirimidin-2-amina (250 mg, 0,608 mmol) en tetrahidrofurano (2,43 mL). Enfriar la mezcla a -20°C y agregar 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio hexafluorofosfato de 3-óxidos (277 mg, 0,730 mmol), eliminar el baño de enfriamiento y dejar que la reacción se caliente a temperatura ambiente y luego agitar durante la noche. Eliminar los solventes bajo presión reducida. Purificar el producto crudo mediante cromatografía de intercambio catiónico fuerte usando amoniaco 7N en metanol para eluir el producto. Combinar las fracciones deseadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar un residuo. Someter el residuo a HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de 10–100 % de [10 mM NH_4HCO_3

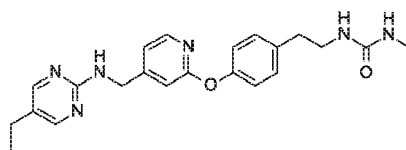
(ac.) en acetonitrilo. Recolectar y combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (63,5 mg, 23,8 %). MS (m/z): 422 (M+1).

Tabla 13

Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 33.		
Ej. No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos MS (m/z)
34	(2S)-N-[2-[4-[[4-[(5-Etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]etil]-2-hidroxiopropanamida	 422 (M+1)
35	N-[2-[4-[[4-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]etil]-2-metoxi-acetamida	 428 (M+1)
36	N-[4-[[4-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-6-metil-2-piridil]oxi]fenil]metil]-2-hidroxi-acetamida	 414 (M+1)

5 Ejemplo 37

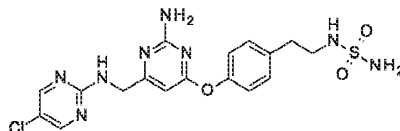
1-[2-[4-[[4-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]etil]-3-metil-urea



- 10 Combinar N-[2-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-4-piridil]metil]-5-etil-pirimidin-2-amina (200 mg, 0,459 mmol) y trimetilamina (0,077 mL) en diclorometano (0,229 mL). Enfriar la mezcla a 0 °C y agregar cloruro de metilcarbamoilo (64,2 mg, 0,687 mmol). Permitir que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente y agitar por 2 horas. Apagar la reacción con NaHCO₃ (acuoso, saturado) a pH=8. Extraer con diclorometano; combinar los extractos orgánicos; lavar con agua y salmuera; secar sobre Na₂SO₄, filtrar; recoger el filtrado; y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el producto crudo. Purificar el producto crudo mediante HPLC de fase inversa utilizando un gradiente de 10-100 % de [10 mM NH₄HCO₃ (ac.) en acetonitrilo] durante 2 minutos. Recoger y combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (80 mg, 44 %). MS (m/z): 407 (M+1).

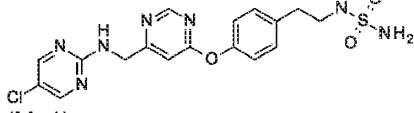
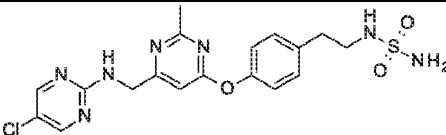
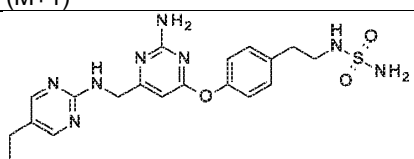
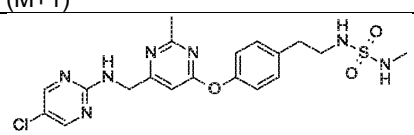
Ejemplo 38

- 20 2-amino-4-[[4-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-6-[4-[2-(sulfamoilamino)etil]fenoxi]pirimidina



- 25 Cargar un tubo de presión con 4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-6-[[4-[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-2-amina (185 mg, 0,498 mmol), diamida sulfúrica (239 mg, 2,49 mmol) y 1,4-dioxano (5,5 mL). Sellar y calentar el tubo a 100 °C durante 7 horas y luego enfriar a temperatura ambiente. Eliminar el solvente bajo presión reducida y repartir el residuo entre acetato de etilo y agua. Separar las capas, lavar la fracción orgánica con salmuera; secar sobre MgSO₄; filtrar; recoger el filtrado; y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar un residuo. Someter el residuo a HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de 10-100 % de 10 mM de NH₄HCO₃ (ac.) en acetonitrilo durante 2 minutos. Recoger y combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 25 %). MS (m/z): 451 (M+1).

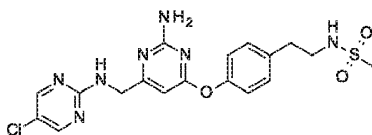
Tabla 14

Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 38.		
Ej. No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos MS (m/z)
39	4-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-6-[4-[2-(sulfamoilamino)etil]fenoxi]pirimidina	 436 (M+1)
40	4-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-metil-6-[4-[2-(sulfamoilamino)etil]fenoxi]pirimidina	 450 (M+1)
41	2-amino-4-[[[(5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]-6-[4-[2-(sulfamoilamino)etil]fenoxi]pirimidina	 445 (M+1)
42	5-cloro-N-[[[2-metil-6-[4-[2-(sulfamoilamino)etil]fenoxi]pirimidin-4-il]metil]pirimidin-2-amino	 464 (M+1)

Ejemplo 43

N-[2-[4-[2-amino-6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]metanosulfonamida

5

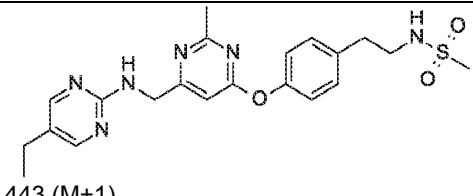
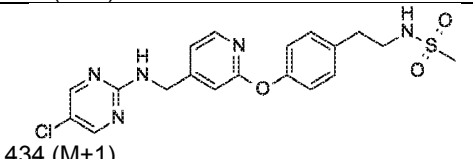


Combinar 4-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-2-amina (260 mg, 0,601 mmol) y trietilamina (121 mg, 1,20 mmol) en diclorometano (3,6 mL). Enfriar la mezcla a 0 °C y agitar durante 5 min, luego agregar cloruro de metanosulfonilo (82,6 mg, 0,721 mmol) y agitar durante 10 min mientras se mantiene la mezcla a 0 °C. Detener la reacción con agua y extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos; lavar con agua y luego con salmuera; secar sobre Na₂SO₄ filtrar, recoger el filtrado; y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar un residuo. Someter el residuo a HPLC preparativa de fase inversa eluyendo con un gradiente de 10–100 % de NH₄HCO 10 mM₃ (ac.) en acetonitrilo durante 6 minutos. Recoger y combinar las fracciones apropiadas. Eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 10 %). MS (m/z) 450 (M+1).

20

25

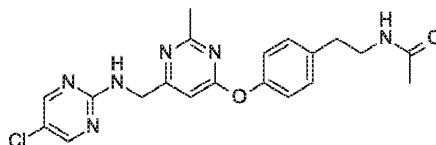
Tabla 15

Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 43.		
Ej. No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos MS (m/z)
44	N-[2-[4-[6-[[[5-Etilpirimidin-2-il]amino]metil]-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]etil]metanosulfonamida	 443 (M+1)
45	N-[2-[4-[4-[[[5-cloropirimidin-2-il]amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]etil]metanosulfonamida	 434 (M+1)

Ejemplo 46

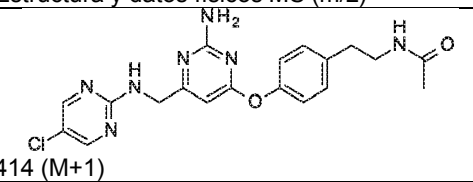
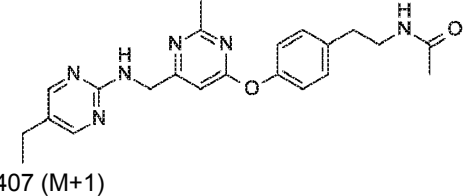
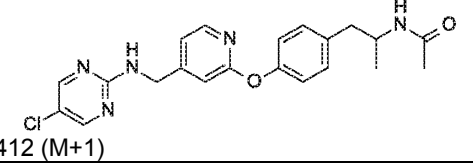
Metil N-[2-[4-[6-[[[5-cloropirimidin-2-il]mino]metil]-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]etil]acetamida

5



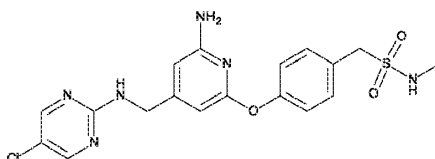
10 Combinar N-[[6-[4-(2-aminoetil)fenoxi]-2-metil-pirimidin-4-il]metil]-5-cloro-pirimidin-2-amina (350 mg, 0,708 mmol) y trietilamina (143 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (2,4 mL). Enfriar la mezcla a 0 °C y agitar durante 5 min. Adicionar cloruro de acetilo (0,0605 mL, 0,849 mmol) y agitar durante 30 min mientras se mantiene la mezcla a 0 °C. Permitir que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y agitar durante 2 horas adicionales. Detener la reacción con NaHCO₃ acuoso y extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos; lavar con agua; y secar sobre Na₂SO₄; filtrar; recoger el filtrado; y concentrar el filtrado para proporcionar un residuo. Someter el residuo a HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de 10–100 % de 10 mM de NH₄HCO₃ en acetonitrilo Combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (182 mg, 62,3 %). MS (m/z): 413 (M+1).

Tabla 16

Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 46.		
Ej. No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos MS (m/z)
47	N-[2-[4-[2-Amino-6-[[[5-cloropirimidin-2-il]amino]metil]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]acetamida	 414 (M+1)
48	N-[2-[4-[6-[[[5-Etilpirimidin-2-il]amino]metil]-2-metil-pirimidin-4-il]oxifenil]etil]acetamida	 407 (M+1)
49	N-[2-[4-[4-[[[5-Cloropirimidin-2-il]amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]-1-metiletil]acetamida Isómero 2*	 412 (M+1)
* Condiciones de purificación quiral para el ejemplo 49: Columna Chiralpak AS-H; Elución: 40 % (0,2 % dimetiletanolamina en metanol) en CO ₂ @ 130 mL/min.		

Ejemplo 50

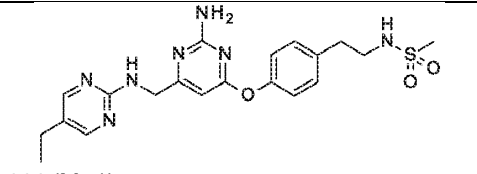
1-[4-[[6-Amino-4-[[5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida



Disolver 1-[4-[[4-[[5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-6-[(4-metoxifenil)metilamino]-2-piridil]oxi]fenil]-N-metil-metanosulfonamida (238 mg, 0,43 mmol) en 10 mL de ácido trifluoroacético y agitar a 80 °C. Después de 1 hora, enfriar a temperatura ambiente y eliminar los solventes bajo presión reducida. Adicionar acetato de etilo y lavar la solución con NaHCO₃ (ac.) Lavar con salmuera, secar sobre Na₂SO₄, filtrar, recoger el filtrado y concentrar a presión reducida. Someter el residuo a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 5-50 % (10 % 2M NH₃/metanol en diclorometano) en diclorometano. Combinar las fracciones deseadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (157 mg, 84,2 %). MS (m/z): 435 (M+1).

Tabla 17

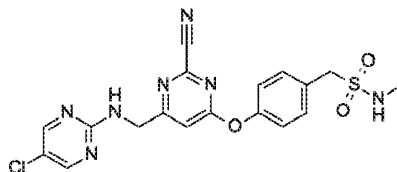
Preparar los siguientes compuestos esencialmente de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 50.		
Ej. No.	Nombre químico	Estructura y datos físicos MS (m/z)
51	[4-[[6-amino-4-[[5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida	 421 (M+1)
52	[4-[[6-amino-4-[[5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida	 415 (M+1)
53	1-[2-[4-[[6-Amino-4-[[5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]etil]-3-metil-urea	 428 (M+1)
54	2-[[2-amino-6-[4-[2-(sulfatnoilamino)etil]fenoxi]-4-piridil]metilamino]-5-etil-pirimidina	 444 (M+1)
55	N-[2-[4-[2-Amino-6-[[5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]acetamida	 408 (M+1)
56	2-[[2-amino-6-[4-[2-(sulfamoilamino)propil]fenoxi]-4-piridil]metilamino]-5-etil-pirimidina Isómero 2*	 458 (M+1)

57	N-[2-[4-[2-amino-6-[[[(5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-4-il]oxifenil]etil]metanosulfonamida	 444 (M+1)
* Chiral [condiciones de purificación para el Ejemplo 56: Columna Chiralpak AS (5 µM, 2*25 cm); Elución: 30 % (0,2 % dimetiletanolamina en metanol) en CO2 @ 65 mL/min.		

Ejemplo 58

1-[4-[6-[[[(5-Cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-ciano-pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida

5



10

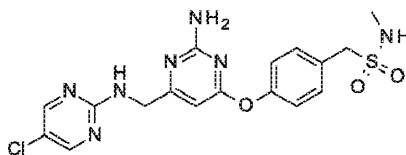
Combinar 1-[4-[6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-metilsulfonyl-pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida (250 mg, 0,501 mmol) y cianuro de potasio (65,2 mg, 1,00 mmol) en DMSO (20 mL). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Detener con agua y extraer con acetato de etilo. Recoger los extractos de acetato de etilo, eliminar los solventes bajo presión reducida para proporcionar un residuo. Someter el residuo a cromatografía en columna instantánea de fase inversa (columna de oro C18 de 100 g) eluyendo con un gradiente de acetonitrilo al 20–90 % en NH acuoso₄HCO₃. Combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (0,116 g, 51,9 %). MS (m/z): 446(M+1).

15

Ejemplo 59

1-[4-[2-amino-6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida

20



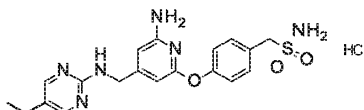
Disolver 1-[4-[6-[[[(5-cloropirimidin-2-il)amino]metil]-2-metilsulfonyl-pirimidin-4-il]oxifenil]-N-metil-metanosulfonamida (200 mg, 0,401 mmol) en amoniaco 0,5 M en dioxanos (8,02 mL, 4,01 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Adicionar amoniaco adicional en dioxanos (0,5 M, 10 mL) agitar durante una hora a temperatura ambiente, luego calentar en microondas a 120 °C durante 30 minutos, seguido de calentamiento durante una hora a 90 °C y luego 1 hora a 100 °C. Purificar mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de metanol al 0–10 % en diclorometano para eluir el producto. Combinar las fracciones apropiadas y eliminar los solventes bajo presión reducida para obtener el producto del título (196 mg, 72 %). MS (m/z): 436 (M+1).

25

Ejemplo 60

[4-[[6-amino-4-[[[(5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida; clorhidrato

30



35

Disolver [4-[[6-amino-4-[[[(5-etilpirimidin-2-il)amino]metil]-2-piridil]oxi]fenil]metanosulfonamida (1,3 g, 3,14 mmol) en acetato de etilo (50 mL). Adicionar HCl (4M en dioxanos, 2,0 mL, 8,0 mmol) y agitar la suspensión resultante durante una hora. Filtrar y enjuagar los sólidos con acetato de etilo adicional, luego secar a presión reducida a 50 °C. Adicionar el sólido a etanol (50 mL) y calentar a 80 °C con sonicación durante 10 minutos. Filtrar y enjuagar el papel de filtro con 25 mL de etanol caliente. Recoger el filtrado y dejar reposar a temperatura ambiente hasta que se formen cristales. Recoger el material sólido para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (140 mg, 31 %). MS (m/z): 415 (M-HCl+1).

40

Biología general

La enfermedad vascular aterosclerótica sigue siendo una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en las sociedades industriales. Uno de los factores de riesgo bien conocidos para esa enfermedad es una alta concentración de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL) en la circulación. A pesar de la disponibilidad de múltiples clases de agentes terapéuticos que reducen el colesterol LDL, incluida la clase terapéutica líder, las estatinas, la incidencia de eventos cardiovasculares importantes sigue siendo alta en los pacientes con enfermedad coronaria (CHD). Además, hay un subconjunto de pacientes que son intolerantes a la terapia más efectiva, las estatinas (Gotto, A.M., y Moon, J.E., *Nature Rev. Cardiol.*, (2013) 10:560–570). Los compuestos de esa clase reducen el colesterol LDL, principalmente por la sobre regulación del receptor de LDL y la posterior recaptación de LDL en el hígado. Un procedimiento alternativo, potencialmente e igualmente efectivo, sería reducir la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), que eventualmente se convierten en LDL en la circulación. Dos nuevas clases de agentes terapéuticos, el inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP), lomitapida y el inhibidor de la síntesis de ApoB, mipomersen, los que reducen la secreción de VLDL, se demostró que reducen el colesterol LDL. Sin embargo, cada uno de esos agentes se asocia con eventos adversos, lo que limita su utilidad. En particular, la terapia con lomitapida se asocia con un aumento de 8 veces en el contenido de grasa hepática. Por el contrario, la inhibición de DGAT2 reducirá la producción de triglicéridos en el hígado, lo que a su vez conducirá a la reducción de la secreción de VLDL y la posterior disminución del colesterol LDL. Además, la declaración científica de la American Heart Association respalda la focalización terapéutica de triglicéridos elevados como medio para reducir el riesgo cardiovascular residual (Miller, M. y otros, *Circulation* (2011) 123: 2.292–2.333. La inhibición de DGAT2 disminuirá los triglicéridos circulantes y, por lo tanto, proporcionará protección adicional contra eventos cardiovasculares.

Ensayo bioquímico de diacilglicerol aciltransferasa 2 (DGAT2)

La actividad inhibitoria *in vitro* de los compuestos contra la DGAT2 humana se evalúa en este ensayo. El ensayo utiliza DGAT2 humana recombinante con una secuencia FLAG en el extremo amino, que se expresa en células SF9 genéticamente modificadas de insectos y se purifica mediante cromatografía de afinidad.

DGAT2 cataliza la transferencia de un resto acilo de acil-coenzima A a diacilglicerol, para formar triacilglicerol. En esta realización particular del ensayo, el oleato se usa como el resto acilo que se transfiere. Para facilitar la miscibilidad de todos los componentes lipídicos, todos los lípidos que se utilizan en el ensayo contienen el resto oleilo como único grupo acilo.

Antes de comenzar el ensayo, preparar una mezcla de dioleoil glicerol (DOG) y dioleoil fosfatidilcolina (DOPC) a una relación molar de 3:7. Mezclar la cantidad apropiada de DOPC y DOG disueltos en cloroformo en un tubo de ensayo de vidrio de borosilicato. Evaporar el solvente bajo corriente de argón para formar una película de lípidos. Posteriormente, colocar el tubo de ensayo al vacío (<1 Torr) durante 2 horas para eliminar el solvente residual. Adicionar la cantidad apropiada de tampón que contenga TrisHCl (pH 7,5, 150 mM) y sacarosa (250 mM) para lograr una concentración de lípidos totales de 20 mM. Asegurar la suspensión completa de la película lipídica mediante agitación vigorosa. Sonicar el contenido del tubo en un sonicador de baño de agua en condiciones de onda estacionaria hasta que la suspensión cambie de turbia a translúcida, para asegurar la conversión de los liposomas en pequeñas vesículas unilamelares (SUV)

Preparar el compuesto de prueba disolviéndolo y diluyéndolo en serie en incrementos de medio log en DMSO. Para cada concentración, realizar una dilución de 10 veces de la solución del compuesto en DMSO en un tampón que contenga TrisHCl (pH 7,5, 150 mM) y sacarosa (250 mM).

Mezclar las suspensiones de SUV y la solución compuesta con otros componentes del ensayo para lograr la siguiente concentración de ingredientes individuales: TrisHCl (pH 7,5, 150 mM), sacarosa (250 mM), $MgCl_2$ (5 mM), ditioneitol (DTT) (0,5 mM), oleoil coenzima A (oleoil-CoA) (12 μM), $1-^{14}C$ oleoil coenzima A (oleoil-CoA- ^{14}C) (8 μM), dioleoil glicerol (DOG) (0,6 mM) y dioleoil fosfatidilcolina (DOPC) (1,4 mM), proteína DGAT2 (0,5 nM), DMSO (1 %, v/v), con concentración de compuesto de prueba dentro de un rango de 1 nM a 100 μM , en un volumen total de 30 μL . Incubar la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente (aproximadamente 21 °C) en pocillos individuales de una placa de 384 pocillos. Después de 1 hora, detener la reacción agregando 23 μL de solución de parada que contiene una mezcla de isopropanol: EtOH: heptano: agua DI: NaOH 1 N (59:12,5:15:11:2,5, en volumen). Adicionar 42 μL de Microscint E y luego incubar la mezcla durante la noche para extraer el triglicérido en la capa de solvente orgánico que contiene centelleador. Medir la radiactividad utilizando un instrumento Perkin-Elmer TopCount. Establecer una medición de fondo para la reacción repitiendo el procedimiento anterior, pero sin incluir la enzima o el compuesto de prueba en la mezcla de reacción. Calcular el grado de inhibición de DGAT2 midiendo la radiactividad a 10 concentraciones diferentes para cada compuesto. Determinar el IC_{50} para cada compuesto utilizando 4 parámetros de ajuste de curva logística. Todos los compuestos de los ejemplos enumerados en la presente memoria exhiben un IC_{50} menor que 1500 nM. La media geométrica para el IC_{50} calculado se estima para los compuestos de los Ejemplos 7, 10, 24 y 57 y se enumeran en la Tabla 18. Los datos que se enumeran en la Tabla 18 demuestran que los compuestos de los Ejemplos 7, 10, 24 y 57 inhiben la DGAT2 humana en un ensayo de tampón *in vitro*.

Tabla 18

Ejemplo	IC ₅₀ (nM), $\pm$ SD, (n) = número de experimentos
7	27 $\pm$ 15 (3)
10	52 $\pm$ 27 (3)
24	579 $\pm$ 169 (7)
57	103 $\pm$ 51 (4)

Diacylglicerol Aciltransferasa 2 (DGAT2) Ensayo basado en células

En este ensayo se evalúa la actividad inhibidora de los compuestos contra la DGAT2 humana en un entorno celular. Este ensayo utiliza la línea celular de hepatoma humano, HepG2, como fuente de actividad aciltransferasa.

La línea celular HepG2 es un modelo comúnmente utilizado para las reacciones metabólicas que ocurren en los hepatocitos humanos *in vivo*. La síntesis de triglicéridos en esta línea celular es seguida por la medición de la incorporación de oleato marcado isotópicamente en trioleína (un triglicérido con 3 restos oleoílicos).

Dispensar las células HepG2 en una microplaca de 96 pocillos, que se ha recubierto previamente con Poli-D-lisina, en una cantidad de 50.000 células/pocillo en 100 μ L de medio esencial mínimo (MEM) con suero fetal bovino (FBS) al 10 %. Incubar las células durante 16 horas a 37 °C. Reemplazar el medio de cultivo celular con MEM que contiene 2 % de albúmina de suero bovino. Disolver el compuesto de prueba en 0,5 % de DMSO y preparar diluciones en serie en incrementos de medio registro. Adicionar el compuesto de prueba diluido en serie en pozos separados. Incubar durante 0,5 horas a 37 °C. Posteriormente, reemplace el medio de cultivo celular con un medio de la misma composición, pero que incluye 50 μ M ¹³C₁₈ años-oleato y 300 μ M de hidropropil- β -ciclodextrina. Incubar durante 4 horas adicionales a 37 °C. Deseche el medio de cultivo celular volteando la microplaca, drenando los pocillos y luego absorbiendo cualquier medio residual de los pocillos con una toalla de papel. Secar la microplaca a temperatura ambiente (~21 °C) durante 10 min. Adicionar alícuotas de 125 μ L de solvente (alcohol isopropílico: tetrahidrofurano: metanol: cloroformo, en una proporción de 90:10:2,5:2,5 v/v), un estándar interno para fosfatidilcolina (PC) y un estándar interno para triacylglicerol (TG) a cada pozo. Sellar y agitar la placa durante 30 minutos a temperatura ambiente. Transferir alícuotas de 100 μ L de la fase superior de cada pocillo dentro de los pocillos de una placa de pocillos profundos (2 mL por pocillo). Analizar el contenido de los pocillos utilizando análisis de espectrometría de masas. Medir ambos trioleína con un solo resto de ¹³C₁₈-oleato y POPC utilizando el procedimiento de cromatografía líquida/espectroscopía de masas (LC/MS). El grado de incorporación de un solo resto de ¹³C₁₈-oleato en trioleína, normalizado a la concentración de 1-palmitoil-2-oleoil-fosfatidilcolina (POPC) se utiliza como una medida de la actividad de DGAT2.

Determinar el IC₅₀ para cada compuesto, utilizando un ajuste de curva logística de 4 parámetros. La media geométrica para los valores IC₅₀ calculados para los compuestos de los Ejemplos 7, 10, 24 y 66 se enumeran en la Tabla 19 a continuación. Los datos enumerados en la Tabla 19 demuestran que los compuestos de los Ejemplos 7, 10, 24 y 57 inhiben la DGAT2 humana en un ensayo basado en células.

Tabla 19

Ejemplo	IC ₅₀ (nM) media $\pm$ DE, (n) = número de experimentos
7	36 $\pm$ 1 (2)
10	17 $\pm$ 1 (2)
24	9 $\pm$ 6 (3)
57	53 (1)

Ensayo farmacodinámico in vivo

Este ensayo mide la potencia de los compuestos midiendo la reducción en los triglicéridos plasmáticos en ratones que se tratan con los compuestos de prueba en comparación con los animales de control que se tratan solo con la solución del vehículo. En este ensayo se usan ratones C57BL6 machos (10–11 semanas de edad, cada uno de aproximadamente 22 g de peso).

Los triglicéridos que se sintetizan en el hígado se secretan a la circulación como un componente de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL). Para evitar la degradación de los triglicéridos en la circulación por la lipoproteína lipasa (LPL), este ensayo utiliza la inyección IV de un detergente, el tiloxapol, que inhibe la actividad de la LPL. Dado que otra enzima, DGAT1, participa en la síntesis de triglicéridos hepáticos, también se utiliza en este ensayo una dosis saturante de un inhibidor de DGAT1 (sodio {trans-4-[4-(4-amino-7,7-dimetil-7H-pirimido[4,5-b][1,4]oxazin-6-

il)fenil]ciclohexil} acetato, convención de denominación IUPAC ACDLABS, véase Dow y otros. Bioorg. & Med. Chem., (2011) 21 (20), 6122–6128).

Preparar una suspensión del compuesto de prueba (inhibidor de DGAT2) que se mezcla con el inhibidor de DGAT1 en un vehículo adecuado, para asegurar la dosificación de la suspensión del compuesto de 10 mL/kg y la dosis de 3 mg/kg del inhibidor de DGAT1. En este conjunto de experimentos, el vehículo es 1 % de hidroxietilcelulosa, 0,25 % de polisorbato 80 y 0,05 % de antiespumante en agua purificada. Ayunar a los ratones durante 4 horas antes del tratamiento. Administrar a los ratones de prueba, por sonda, la suspensión del compuesto de prueba (inhibidor de DGAT2) en 5 dosis que varían de 0,1 a 10 mg/kg, junto con la dosis de 3 mg/kg del inhibidor de DGAT1. De forma similar, administrar a un conjunto de ratones de control el vehículo solo (10 mL/g). Treinta minutos después, administrar a cada ratón, mediante inyección retroorbital, una dosis de 400 mg/kg de tiloxapol. Después de 30 minutos adicionales, sacrificar a los ratones con CO₂.

Recoger la sangre por punción cardíaca en un tubo que contenga el EDTA anticoagulante. Recoger el plasma después de la centrifugación de la sangre a 3.000 g durante 10 min. Congelar las muestras de plasma en hielo seco hasta que se analicen. Descongelar las muestras con hielo húmedo. Determinar la concentración de triglicéridos en el plasma usando un analizador químico clínico automatizado. La reducción en los triglicéridos totales en los ratones de prueba se calcula en relación con la concentración de triglicéridos en los ratones de control. Los resultados para los compuestos de los Ejemplos 24 y 57 se enumeran a continuación en la Tabla 20. Los datos en la Tabla 20 demuestran que los compuestos de los Ejemplos 24 y 57 reducen la concentración de triglicéridos en el plasma.

Tabla 20

Ejemplo	ED ₅₀ (mg/kg) SD
24	0,8 ± 0,09
57	0,23 ± 0,03

Modelo de eficacia in vivo

Los compuestos que se describen en la presente memoria se pueden evaluar en un modelo de eficacia *in vivo*. Este ensayo mide la potencia de los compuestos midiendo la reducción en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c), el colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-c) y los triglicéridos (TG). En este ensayo se usan ratones machos con deficiencia del receptor de LDL (29 semanas de edad, cada uno de aproximadamente 30 g de peso).

Los ratones deficientes en el receptor de LDL se seleccionan para ese ensayo para demostrar que cualquier reducción medida del colesterol LDL se logra independientemente de la absorción de LDL mediada por el receptor de LDL en el hígado.

Alimentar a los ratones con una dieta estándar de comida para ratones durante dos semanas antes de la dosificación. Preparar una solución de prueba para la sonda oral suspendiendo los compuestos en acacia a 0,3, 1 y 3 mg/mL. Separar los ratones en un grupo de prueba y un grupo de control. Posteriormente, en el primer día de la tercera semana, dosificar a los ratones del grupo de prueba con la solución de prueba durante catorce días, BID. De manera similar, dosificar a los ratones en el grupo de control con solo el vehículo sin ninguno de los compuestos de prueba. Cuatro horas después de la última dosis, sacrificar a los ratones con CO₂. Inmediatamente recoger la sangre a través de la punción cardíaca. Aislar el suero para medir los triglicéridos en el suero y el colesterol en fracciones individuales de lipoproteínas. Separar las fracciones de lipoproteínas por procedimientos conocidos de HPLC. Determinar la concentración de colesterol que se asocia con cada fracción de lipoproteína por un procedimiento colorimétrico (Roche Cholesterol/HP Reagent 11875540), utilizando fracciones de lipoproteínas aisladas con concentración de colesterol conocida como estándares. Los resultados que se obtienen a la dosis más alta se pueden expresar como el porcentaje de cambio en comparación con las concentraciones séricas de LDL-c, VLDL-c y TG de ratones en el grupo de prueba con las de los ratones en el grupo de control.

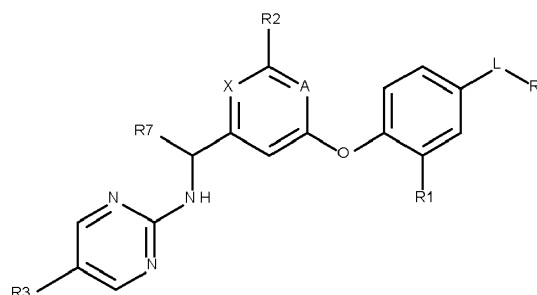
Los resultados que se proponen para el compuesto del Ejemplo 24 a 30 mg/kg se enumeran a continuación en la Tabla 21. Los datos en la Tabla 21 demuestran que el Ejemplo 24 reduce significativamente las concentraciones del suero de LDL-c, VLDL-c y TG.

Tabla 21

Parámetro	% de cambio
LDL-c	-61 %
VLDL-c	-74 %
Triglicéridos	-56 %

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1 a continuación:



1

en la que:

X es CH o N;

A es CH o N, con la condición de que al menos uno de X y A sea N;

L es un alquilo- C_{1-3} ;

R se selecciona de: $-S(O)_2NHR_4$, $-NHS(O)_2R_5$ y $-NHC(O)-R_6$;

R1 es H o halo;

R2 se selecciona de: H, alquilo- C_{1-2} , $-CN$, $-CF_3$, $-NH_2$, $-N(H)CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-OCH_3$, $-CH_2-O-CH_3$, $-$ ciclopropilo, 4-metilpiperazinilo y morfolinilo;

R3 se selecciona de alquilo C_{1-2} , halo, $-CHF_2$, $-CF_3$ y $-OCH_3$;

R4 es H o $-CH_3$;

R5 se selecciona de: $-CH_3$, $-NH_2$ y $-NHCH_3$;

R6 se selecciona de: $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-NH_2$, y $-NHCH_3$;

R7 es H o $-CH_3$;

con la condición de que cuando R1 sea H, R2 sea Me, R3 sea Cl, R7 sea H y X y A sean ambos N, L-R no sea $-(CH_2)S(O)_2-NH_2$, o $-(CH_2)S(O)_2-NHCH_3$, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo la reivindicación 1 en el que A es N o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que X es N o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en el que X es CH o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que L es $-CH_2-$ o $-CH_2CH_2-$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en el que R1 es H o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que R2 se selecciona de: H, $-CH_3$, $-NH_2$ y 4-metilpiperazinilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que R3 se selecciona de: alquilo C_{1-2} , y Cl o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R es $-S(O)_2NHR_4$ y R4 es $-CH_3$, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R es $-S(O)_2NHR_4$ y R_4 es H, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

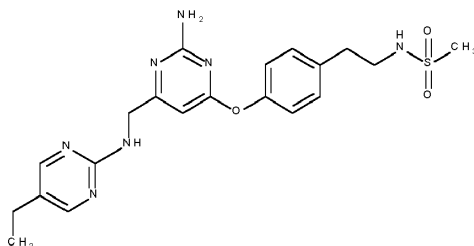
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que R es $-NHS(O)_2R_5$ y R_5 se selecciona de: $-CH_3$, y $-NH_2$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en el que

R es $NHC(O)-R_6$ y R_6 se selecciona de: $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(OH)Me$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es:

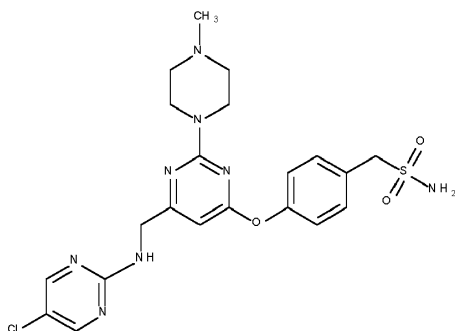
10



15

o

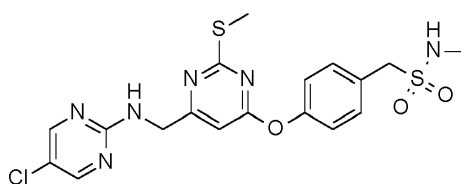
20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Un compuesto que es:

25



30

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y al menos uno de un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento de enfermedad cardiovascular, dislipidemia, aterosclerosis o hipertrigliceridemia.