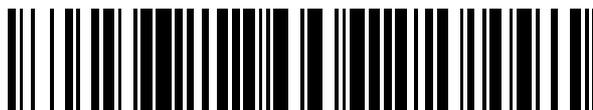


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 965**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)
C07D 239/69	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)		
C07D 409/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 413/14	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **03740844 .0**
- 96 Fecha de presentación: **23.07.2003**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1527051**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2005**

54

Título: **Derivados de pirimidilsulfonamida como moduladores del receptor de quimiocina**

30

Prioridad:
27.07.2002 GB 0217431

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.12.2012

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.12.2012

73

Titular/es:
**ASTRAZENECA AB (100.0%)
SÖDERTÄLJE 151 85, SE**

72

Inventor/es:
**EBDEN, MARK RICHARD;
MEGHANI, PREMJI;
BENNION, COLIN;
COOK, ANTONY RONALD y
BONNERT, ROGER VICTOR**

74

Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 392 965 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

Derivados de pirimidilsulfonamida como moduladores del receptor de quimiocina

La presente invención se refiere a ciertos compuestos heterocíclicos, a procedimientos e intermedios usados en su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso en terapia.

5 Las quimiocinas desempeñan un papel importante en las respuestas inmunitaria e inflamatoria en diversas enfermedades y trastornos, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como en patologías autoinmunitarias tales como artritis reumatoide y aterosclerosis. Estas pequeñas moléculas segregadas son una superfamilia creciente de proteínas de 8-14 kDa caracterizadas por un motivo de cisteínas conservado. Actualmente, la superfamilia de quimiocinas comprende tres grupos que muestran motivos estructurales característicos, las familias C-X-C, C-C y C-X₃-C. Las familias C-X-C y C-C tienen similitud de secuencias, y se distinguen entre sí en base a una inserción de un único aminoácido entre el par NH-proximal de los restos de cisteína. La familia C-X₃-C se distingue de las otras dos familias porque tiene una inserción de tres aminoácidos entre el par NH-proximal de los restos de cisteína.

15 Las quimiocinas C-X-C incluyen varios potentes quimioatrayentes y activadores de neutrófilos, tales como interleucina-8 (IL-8) y el péptido 2 activador de neutrófilos (NAP-2).

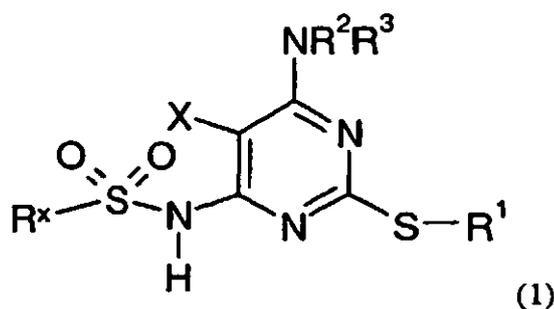
Las quimiocinas C-C incluyen potentes quimioatrayentes de monocitos y linfocitos, pero no de neutrófilos. Los ejemplos incluyen las proteínas 1-3 quimiotácticas de monocitos humanos (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (Reguladas por activación, expresadas y segregadas por las células T normales), eotaxina y las proteínas 1 α y 1 β inflamatorias de los macrófagos (MIP-1 α y MIP-1 β).

20 La quimiocina C-X₃-C (también conocida como fractalkina) es un potente quimioatrayente y activador de microglíocitos en el sistema nervioso central (SNC), así como de monocitos, células T, células NK y mastocitos.

25 Los estudios han demostrado que las acciones de las quimiocinas están mediadas por subfamilias de receptores acoplados a proteínas G, entre los cuales están los receptores denominados CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C), CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C), y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C. Estos receptores representan buenas dianas para el desarrollo de fármacos, puesto que los agentes que modulen estos receptores serán útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como los mencionados anteriormente.

30 El documento GB-1042295 describe compuestos de 4-sulfanilamido-piridimidina como agentes antibacterianos. Los documentos WO-01/25242, WO-00/09511 y WO-01/58906 describen compuestos de tiazolopirimidina, útiles como antagonistas del receptor de quimiocinas.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (1), una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



35 en la que R¹ es un grupo seleccionado de carbociclilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₈, aquenilo de C₂₋₆ y alquinilo de C₂₋₆; en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, nitrilo, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, fenilo o heteroarilo; en el que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ y trifluorometilo;

40 en la que R² es carbociclilo de C₃₋₇, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de:

(a) fluoro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;

(b) un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, S, -NR⁸, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₃ o fluoro; o

(c) fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ y trifluorometilo;

o R² es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₆ o alquino de C₂₋₆, en el que el grupo está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, amino, alcoxi de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, di(alquil C₁₋₆)amino, *N*-(alquil C₁₋₆)-*N*-(fenil)amino, *N*-alquil C₁₋₆-carbamoilo, *N,N*-di(alquil C₁₋₆)carbamoilo, *N*-(alquil C₁₋₆)-*N*-(fenil)carbamoilo, carboxi, fenoxicarbonilo, -NR⁸COR⁹, SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR⁸SO₂R⁹;

en la que R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆ y fenilo, en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, fenilo, -OR¹¹ y -NR¹²R¹³;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆ y fenilo, en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, fenilo, -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SONR¹⁵R¹⁶ y NR¹⁵SO₂R¹⁶

o

R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema anular heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de átomos de oxígeno y de nitrógeno, anillo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, -OR¹⁴, -COOR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶ o alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de grupos halo, -NR¹⁵R¹⁶ y -OR¹⁷);

R¹⁰ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆ o fenilo, en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, fenilo, -OR¹⁷ y -NR¹⁵R¹⁶, y cada uno de R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o fenilo;

X es hidrógeno

R^x es trifluorometilo, -NR⁵R⁶, fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico en el que un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado y uno o más átomos de carbono anulares pueden formar un grupo carbonilo, y en el que cada fenilo o grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷-COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ o trifluorometilo; o R^x es un grupo seleccionado de carbociclico de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₆ y alquino de C₂₋₆ en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, fenilo o heteroarilo; y en el que cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷-COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ o trifluorometilo.

Algunos compuestos de fórmula (1) son capaces de existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que la invención engloba todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (1), y sus mezclas, incluyendo los racematos.

La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo mediante técnicas estándares de química orgánica, bien conocidas en la técnica, por ejemplo mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, o mediante resolución de una forma racémica. De forma similar, la actividad anteriormente mencionada se puede evaluar usando las técnicas de laboratorio estándares citadas en lo sucesivo.

Dentro de la presente invención, se entenderá que un compuesto de fórmula (1), o una sal o solvato del mismo, puede mostrar el fenómeno de tautomería, y que los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar sólo una de las posibles formas tautómeras. Se entenderá que la invención engloba cualquier forma tautómera y sus mezclas, y no estará limitada simplemente a una forma tautómera cualquiera utilizada en los dibujos de las fórmulas. Los dibujos de las fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar sólo una de las posibles formas tautómeras, y se entenderá que la memoria descriptiva engloba todas las posibles formas tautómeras de los compuestos dibujados, no sólo aquellas formas las cuales ha sido posible mostrar gráficamente en este documento.

También se entenderá que ciertos compuestos de fórmula (1), y sales de los mismos, pueden existir en forma solvatada así como no solvatada, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se entenderá que la invención engloba todas las citadas formas solvatadas.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (1) como se definen aquí anteriormente, así como a las sales de los mismos. Las sales para uso en composiciones farmacéuticas serán sales farmacéuticamente aceptables, pero otras sales pueden ser útiles en la producción de los compuestos de fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden incluir, por ejemplo, sales de adición de ácidos de los compuestos de fórmula (1) como se definen aquí anteriormente, que son suficientemente básicos para formar tales sales. Tales sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, que dan aniones farmacéuticamente aceptables, tales como con haluros de hidrógeno (especialmente ácido clorhídrico o bromhídrico, de los cuales se prefiere particularmente el ácido clorhídrico), o con ácido sulfúrico o fosfórico, o con ácido trifluoroacético, cítrico o maleico. Las sales adecuadas incluyen hidroclouros, hidrobromuros, fosfatos, sulfatos, sulfatos ácidos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos, tartratos, oxalatos, metanosulfonatos o *p*-toluenosulfonatos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención también pueden incluir sales de adición básicas de los compuestos de fórmula (1) como se definen aquí anteriormente, que son suficientemente ácidos para formar tales sales. Tales sales se pueden formar con una base inorgánica u orgánica, que produzca un catión farmacéuticamente aceptable. Tales sales con bases inorgánicas u orgánicas incluyen, por ejemplo, una sal de metal alcalino, tal como una sal de litio, de sodio o de potasio, una sal de metal alcalino-térreo, tal como una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal de amina orgánica, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxiethyl)amina. Otras sales de adición básicas incluyen aluminio, cinc, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaína.

Se describen también ésteres hidrolizables *in vivo* de un compuesto de fórmula (1). Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula (1) que contiene un grupo carboxi o hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol progenitor. Tales ésteres se pueden identificar administrando, por ejemplo intravenosamente a un animal de ensayo, el compuesto bajo ensayo, y examinando posteriormente los fluidos corporales del animal de ensayo.

Los ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para carboxi incluyen ésteres alcoxi C₁₋₆-metílicos, por ejemplo metoximetílico, ésteres alcanoil C₁₋₆-oximetílicos, por ejemplo pivaloiloximetílico, ésteres ftalidílicos, ésteres cicloalcoxi C₃₋₈-carboniloxialquílicos C₁₋₆, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietílico, ésteres 1,3-dioxolen-2-onilmetílicos, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetílico, y ésteres alcoxi C₁₋₆-carboniloxietílicos, por ejemplo 1-metoxycarboniloxietílico; y se pueden formar en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Ésteres adecuados farmacéuticamente aceptables para hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos) y éteres α -aciloxialquílicos y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se rompen para dar el o los grupos hidroxilo progenitores. Los ejemplos de éteres α -aciloxialquílicos incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos formadores de ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluye alcanoil de C₁₋₁₀, por ejemplo acetilo, benzoilo, fenilacetilo, benzoilo y fenilacetilo sustituidos; alcoxi C₁₋₁₀-carbonilo (para dar ésteres de carbonatos de alquilo), por ejemplo etoxicarbonilo; dialquil (C₁₋₄)-carbamoilo y *N*-(di-alquil (C₁₋₄))aminoetil)-*N*-alquil (C₁₋₄)carbamoilo (para dar carbamatos); di-alquil (C₁₋₄)-aminoacetilo y carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes anulares en fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, alquil (C₁₋₄)aminometilo y di-(alquil (C₁₋₄))aminometilo, y morfolino o piperazino enlazados desde un átomo de nitrógeno anular, vía un grupo enlazante metilénico, a la posición 3 ó 4 del anillo benzóico. Otros ésteres hidrolizables *in vivo* interesantes incluyen, por ejemplo, R^AC(O)O-alquil(C₁₋₆)-CO-, en el que R^A es, por ejemplo, benciloxi-alquilo (C₁₋₄), o fenilo. Los sustituyentes adecuados sobre un grupo fenilo en tales ésteres incluyen, por ejemplo, 4-(C₁₋₄)piperazino-alquilo (C₁₋₄), piperazino-alquilo (C₁₋₄) y morfolino-alquilo (C₁₋₄).

En esta memoria descriptiva, el término "alquilo" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada. Sin embargo, las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo", son específicas para la versión de cadena lineal solamente; y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales, tales como *t*-butilo, son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Por ejemplos, "alquilo de C₁₋₃" incluye metilo, etilo, propilo e isopropilo, y los ejemplos de "alquilo de C₁₋₆" incluyen los ejemplos de "alquilo de C₁₋₃", y adicionalmente *t*-butilo, pentilo, 2,3-dimetilpropilo, 3-metilbutilo y hexilo. Ejemplos de "alquilo de C₁₋₈" incluyen los ejemplos de "alquilo de C₁₋₆", y adicionalmente heptilo, 2,3-dimetilpentilo, 1-propilbutilo y octilo. Se aplica una convención análoga a otros términos; por ejemplo "alqueno de C₂₋₆" incluye vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metilbut-1-enilo, 1-pentenilo y 4-hexenilo, y los ejemplos de "alquino de C₂₋₆" incluyen etinilo, 1-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-metilpent-2-inilo.

"Carbociclilo C₃₋₇" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene 3 a 7 átomos de carbono anulares, en el que un grupo -CH₂- se puede sustituir por un -C(O)-. Los ejemplos de "carbociclilo" son ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 4-oxociclohex-1-ilo y 3-oxociclohept-5-en-1-ilo.

El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Los ejemplos de "alcoxi de C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butiloxi, pentiloxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi. Los ejemplos de "alquilamino de C₁₋₆" incluyen metilamino, etilamino, propilamino, butilamino y 2-metilpropilamino. Los ejemplos de "di(alquil C₁₋₆)amino" incluyen dimetilamino, *N*-metil-*N*-etilamino, dietilamino, *N*-propil-*N*-3-metilbutilamino. Los ejemplos de "*N*-(alquil C₁₋₆)-*N*-(fenil)amino" incluyen *N*-metil-*N*-fenilamino, *N*-propil-*N*-fenilamino y *N*-(2-etilbutil)-*N*-fenilamino. Los ejemplos de "*N*-(alquil C₁₋₆)carbamoilo" son *N*-metilcarbamoilo, *N*-etilcarbamoilo y *N*-(2-etilbutilcarbamoilo). Los ejemplos de "*N*-(alquil C₁₋₆)-*N*-(fenil)carbamoilo" incluyen *N*-metil-*N*-fenilcarbamoilo, *N*-butil-*N*-fenilcarbamoilo y *N*-(3-metilpentil)-*N*-(fenil)carbamoilo. Los ejemplos de "*N,N*-di(alquil C₁₋₆)-carbamoilo" incluyen *N,N*-dimetilcarbamoilo, *N*-metil-*N*-etilcarbamoilo y *N*-propil-*N*-(2-metilbutil)carbamoilo. Los ejemplos de "tioalquilo de C₁₋₆" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y 2-metilbutiltio.

"Heteroarilo" es un anillo arílico monocíclico o bicíclico que contiene 5 a 10 átomos anulares, de los cuales 1, 2, 3 ó 4 átomos anulares se escogen de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, benzfuranilo, benztiemo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, indazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, benztriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y naftiridinilo. Convenientemente, el heteroarilo se selecciona de imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, o indazolilo.

Los ejemplos de "un anillo de 3-8 miembros que tiene opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, S y NR⁸" incluyen oxetanilo, azetidino, benzodiazolilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo y homopiperazinilo, tetrahidrodioxanilo, tal como oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo y homopiperazinilo, adicionalmente tal como pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo.

Los ejemplos de "un sistema anular heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros" incluyen azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo y morfolinilo.

Cuando los sustituyentes opcionales se escogen de "1, 2 ó 3" grupos, se entiende que esta definición incluye todos los sustituyentes que se escogen a partir de uno de los grupos especificados, o los sustituyentes que se escogen a partir de dos o más de los grupos especificados. Se aplica una convención análoga a los sustituyentes escogidos de "1 ó 2" grupos.

Los valores preferidos de R¹, R², R³, X y R^x son los siguientes. Tales valores se pueden usar, cuando sea apropiado, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas aquí anteriormente o en lo sucesivo.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (1) como se representa anteriormente en la que R¹ es alquilo de C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de nitrilo, fenilo o heteroarilo, en el que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, -OR⁴, -SR¹⁰, alquilo de C₁₋₆ y trifluorometilo.

En otro aspecto de la invención, R¹ es bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2, ó 3, tales como 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, metoxi, metilo y trifluorometilo. En otro aspecto, R¹ es bencilo.

En un aspecto adicional, R¹ es monofluorobencilo, tal como 2-fluorobencilo, monoclorobencilo, tal como 3-clorobencilo, difluorobencilo, tal como 2,3-difluorobencilo, fluoroclorobencilo, tal como 3-cloro-2-fluorobencilo, trifluorobencilo, tal como 2,3,4-trifluorobencilo.

En un aspecto de la invención, R² es alquilo de C₁₋₈ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, amino, alcoxi de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, di(alquil C₁₋₆)amino, *N*-(alquil C₁₋₆)-*N*-(fenil)amino, *N*-alquil C₁₋₆-carbamoilo, *N,N*-di(alquil C₁₋₆)carbamoilo, *N*-(alquil C₁₋₆)-*N*-(fenil)carbamoilo, carboxi, fenoxicarbonilo, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR⁸SO₂R⁹.

En otro aspecto, R² es alquilo de C₁₋₄ sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo, convenientemente 1 grupo hidroxilo.

En un aspecto adicional, R² es 2-hidroxil-1-metiletilo, 1-(hidroximetil)propilo, 2-hidroxil-1-(hidroximetil)etilo, o 2-hidroxil-1,1-dimetiletilo, especialmente 2-hidroxil-1-metiletilo.

R³ es hidrógeno.

En un aspecto de la invención, R⁴ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄, por ejemplo metilo, o fenilo.

En un aspecto de la invención, R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o fenilo.

En un aspecto de la invención, R⁶ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o fenilo.

En un aspecto de la invención R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o fenilo.

X es hidrógeno.

5 En un aspecto de la invención, R^x es trifluorometilo, -NR⁵R⁶, fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico en el que un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado y uno o más átomos de carbono anulares pueden formar un grupo carbonilo, y en el que cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸, SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ o trifluorometilo;

10 o R^x es un grupo seleccionado de carbociclilo de C₃₋₇, alquilo de C₁₋₈, alqueno de C₂₋₆ y alquino de C₂₋₆, en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, fenilo o heteroarilo; y en el que cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ o trifluorometilo;

15 En un aspecto adicional de la invención, R^x es fenilo, heteroarilo, -NR⁵R⁶ o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₈, en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, fenilo o heteroarilo; y en el que cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ o trifluorometilo.

En un aspecto adicional, R^x es metilo, fenilo, 1-metilimidazolilo, 1,2-dimetilimidazolilo, o isoxazolilo.

20 En un aspecto adicional, R^x es metilo, fenilo o 1-metilimidazolilo o 1,2-dimetilimidazolilo.

En un aspecto adicional, R^x es -NR⁵R⁶, tal como azetidínilo, pirrolidinilo, piperazinilo o morfolinilo.

Una clase preferida de compuesto es de la fórmula (1) en la que;

25 R¹ es alquilo de C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de nitrilo, fenilo o heteroarilo, en el que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, -OR⁴, -SR¹⁰, alquilo de C₁₋₆ y trifluorometilo;

R² es alquilo de C₁₋₈ sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, amino, alcoxi de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, di(alquil C₁₋₆)amino, N-(alquil C₁₋₆)-N-(fenil)amino, N-alquil C₁₋₆-carbamoilo, N,N-di(alquil C₁₋₆)carbamoilo, N-(alquil C₁₋₆)-N-(fenil)carbamoilo, carboxilo, fenoxicarbonilo, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR⁸SO₂R⁹;

30 R³ es hidrógeno;

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₄ o fenilo; y

X es hidrógeno;

35 R^x es -NR⁵R⁶, fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico, en el que un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado y uno o más átomos de carbono anulares pueden formar un grupo carbonilo, y en el que cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ o trifluorometilo;

40 o R^x es alquilo de C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, fenilo o heteroarilo; y en el que cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ o trifluorometilo;

Otra clase preferida de compuesto es de la fórmula (1) en la que;

45 R¹ es bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3, tal como 2, sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, metoxi, metilo y trifluorometilo;

R² es alquilo de C₁₋₄ sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo;

R³ es hidrógeno;

X es hidrógeno; y

R^x es metilo, fenilo, 1-metilimidazolilo, 1,2-dimetilimidazolilo, isoxazolilo o *N,N*-dimetilamino. Como alternativa, R^x es -NR⁵R⁶, tal como azetidino, pirrolidino, piperazino, piperidino o morfolino.

En otra clase, R¹ es bencilo opcionalmente sustituido con 3-cloro-2-fluoro, 2,3-difluoro o 2,3,4-trifluoro

R² es 2-hidroxi-1-metiletilo.

5 R³ es hidrógeno

X es hidrógeno

R^x es azetidino, pirrolidino o morfolino, *N,N*-dimetilamino, piperidino, metilo, 1-metilimidazolilo y 1,2-dimetilimidazolilo.

10 Los compuestos convenientes de la invención incluyen cada compuesto ejemplificado, cada uno seleccionado independientemente, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos particulares de la invención incluyen:

N-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)metanosulfonamida

N-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]-4-pirimidinil)-4-morfolinsulfonamida

15 *N*-(2-[(3-Cloro-2-fluorofenil)metil]tio)-6-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]-4-pirimidinil)-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)piperidin-1-sulfonamida

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)pirrolidin-1-sulfonamida

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)azetidino-1-sulfonamida

N-(6-[(1R)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[(2,3,4-trifluorobencil)tio]-pirimidin-4-il)morfolin-4-sulfonamida

20 *N*-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)morfolin-4-sulfonamida

N-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)azetidino-1-sulfonamida

N-(6-[(1R)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[(2,3,4-trifluorobencil)tio]-pirimidin-4-il)azetidino-1-sulfonamida

N-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)-*N,N*-dimetilsulfamida, y

25 *N*-(2-[(3-Cloro-2-fluorofenil)metil]tio)-6-[(R)-(2-hidroxi-1-metiletil)amino]-4-pirimidinil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos. Cada uno de los compuestos mencionados anteriormente y la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, individualmente, es un aspecto preferido de la invención.

Otros compuestos particulares de la invención incluyen:

30 *N*-(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)metanosulfonamida;

N-(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida;

N-(2-(bencil)tio)-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)-metanosulfonamida; y

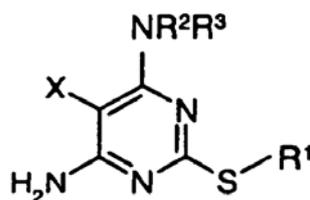
N-(2-(bencil)tio)-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

35 y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos. Cada uno de los compuestos mencionados anteriormente y la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos, individualmente, es un aspecto preferido de la invención.

La presente invención proporciona además procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (1) como se define anteriormente, que comprenden:

Procedimiento 1

40 a) tratar un compuesto de fórmula (2):



(2)

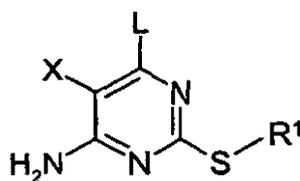
en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la fórmula (1), y X es hidrógeno, con cloruros de sulfonilo (R^xSO_2Cl), en los que R^x es como se define en la fórmula (1),

y opcionalmente después (i), (ii), (iii), (iv) o (v), en cualquier orden:

- 5
- i) eliminar cualesquiera grupos protectores;
 - ii) convertir el compuesto de fórmula (1) en otro compuesto de fórmula (1),
 - iii) formar una sal.

10 La reacción de los compuestos de fórmula (2), en la que R^1 , R^2 y R^3 son como se definen en la fórmula (1), y X es hidrógeno, con cloruros de sulfonilo (R^xSO_2Cl), se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada y un disolvente. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen trietilaminas, tales como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina o piridina (opcionalmente en presencia de un catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina). Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, piridina, *N,N*-dimetilamidas, 1-metil-2-pirrolidona, y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima. Preferiblemente se usa *N,N*-dimetilformamida. La temperatura de la reacción se puede llevar a cabo entre $-10^\circ C$ y $100^\circ C$. Preferiblemente, se usan *N,N*-diisopropiletilamina en diclorometano o piridina con 4-dimetilaminopiridina, ambas a temperatura ambiente.

15 Los compuestos de fórmula (2) en las que R^1 , R^2 y R^3 y X son como se definen en la fórmula (1) se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (3) en la que R^1 y X son como se definen en la fórmula (1) y L es halógeno, mediante tratamiento con aminas nucleófilas NR^2R^3 como se definen en la fórmula (1) en presencia de una base y un disolvente adecuados.

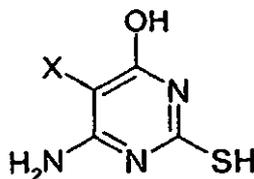


(3)

20 Los ejemplos de bases adecuadas incluyen trietilaminas, tales como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilamidas, 1-metil-2-pirrolidona, y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima. La temperatura de la reacción se puede llevar a cabo entre $0^\circ C$ y $150^\circ C$. Preferiblemente se usa *N,N*-diisopropiletilamina en 1-metil-2-pirrolidinona a $120^\circ C$.

25 Los compuestos de fórmula (3) en la que R^1 y X son como se definen en la fórmula (1) y L es halógeno se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula (3) en la que R y X son como se definen en la fórmula (1) y L es OH con un agente halogenante tal como oxiclورو de fósforo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de una *N,N*-dialquilanilina, tal como *N,N*-dimetilnilina a reflujo.

Los compuestos de fórmula (3) en la que R^1 y X son como se definen en la fórmula (1) y L es OH



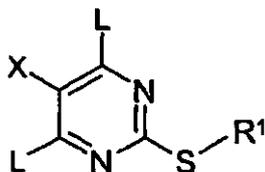
(4)

30

se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (4) en la que X es como se define en la fórmula (1) mediante reacción con haluros de alquilo (R_1A) en los que R_1 es como se define en la fórmula (1) y A es halógeno, en presencia de una base y un disolvente adecuados.

5 Los ejemplos de bases adecuadas incluyen los hidróxidos de metales alcalinos tales como Li, Na, o K, o carbonatos de metales tales como Li, Na, K o Cs, o acetatos de metales tales como Li, Na, K o Cs, o alcóxidos de metales tales como *terc*-butóxido de Li, Na, K. Los disolventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilamidas, 1-metil-2-pirrolidona, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima, y alcoholes tales como metanol, etanol y *terc*-butanol. Preferiblemente se usa hidróxido de potasio en *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (3) en la que R^1 y X son como se definen en la fórmula (1) y L es halógeno



(5)

10

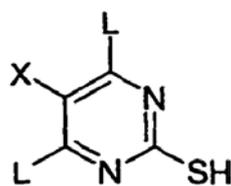
también se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (5) en la que X y R^1 son como se definen en la fórmula (1) y L es halógeno, mediante reacción con disolución concentrada de hidróxido amónico en presencia de un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen *N*-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo, y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima. La temperatura de la reacción se puede llevar a cabo entre 0°C y 150°C. Preferiblemente se usa acetonitrilo a 60°C.

15

Los compuestos de fórmula (5) en la que R^1 y X son como se definen en la fórmula (1) y L es halógeno se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (5) en la que R^1 y X son como se definen en la fórmula (1) y L es OH mediante reacción con un agente halogenante tal como oxocloruro de fósforo. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de *N,N*-dimetilaniлина a reflujo.

20

Los compuestos de fórmula (5) en la que R^1 y X son como se definen en la fórmula (1) y L es OH



(6)

se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (6) en la que X es como se define en la fórmula (1) y L es OH mediante reacción con haluros de alquilo (R_1A) en los que R_1 es como se define en la fórmula (1) y A es halógeno, en presencia de una base y un disolvente adecuados.

25

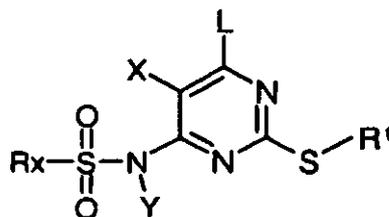
Los ejemplos de bases adecuadas incluyen los hidróxidos de metales alcalinos tales como Li, Na, o K, o carbonatos de metales tales como Li, Na, K o Cs, o acetatos de metales tales como Li, Na, K o Cs, o alcóxidos de metales tales como *terc*-butóxido de Li, Na, K. Los disolventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilamidas, 1-metil-2-pirrolidona, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima, y alcoholes tales como metanol, etanol y *terc*-butanol. Preferiblemente se usa hidróxido de potasio en *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente.

30

Los compuestos de fórmula (4) y (6) están comercialmente disponibles, son bien conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar fácilmente usando técnicas conocidas.

Procedimiento 2

(a) tratando un compuesto de fórmula (7):



(7)

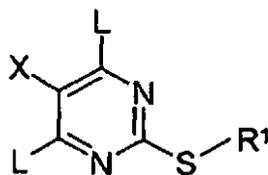
en la que R^1 , R^x y X son como se definen en la fórmula (1), L es un halógeno e Y es hidrógeno o un grupo protector, con aminas nucleófilas del tipo NR^2R^3 como se define en la fórmula (1) en presencia o ausencia de una base y un disolvente adecuados,

5 y opcionalmente después (i), (ii), (iii), (iv) o (v), en cualquier orden:

- (i) eliminar cualesquiera grupos protectores;
- (ii) convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto adicional de fórmula (1)
- (iii) formar una sal.

10 Los ejemplos de bases adecuadas incluyen trietilaminas, tales como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilamidas, 1-metil-2-pirrolidona, y éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima. La temperatura de la reacción se puede llevar a cabo entre 0°C y 150°C. Preferiblemente se usa 1-metil-2-pirrolidona a 80°C.

Los compuestos de fórmula (7) en la que R^1 , R^x y X son como se definen en la fórmula (1) y L es halógeno e Y es un grupo protector o hidrógeno



(5)

15

se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (5) en la que X y R^1 son como se definen en la fórmula (1) y L es un halógeno, mediante reacción con sulfonamidas o sulfamidas de fórmula $R^xSO_2NH_2$ en la que R^x es como se define en la fórmula (1), en presencia de una base y un disolvente adecuados.

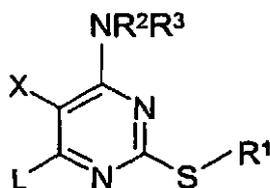
20 Los ejemplos de bases adecuadas incluyen los hidruros de metales alcalinos tales como Na o K. Los disolventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilamidas, 1-metil-2-pirrolidona, éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima. La temperatura de la reacción se puede llevar a cabo entre 0°C y 100°C. Preferiblemente se emplea hidruro de sodio en *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (5) se pueden preparar como se describe en el procedimiento (1).

25 Los compuestos de fórmula $R^xSO_2NH_2$ en la que R^x es NR^5R^6 se pueden preparar a partir de sulfamida en presencia de un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilamidas, 1-metil-2-pirrolidona, diclorometano, cloroformo, éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima, y alcoholes tales como metanol, etanol y *tert*-butanol. Preferiblemente se usa 1,4-dioxano a 110°C.

Procedimiento 3

(c) tratando un compuesto de fórmula (8):



(8)

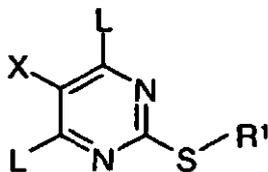
en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^x y X son como se definen en la fórmula (1) y L es halógeno, con sulfonamidas de fórmula $R^xSO_2NH_2$ en la que R^x es como se define en la fórmula (1), excepto NR^5R^6 , en presencia de una base y un disolvente adecuados,

5 y opcionalmente después (i), (ii), (iii), (iv) o (v), en cualquier orden:

- (i) eliminar cualesquiera grupos protectores;
- (ii) convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto adicional de fórmula (1)
- (iii) formar una sal.

10 Los ejemplos de bases adecuadas incluyen los hidruros de metales alcalinos tales como Na o K, o alcóxidos de metales tales como *tert*-butóxido de Li, Na o K, o carbonatos de metales tales como Na, K, Cs. Los disolventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilamidas, 1-metil-2-pirrolidona, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima. Preferiblemente se emplea hidruro de sodio en *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (8) en la que R^1 , R^2 , R^3 y X son como se definen en la fórmula (1) y L es halógeno



(5)

15 se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (5) en la que X y R^1 son como se definen en la fórmula (1) y L es un halógeno, mediante reacción con aminas nucleófilas NR^2R^3 como se define en la fórmula (1) en presencia de una base y un disolvente adecuados. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen trietilaminas, tales como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina. Los disolventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilamidas, 1-metil-2-pirrolidona, y éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima. La temperatura de la reacción se puede llevar a cabo entre 0°C y 150°C. Preferiblemente se usa *N,N*-diisopropiletilamina en *N*-metilpirrolidona a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (5) se pueden preparar como se describe en el procedimiento (1).

25 Los compuestos de fórmula $R^xSO_2NH_2$ en la que R^x es como se define en la fórmula (1), excepto NR^5R^6 , están comercialmente disponibles, o son bien conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar a partir de los cloruros de sulfonilo R^xSO_2Cl correspondientes comercialmente disponibles o bien conocidos en la bibliografía.

30 Se apreciará por los expertos en la técnica que, en los procedimientos de la presente invención, algunos grupos funcionales, tales como los grupos hidroxilo o amino, en los reactivos de partida o en los compuestos intermedios, pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. De este modo, la preparación de los compuestos de fórmula (1) puede implicar, en una etapa apropiada, la eliminación de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales está totalmente descrita en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Los compuestos de fórmulas (2), (3), (4) y (5), (6), (7), y (8), están comercialmente disponibles, son bien conocidos en la bibliografía, o se pueden preparar fácilmente usando técnicas conocidas.

35 Un compuesto de fórmula (1) se puede preparar a partir de otro compuesto de fórmula (1) mediante modificación química. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen reacciones estándar de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonilación, fosforilación, halogenación aromática y acoplamiento. Estas reacciones se pueden usar para añadir nuevos sustituyentes, o para modificar sustituyentes existentes. Como alternativa, los sustituyentes existentes en los compuestos de fórmula (1) se pueden modificar, por ejemplo, mediante reacciones

de oxidación, reducción, eliminación, hidrólisis u otras reacciones de escisión, para producir otros compuestos de fórmula (1).

Un aspecto adicional de la invención lo forman los nuevos compuestos intermedios.

5 Los compuestos de fórmula (1) anteriores se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *in vivo* de los mismos, como se explica anteriormente. La sal es preferiblemente una sal de adición básica.

10 Los compuestos de fórmula (1) tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad de receptores de quimiocinas (especialmente CXCR2), y se pueden usar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de afecciones/enfermedades en seres humanos y animales no humanos que son exacerbadas o provocadas por la producción excesiva o no regulada de quimiocinas. Ejemplos de tales afecciones/enfermedades incluyen (tomadas cada uno independientemente):

15 (1) (el aparato respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma, tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y por polvo, particularmente asma crónica o arraigada (por ejemplo, asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias); bronquitis; rinitis aguda, alérgica, atrófica y rinitis crónica, incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluyendo rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa, y rinitis escrofulosa; rinitis estacional, incluyendo rinitis nerviosa (rinitis primaveral) y rinitis vasomotora; sarcoidosis, pulmón del granjero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática;

20 (2) (hueso y articulaciones) artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (que incluyen espondilitis anquilosante, artritis sorriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behchet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;

25 (3) (piel) soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angiodermias, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutáneas, uveítis, alopecia areata, y conjuntivitis primaveral;

(4) (tubo digestivo) celiaquía, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada, colitis microscópica, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos lejos del intestino, por ejemplo migraña, rinitis y ecema;

30 (5) (sistema nervioso central y periférico) enfermedades neurodegenerativas y trastornos de demencia, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuronales motoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades priónicas, encefalopatía por VIH (complejo de demencia del SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia con cuerpos de Lewy y demencia vascular; polineuropatías, por ejemplo síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, neuropatía motora multifocal, plexopatías; desmielinización del SNC, por ejemplo esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada/hemorrágica aguda, y panencefalitis esclerosante subaguda; trastornos neuromusculares, por ejemplo miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton; trastornos espinales, por ejemplo paraparesia espástica tropical, y síndrome del hombre rígido: síndromes paraneoplásicos, por ejemplo degeneración cerebelar y encefalomiелitis; trauma del SNC; migraña; y apoplejía.

(6) (otros tejidos y enfermedad sistémica) aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinófila, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, y púrpura trombocitopénica idiopática; adhesiones pos-operatorias, y septicemia;

45 (7) (rechazo de aloinjerto) agudo o crónico tras, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad crónica de hospedante frente a injerto;

(8) Cánceres, especialmente cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), melanoma maligno, cáncer de próstata y sarcoma escamoso, y metástasis de tumores, cáncer de piel no melanósico, y quimioprevención de metástasis;

50 (9) Enfermedades en las que la angiogénesis está asociada con niveles elevados de quimiocinas CXCR2 (por ejemplo, NSCLC, retinopatía diabética);

(10) Fibrosis cística;

(11) Heridas por quemaduras y úlceras crónicas de la piel;

(12) Enfermedades del aparato reproductor (por ejemplo, trastornos de la ovulación, menstruación e implantación, dolores antes del parto, endometriosis);

(13) Lesión por reperfusión en el corazón, cerebro, limbos periféricos y otros órganos, inhibición de aterosclerosis.

- 5 De este modo, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se ha definido aquí anteriormente, para uso en terapia.
- Preferiblemente, los compuestos de la invención se usan para tratar enfermedades en las que el receptor de quimiocinas pertenece a la subfamilia de receptores de quimiocinas CXC; más preferiblemente el receptor de quimiocinas diana es el receptor de CXCR2.
- 10 Las afecciones particulares que se pueden tratar con los compuestos de la invención son cáncer, enfermedades en las que la angiogénesis está asociada con niveles elevados de quimiocinas CXCR2, y enfermedades inflamatorias tales como asma, rinitis alérgica, COPD, artritis reumatoide, soriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, osteoartritis u osteoporosis.
- 15 Como un aspecto adicional de la presente invención, ciertos compuestos de fórmula (1) pueden tener utilidad como antagonistas del receptor CX3CR1. Se espera que tales compuestos sean particularmente útiles en el tratamiento de trastornos dentro del sistema nervioso central y periférico, y de otros estados caracterizados por una activación de microglíocitos y/o infiltración de leucocitos (por ejemplo, apoplejía/isquemia y trauma de cabeza).
- 20 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso como un medicamento.
- En aún un aspecto adicional, la presente invención describe el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones del ser humano en las que es beneficiosa la modulación de la actividad del receptor de quimiocinas.
- 25 Además, la presente invención describe el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, para uso como un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, cáncer, COPD, artritis reumatoide, soriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, osteoartritis u osteoporosis.
- 30 En aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.
- En aún un aspecto adicional, la presente invención describe el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones del ser humano en los que es beneficiosa la modulación de la actividad del receptor de quimiocinas.
- 35 En aún un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, cáncer, COPD, artritis reumatoide, soriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, osteoartritis u osteoporosis.
- 40 En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término "terapia" también incluye "profilaxis", excepto que haya indicaciones específicas en sentido contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" se deben de interpretar en consecuencia.
- 45 La invención aún describe además un método para tratar una enfermedad mediada por quimiocinas, en la que la quimiocina se une a un receptor de quimiocinas (especialmente CXCR2), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato, como se define aquí anteriormente.
- La invención también describe un método para tratar una enfermedad inflamatoria, especialmente asma, rinitis alérgica, COPD, artritis reumatoide, soriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, osteoartritis u osteoporosis, en un paciente que padece de, o con riesgo de, dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente.
- 50 Para los usos terapéuticos anteriormente mencionados, la dosis administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno diagnosticado.

Los compuestos de fórmula (1), y sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, se pueden usar por sí mismos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto de fórmula (1)/sal/solvato/éster (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99 % en peso (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80 % en peso, aún más preferiblemente de 0,10 a 70 % en peso, e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50 % en peso, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención, que comprende mezclar un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se define aquí anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente (por ejemplo, al pulmón y/o a las vías respiratorias, o a la piel) en forma de disoluciones, suspensiones, aerosoles heptafluoroalcanicos y formulaciones en polvo secas; o sistémicamente, por ejemplo por administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en forma de disoluciones o suspensiones, o por administración subcutánea, o por administración rectal en forma de supositorios, o transdérmicamente. Preferiblemente, los compuestos de la invención se administran oralmente.

Además de su uso como medicinas terapéuticas, los compuestos de fórmula (1) y sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normalización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación del efecto de la actividad de modulación de quimiocinas en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la investigación en busca de nuevos agentes terapéuticos.

La invención se refiere además a terapias de combinación en las que un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1), se administra concurrente o secuencialmente con terapia y/o un agente para el tratamiento de una cualquiera de asma, rinitis alérgica, cáncer, COPD, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, osteoartritis u osteoporosis.

En particular, para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, artritis reumatoide, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, COPD, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes tales como inhibidores de TNF- α , tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tales como Remicade, CDP-870 y D.sub2.E.sub7), y con moléculas inmunoglobulínicas del receptor de TNF (tales como Enbrel.reg), con inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2 (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno; fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona; pirazolonas tales como fenilbutazona; salicilatos tales como aspirina), con inhibidores de COX-2 (tal como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, y etoricoxib), metotrexato de dosis baja, lefunomida, ciclesonida, hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina, u oro parenteral u oral. Para la enfermedad del intestino irritable y trastorno del intestino irritable, otros agentes convenientes incluyen sulfasalazina y 5-ASA, esteroides tópicos y sistémicos, inmunomoduladores e inmunosupresores, antibióticos, probióticos y antiintegrinas.

La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrienos, un inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), tal como zileutón; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(sustituidas en 5)-tiofen-2-alkilsulfonamidas; hidrazonas de 2,6-di-terc-butilfenol; metoxitetrahidropiranos tales como ZD-2138 de Zeneca; el compuesto SB-210661; compuestos 2-cianoftalénicos sustituidos con piridinilo, tales como L-739.010; compuestos 2-cianoquinolínicos tales como L-746.530; compuestos indólicos y quinolínicos, tales como MK-591, MK-886 o BAY x 1005.

La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista de receptor para un LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4. y LTE.sub4. leucotriénico, seleccionado del grupo que consiste en fenotiazin-3-onas, tales como L-651.392; compuestos amidínicos, tales como CGS-25019c; benzoxalaminas, tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas, tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CPG 45715A) o BAY x 7195.

La presente invención aún se describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDE4, incluyendo inhibidores de la isoforma PDE4D.

La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor de H.sub1. antihistamínico, tal como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina.

5 La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor de H.sub2. gastroprotector.

La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenorreceptor α .sub1. y α .sub2., tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidroclicloruro de nafazolina, hidroclicloruro de oximetazolina, hidroclicloruro de tetrahidrozolina, hidroclicloruro de xilometazolina, e hidroclicloruro de etilnorepinefrina.

10 La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente anticolinérgico, tal como bromuro de ipratropio, bromuro de tiotropio, bromuro de oxitropio, pirenzepina, y telenzepina.

15 La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista del adrenorreceptor β .sub1. hasta β .sub4., tal como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, o pirbuterol; o metilxantinas, incluyendo teofilina y aminofilina; cromoglicato sódico; o un antagonista de un receptor muscarínico (M1, M2, y M3).

La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con un mimético del factor de crecimiento tipo 1 similar a insulina (IGF-1).

20 La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, tal como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona.

25 La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasas de la matriz (MMP), es decir, las estromelisininas, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisinina-1 (MMP-3), estromelisinina-2 (MMP-10), y estromelisinina-3 (MMP-11) y MMP-12.

30 La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con otros moduladores de la función del receptor de quimiocinas, tal como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C); y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes antiviricos tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos contra la septicemia, tales como Valant.

35 La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes cardiovasculares, tales como agentes bloqueantes de los canales de calcio, agentes reductores de lípidos, tales como estatinas, fibratos, agentes beta-bloqueantes, inhibidores de Ace, antagonistas del receptor de angiotensina 2, e inhibidores de la agregación plaquetaria.

40 La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes del SNC, tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos anti-parkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB, tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comp, tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de la nicotina, agonistas de la dopamina, e inhibidores de óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos contra el Alzheimer, tales como donepezilo, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

45 La presente invención aún describe adicionalmente la combinación de un compuesto de la invención junto con: (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (iii) inhibidores de la enzima convertora de interleucina (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de la molécula de adhesión, incluyendo antagonistas de VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de MAP cinasas; (viii) inhibidores de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor de B.sub1. y B.sub2. de quinina; (x) agentes contra la gota, por ejemplo colquicina; (xi) inhibidores de xantina oxidasa, por ejemplo alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, por ejemplo probenecida, sulfipirazona y benzbromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) un factor de crecimiento transformante (TGF β); (xv) un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) un factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF); (xvii) un factor estimulante de colonias de macrófagos/granulocitos (GM-CSF); (xviii) una crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor de NK.sub1. y NK.sub3. de taquiquina, seleccionados del grupo que consiste en NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) inhibidores de elastasas, seleccionados del grupo que consiste en UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores de la enzima convertora de TNF δ (TACE); (xxii) inhibidores de la óxido nítrico sintasa

inducida (iNOS); o (xxiii) una molécula homóloga del receptor quimioatrayente, expresada sobre células TH2 (antagonistas de CRTH2).

Los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con agentes contra la osteoporosis, tales como roloxifeno, droloxifeno, lasofoxifeno o fosomax, y con agentes inmunosupresores, tal como FK-506, rapamicina, ciclosporina, azatioprina o metotrexato.

Los compuestos de la invención se pueden usar también en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Los agentes adecuados a usar en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos (en lo sucesivo AINS) estándar, tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos, tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas, tales como fenilbutazona, salicilatos, tales como aspirina, inhibidores de COX-2, tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, y etoricoxib, analgésicos y terapias intraarticulares, tales como corticosteroides, y ácidos hialurónicos, tales como hialgán y sinvisc, y antagonistas del receptor de P2X7.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados para uso en combinación incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos, y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiaurea, gemcitabina y paclitaxel (Taxol®)); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclina como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores a la baja del receptor de estrógenos (por ejemplo fulvestrant); antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, e inhibidores de la función del receptor del activador de plasminógeno urocinasas);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasas, inhibidores de tirosina cinasas e inhibidores de serina/treonina cinasas, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, los inhibidores de tirosina cinasas de la familia de EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;

(v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales antiavascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función $\alpha v \beta 3$ de integrina y angiostatina);

(vi) agentes que dañan la vasculatura, tales como Combretastatina A4 y los compuestos descritos en las Solicitudes de Patentes Internacionales WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo las que van dirigidas contra las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(viii) enfoques de terapia génica, incluyendo, por ejemplo, enfoques para sustituir genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, enfoques de GDEPT (terapia de profármaco y enzima dirigida por genes), tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima de nitrorreductasa bacteriana, y enfoques para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(ix) enfoques inmunoterapéuticos, incluyendo, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de las células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que usan estirpes celulares tumorales transfectadas con citocinas, y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Datos farmacológicos

Ensayo de unión a ligandos

La [¹²⁵I]IL-8 (humana, recombinante) se compró a Amersham, U.K., con una actividad específica de 2.000 Ci/mmol. Todos los otros productos químicos tuvieron grado analítico. Se expresaron niveles elevados de hrCXCR2 en células HEK 293 (células 293 de riñón embrionario humano ECACC nº 85120602) (Lee *et al.* (1992) J. Biol. Chem. 267, p. 16283-16291). El ADNc de hrCXCR2 se amplificó y se clonó a partir de ARNm de neutrófilos humanos. El ADN se clonó en PCRScript (Stratagene), y los clones se identificaron usando ADN. La secuencia codificante se subclonó en el vector de expresión eucariota RcCMV (Invitrogen). El ADN plasmídico se preparó usando Quiagen Megaprep 2500, y se transfectó en células HEK 293 usando reactivo Lipofectamine (Gibco BRL). Las células del clon que más se expresa se cosecharon en disolución salina tamponada con fosfato, que contiene ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) al 0,2% (p/v), y se centrifugaron (200 g, 5 min.). El pelete celular se resuspendió en tampón de homogeneización enfriado con hielo [10 mM de HEPES (pH 7,4), 1 mM de ditiotreitól, 1 mM de EDTA y un panel de inhibidores de proteasas (1 mM de fluoruro de fenilmetilsulfonilo, 2 µg/ml de inhibidor de tripsina de haba de soja, 3 mM de benzamidina, 0,5 µg/ml de leupeptina y 100 µg/ml de bacitracina)], y las células se dejaron hinchar durante 10 minutos. La preparación celular se rompió usando un homogeneizador de tipo mortero de vidrio manual con mano de mortero de PTFE, y las membranas celulares se cosecharon por centrifugación (45 minutos, 100.000g, 4°C). La preparación de membranas se almacenó a -70°C en tampón de homogeneización suplementado con disolución de sal de Tyrode (137 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 0,4 mM de NaH₂PO₄), 0,1% (p/v) de gelatina y 10% (v/v) de glicerol.

Todos los ensayos se realizaron en placas de filtración de 0,45 µm MultiScreen de 96 pocillos (Millipore, U.K.). Cada ensayo contenía ~50 pM de [¹²⁵I]IL-8 y membranas (equivalente a ~200.000 células) en tampón de ensayo [disolución de sal de Tyrode suplementada con 10 mM de HEPES (pH 7,4), 1,8 mM de CaCl₂, 1 mM de MgCl₂, 0,125 mg/ml de bacitracina y 0,1% (p/v) de gelatina]. Además, se predisolvió en DMSO un compuesto de fórmula (1) según los Ejemplos, y se añadió para alcanzar una concentración final de 1% (v/v) de DMSO. El ensayo se inició con la adición de las membranas y, tras 1,5 horas a temperatura ambiente, las membranas se cosecharon por filtración usando un filtro de vacío Millipore MultiScreen, y se lavaron dos veces con tampón de ensayo (sin bacitracina). La placa posterior se retiró del montaje de placas MultiScreen, los filtros se secaron a temperatura ambiente, se perforaron y entonces se contaron en un contador Cobra γ.

Se encontró que los compuestos de fórmula (I) según los Ejemplos 1-138 tenían valores de pIC₅₀ mayores que (>) 5,0. Por ejemplo, se encontró que los Ejemplos 3, 4 y 116 tenían valores de pIC₅₀ de 7,10, 7,10 y 6,80, respectivamente.

Ensayo de movilización de calcio intracelular

Se prepararon neutrófilos humanos a partir de sangre periférica tratada con EDTA, como se ha descrito previamente (Baly *et al.* (1997) *Methods in Enzymology* 287, p. 70-72), en tampón de almacenamiento [disolución de sal de Tyrode (137 mM de NaCl, 2,7 mM de KCl, 0,4 mM de NaH₂PO₄) suplementada con 5,7 mM de glucosa y 10 mM de HEPES (pH 7,4)].

La quimiocina GROδ (humana, recombinante) se adquirió de R&D Systems (Abingdon, U.K.). Todos los otros productos químicos tuvieron grado analítico. Los cambios en el calcio libre intracelular se midieron fluorométricamente cargando los neutrófilos con el colorante fluorescente sensible al calcio, fluo-3, como se ha descrito previamente (Merritt *et al.* (1990) *Biochem. J.* 269, p. 513-519). Las células se cargaron durante 1 hora a 37°C en tampón de carga (tampón de almacenamiento con 0,1% (p/v) de gelatina) que contiene 5 µM de éster AM de fluo-3, se lavaron con tampón de carga y entonces se resuspendieron en disolución de sal de Tyrode suplementada con 5,7 mM de glucosa, 0,1% (p/v) de seroalbúmina bovina (BSA), 1,8 mM de CaCl₂ y 1 mM de MgCl₂. Las células se pipetearon en microplacas de 96 pocillos de paredes negras y fondo transparente (Costar, Boston, U.S.A.), y se centrifugaron (200g, 5 minutos, temperatura ambiente).

Se predisolvió en DMSO un compuesto de fórmula (I) según los Ejemplos, y se añadió hasta una concentración final de 0,1% (v/v) de DMSO. Los ensayos se iniciaron por adición de una concentración A₅₀ de GROδ, y se monitorizó el aumento transitorio en la fluorescencia de fluo-3 (δ_{Ex} = 490 nm y δ_{Em} = 520 nm) usando un FLIPR (Lector de Placas Formador de Imágenes Fluorométrico, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.).

Se analizaron los compuestos de fórmula (I) según los Ejemplos, y se encontró que eran antagonistas del receptor CXCR2 en neutrófilos humanos.

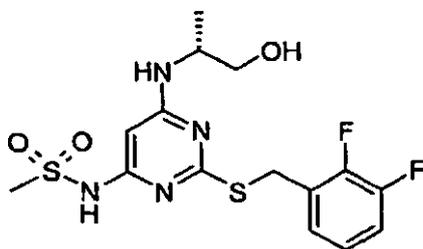
La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes Ejemplos no limitantes, en los que, excepto que se establezca de otro modo:

- 5 (i) cuando se dan, los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) se midieron en un espectrómetro Varian Unity Inova 300 ó 400 MHz. Los datos de RMN ^1H se dan en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con relación a tetrametilsilano (TMS) como patrón interno;
- (ii) los espectros de Espectrometría de Masas (MS) se midieron en un espectrómetro Finnigan Mat SSQ7000 o Micromass Platform;
- (iii) los compuestos de los títulos y subtítulos de los Ejemplos y métodos se nombraron usando el programa ACD/Name (versión 4.55) de Advanced Chemical Development Inc, Canadá;
- 10 (iv) la cromatografía en columna de fase normal y la HPLC de fase normal se realizaron usando una columna de sílice. La purificación mediante cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) de fase inversa se realizó usando un Waters Micromass LCZ con un controlador de bomba Waters 600, un detector Waters 2487 y un colector de fracciones Gilson FC024, o un Waters Delta Prep 4000 o un sistema de auto-purificación de Gilson, usando una columna de sílice de fase inversa Symmetry, NovaPak o Ex-Terra.
- 15 (v) se usaron las siguientes abreviaturas:

AcOH	Ácido acético
CHCl_3	Cloroformo
DCM	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Et_2O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
MgSO_4	Sulfato de magnesio
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
THF	Tetrahidrofurano
H_2O	Agua

Ejemplo 1

***N*-(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)metanosulfonamida**



- 20 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa iv) (0,40 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml) en DCM (15 ml), y la agitación se mantuvo durante 2 h. La disolución de la reacción se extrajo con H_2O (2 x 20 ml), y los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir un aceite marrón. El residuo se diluyó en THF (10 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (2 ml) durante 30 min. a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo se repartió entre
- 25 EtOAc (30 ml) y disolución saturada de cloruro de amonio (30 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml), los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir un sólido blanco. Este material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice y después HPLC de fase inversa (acetonitrilo/hidróxido de amonio 0,02M (90% hasta 5% de la fase acuosa) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 25 mg.

MS APCI(+ve) 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H δ (DMSO) 7,41-7,12 (3H, m), 5,79 (1H, s), 4,70 (1H, br. s), 4,38 (2H, s), 3,41-3,25 (2H, m), 3,22 (3H, s), 1,05 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) 6-Amino-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4(3H)-ona

5 Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de potasio (4,61 g) en H₂O (25 ml) a una suspensión de 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina monohidratada (11,26 g) en DMF (50 ml). La agitación se mantuvo durante 30 min., durante cuyo tiempo se obtuvo una disolución, antes de añadir gota a gota una disolución de bromuro de 2,3-difluorobencilo (14,46 g) en THF (10 ml). Después de agitar durante 20 h, la suspensión se diluyó con H₂O (500 ml) y se agitó durante 30 min. antes de filtrarla. El filtrado se lavó con H₂O (4 x 100 ml) e iso-hexano (4 x 100 ml) antes de secar a vacío durante 24 h para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 14,1 g.

MS APCI(+ve) 309 [M+CH₃COO⁻]⁺

ii) 6-Cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-amina

15 Se añadió *N,N*-dimetilanimilina (5 ml) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa i) en oxiclورو de fósforo (50 ml), y se calentó a reflujo durante 2 h. La reacción se dejó enfriar antes de verterla en H₂O caliente (500 ml) y agitar la mezcla durante 2 h. Esta mezcla se extrajo con DCM (3 x 250 ml), y los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como una espuma verde. Este producto bruto se usó directamente en la etapa iii). Rendimiento: 12,3 g.

MS: APCI(+ve) 329 [M+CH₃COO⁻]⁺

iii) (2R)-2-[(6-Amino-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)amino]propan-1-ol

20 Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,92 ml) a una disolución de *R*-alaninol (2,0 ml) y el producto del subtítulo de la etapa ii) (1,9 g) en NMP (10 ml), y se agitó a 100°C durante cinco días antes de verter en H₂O (200 ml) y filtrar el precipitado. Este sólido se secó a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento: 1,80 g.

MS: APCI(+ve) 327 [M+H]⁺

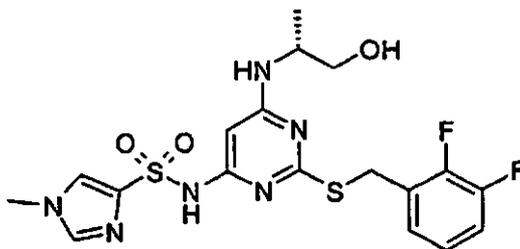
iv) *N*-[(1R)-2-[(*tert*-Butil(dimetil)silil)oxi]-1-metiletil]-2-[(2,3-difluorobencil)-tio]pirimidin-4,6-diamina

25 Se añadió imidazol (1,2 g) a una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (2,83 g) y el producto del subtítulo de la etapa iii) (1,8 g) en DMF (10 ml). La reacción se agitó durante 20 h antes de repartirla entre EtOAc (100 ml) y H₂O (200 ml). Los acuosos se extrajeron adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml), los orgánicos se combinaron, se lavaron con H₂O (100 ml), con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío hasta un sólido bruto. Este material se purificó mediante cromatografía en columna (50% de Et₂O/iso-hexano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,80 g.

MS: APCI(+ve) 441 [M+H]⁺

Ejemplo 2

***N*-2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il]-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida**



40 Se añadió cloruro de 1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonilo a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 1 etapa iv) (0,40 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,12 g) en piridina (10 ml) a temperatura ambiente, y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se repartió entre DCM (50 ml) y disolución de sulfato de cobre (II) (60 ml). Los acuosos se extrajeron adicionalmente con DCM, los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El aceite resultante se diluyó en THF (10 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 2 ml) durante 30 min. a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml). Los acuosos se extrajeron adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml), los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir un sólido blanco bruto. Este

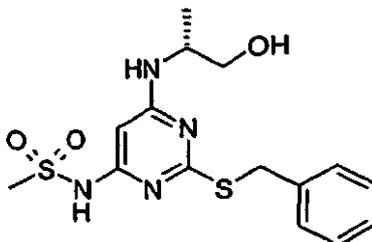
material se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/hidróxido de amonio 0,02M (90% hasta 5% de la fase acuosa)) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 60 mg.

MS APCI(+ve) 471 [M+H]⁺

5 RMN ¹H δ_(DMSO) 7,83 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,11 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,40 - 3,20 (m, 2H), 1,03 (d, 3H)

Ejemplo 3

***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il)-metanosulfonamida**



10 Una disolución del producto del subtítulo de la etapa iii) (0,18 g) en THF (10 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 2 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml). Los acuosos se extrajeron adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml), los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir un sólido blanco bruto. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/hidróxido de amonio 0,02M (90% hasta 5% de la fase acuosa)) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 25 mg.

15 MS APCI(+ve) 369 [M+H]⁺

RMN ¹H δ_(DMSO) 7,41 (d, 2H), 7,30 (t, 2H), 7,23 (t, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,71 (t, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,40 (dt, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,07 (d, 3H).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

20 **i) (2*R*)-2-[[6-Amino-2-(benciltio)pirimidin-4-il]amino]propan-1-ol**

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (6,0 ml) a una disolución de *R*-alaninol (12,0 ml) y 2-(benciltio)-6-cloropirimidin-4-amina (1,9 g) (Nugent, R.A., et al. Sol. Int. PCT 1996. p. 252 WO 9635678-A1) en NMP (6 ml), y se agitó a 100°C durante tres días antes de que se vertiera en H₂O (200 ml) y se filtrara el precipitado. Este sólido se secó a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo arenoso pálido. Rendimiento: 4,1 g.

25 MS: APCI(+ve) 291 [M+H]⁺

ii) 2-(Benciltio)-*N*-((1*R*)-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)pirimidin-4,6-diamina

30 Se añadió imidazol (0,29 g) a una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,34 g) y el producto del subtítulo de la etapa i) (0,6 g) en DMF (10 ml). La reacción se agitó durante 24 h antes de la adición de un equivalente adicional de cloruro de *tert*-butildimetilsililo e imidazol. Después de agitar durante 24 h adicionales, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (200 ml). Los acuosos se extrajeron adicionalmente con EtOAc (3 x 100 ml), los orgánicos se combinaron, se lavaron con H₂O (100 ml), con salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron hasta un sólido bruto. Este material se purificó mediante cromatografía en columna (Et₂O/iso-hexano 1:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 0,50 g.

MS: APCI(+ve) 405 [M+H]⁺

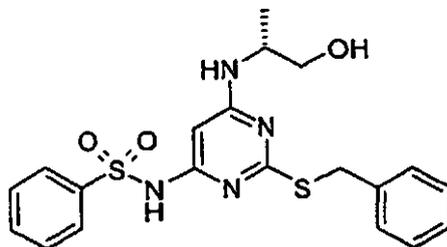
35 **iii) *N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]amino]-pirimidin-4-il)-metanosulfonamida**

40 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (85 μl) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa ii) (0,20 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,26 ml) en DCM (10 ml) a 0°C. El baño de hielo se retiró, y la agitación se mantuvo durante 2 h. La disolución de la reacción se extrajo con H₂O (2 x 20 ml), y los orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir un aceite marrón. El residuo se diluyó en metanol (10 ml) y se trató con carbonato de potasio (0,15 g) durante 2 h a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml). Los acuosos se extrajeron adicionalmente con EtOAc (2 x 20 ml), los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco bruto. Este material se usó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento: 0,23 g.

MS APCI(+ve) 483 [M+H]⁺

Ejemplo 4

***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il)bencenosulfonamida**

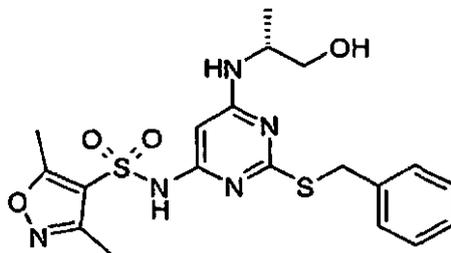


5 Se añadió cloruro de fenilsulfonilo (0,20 g) a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,40 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,17 g) en piridina (10 ml), y se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. La reacción se paralizó con disolución al 10% de carbonato de potasio (10 ml), y los acuosos se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml). El material bruto se disolvió en THF (10 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 5 ml) durante 15 min. a temperatura ambiente. La reacción se paralizó con ácido clorhídrico 1M (10 ml), y los acuosos se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml). Después, los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir una goma bruta que se purificó mediante cromatografía en columna (2% de metanol/DCM) para proporcionar una goma. Este material se trató con etanol (25 ml) y H₂O (5 ml), y los volátiles se eliminaron a presión reducida para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,39 g. MS APCI(+ve) 431 [M+H]⁺

15 RMN ¹H δ (DMSO) 7,87 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (t, 2H), 7,22 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,40 - 3,21 (m, 2H), 1,04 (d, 3H).

Ejemplo 5

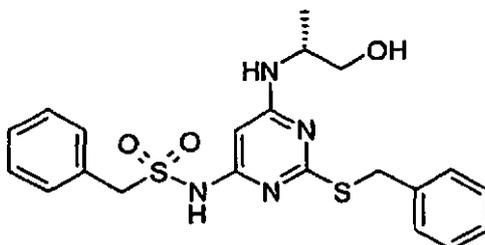
***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida**



20 Se añadió cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo (0,60 g) a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (50 mg) en piridina (0,5 ml) y *N,N*-dimetilamino-piridina (16 mg). La mezcla de reacción se agitó toda la noche. A esta reacción se añadió ácido clorhídrico acuoso en exceso (1M) y se agitó durante 1 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se diluyó en EtOAc (100 ml). Se lavó con H₂O (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para producir un sólido blanco. Este material se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 24 mg.

MS APCI(+ve) 450 [M+H]⁺

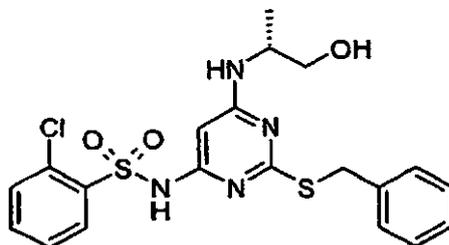
RMN ¹H δ (DMSO) 7,26-7,30 (5H, m), 5,73 (1H, s), 5,30 (1H, bs), 4,30 (2H, s), 4,0 (1H, br. s), 3,66 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 6***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)-1-fenilmetanosulfonamida**

Se añadió cloruro de fenilmetanosulfonilo (0,28 g) a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,1 g) en piridina (1 ml) y *N,N*-dimetilaminopiridina (30 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (7 ml, 1M en THF) y se agitó durante 16 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se diluyó en EtOAc (100 ml) y ácido clorhídrico (1M). Se lavó con H₂O (2 x 20 ml) y salmuera (10 ml). Los orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir un sólido. Este material se purificó mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 30 mg.

MS APCI(+ve) 445 [M+H]⁺

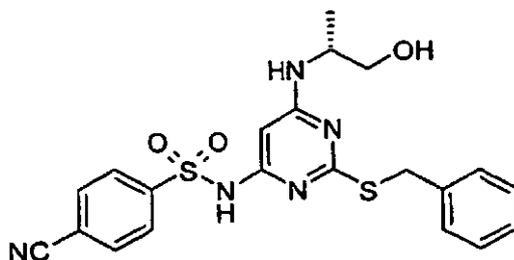
RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,24-7,40 (10H, m), 5,76 (1H, s), 5,02 (1H, bs), 4,43 (2H, s), 4,31 (2H, s), 4,02 (1H, br. s), 3,65-3,70 (1H, m), 3,51-3,56 (1H, m), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 7***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)-2-clorobencenosulfonamida**

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento del Ejemplo 6 usando cloruro de 2-clorobencenosulfonilo (0,31 g), el producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,1 g), *N,N*-dimetilaminopiridina (30 mg) y fluoruro de tetrabutilamonio (4 ml, 1M en THF) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 30 mg.

MS APCI(+ve) 465 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 8,14 (1H, d), 7,48 (2H, bs), 7,22-7,35 (6H, m), 5,84 (1H, s), 5,03 (1H, bs), 4,25 (2H, s), 3,98 (1H, bs), 3,54-3,66 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 8***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)-4-cianobencenosulfonamida**

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento del Ejemplo 6 usando cloruro de 4-cianobencenosulfonilo (0,30 g), el producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,1 g), *N,N*-dimetilaminopiridina (30 mg) y fluoruro de

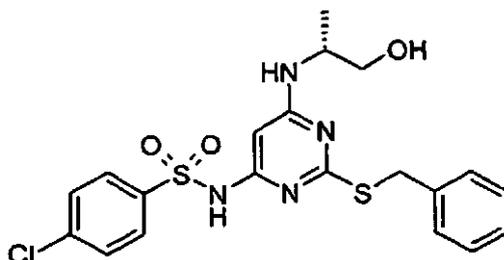
tetrabutilamonio (4 ml, 1M en THF) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 45 mg.

MS APCI(+ve) 456 [M+H]⁺

5 RMN ¹H δ_(CDCl₃) 8,05 (2H, d), 7,74 (2H, d), 7,19-7,34 (5H, m), 5,85 (1H, s), 5,44 (1H, d), 4,13 (2H, s), 4,00 (1H, bs), 3,68-3,73 (1H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 9

***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)-4-clorobencenosulfonamida**



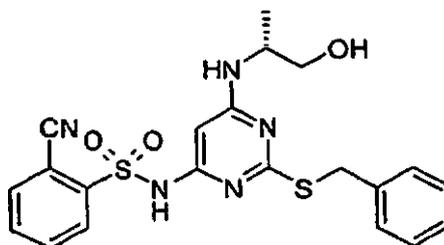
10 El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento del Ejemplo 6 usando cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (0,31 g), el producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,1 g), *N,N*-dimetilaminopiridina (30 mg) y fluoruro de tetrabutilamonio (4 ml, 1M en THF) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 18 mg.

MS APCI(+ve) 465 [M+H]⁺

15 RMN ¹H δ_(CDCl₃) 7,80 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,20-7,40 (5H, m), 5,90 (1H, s), 5,15 (1H, bs), 4,20 (2H, s), 4,00 (1H, bs), 3,60-3,80 (1H, m), 3,42-3,60 (1H, m), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 10

***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)-2-cianobencenosulfonamida**



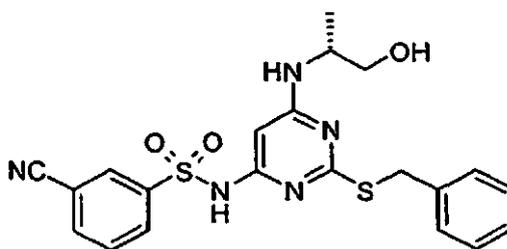
20 Se añadió cloruro de 2-cianobencenosulfonilo (0,30 g) a la disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,1 g) en piridina (1 ml) y *N,N*-dimetilaminopiridina (30 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4 ml, 1M en THF) y se agitó durante 16 h. A esta reacción se añadió ácido clorhídrico acuoso (1M, 30 ml). El disolvente se evaporó, y el residuo se diluyó en EtOAc (100 ml). Se lavó con H₂O (3 x 20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para producir un sólido. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano 7:3) seguido de cromatografía en columna (EtOAc) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 30 mg.

MS APCI(+ve) 456 [M+H]⁺

25 RMN ¹H δ_(CDCl₃) 8,20 (1H, d), 7,58-7,62 (1H, m), 7,62-7,78 (1H, m), 7,78-8,00 (1H, m), 7,19-7,35 (5H, m), 5,80 (1H, s), 5,48 (1H, bs), 4,25 (2H, s), 3,50-3,80 (2H, m), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 11

30 ***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)-3-cianobencenosulfonamida**



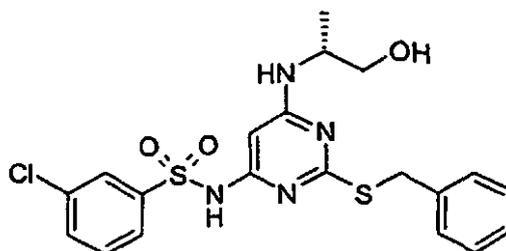
Se añadió cloruro de 3-cianobencenosulfonilo (0,30 g) a la disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,1 g) en piridina (1 ml) y *N,N*-dimetilaminopiridina (30 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4 ml, 1M en THF) y se agitó durante 16 h. A esta reacción se añadió ácido clorhídrico acuoso (1M, 30 ml). El disolvente se evaporó, y el residuo se diluyó en EtOAc (100 ml). Se lavó con H₂O (3 x 20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para producir un sólido. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano 7:3 hasta 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 45 mg.

MS APCI(+ve) 456 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 8,20 (1H, s), 8,15 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,20-7,40 (6H, m), 5,90 (1H, s), 5,50 (1H, d), 4,32 (2H, s), 3,50-3,80 (2H, m), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 12

N-(2-(Benciltio)-6-((1*R*)-1-metilpropil)amino)pirimidin-4-il)-3-clorobencenosulfonamida



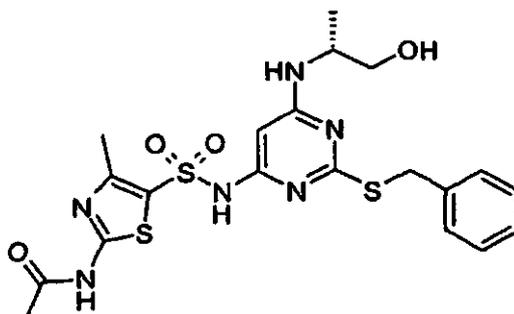
Se añadió cloruro de 3-clorobencenosulfonilo (0,30 g) a la disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,1 g) en piridina (1 ml) y *N,N*-dimetilaminopiridina (30 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4 ml, 1M en THF) y se agitó durante 16 h. A esta reacción se añadió ácido clorhídrico acuoso (1M, 30 ml). El disolvente se evaporó, y el residuo se diluyó en EtOAc (100 ml). Se lavó con H₂O (3 x 20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para producir un sólido. Este material se purificó mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 30 mg.

MS APCI(+ve) 465 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,93 (1H, m), 7,80 (1H, d), 7,55 (1H, m), 7,45 (1H, t), 7,20-7,40 (5H, m), 5,90 (1H, s), 5,20 (1H, bd), 4,32 (2H, s), 4,00 (1H, bs), 3,60-3,70 (1H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 13

N-(5-((2-(Benciltio)-6-((1*R*)-1-metilpropil)amino)pirimidin-4-il)amino)sulfonil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)acetamida



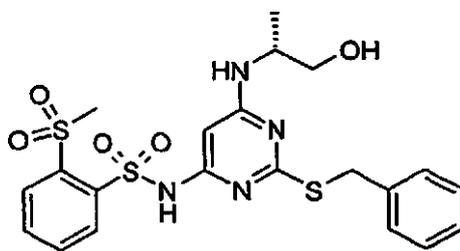
Se añadió cloruro de 2-(acetilamino)-1,3-tiazol-4-sulfonilo (0,19 g) a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,2 g) en piridina (4 ml) y *N,N*-dimetilaminopiridina (60 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días. A esta reacción se añadió más cloruro de sulfonilo (0,75 g) y se agitó durante 2 días. A esta reacción se añadió ácido clorhídrico acuoso (1M, 20 ml) y THF (20 ml). Se agitó durante 18 h antes de que el disolvente se evaporara y el residuo se diluyera en EtOAc (100 ml). Se lavó con H₂O (3 x 20 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para producir un sólido. Este material se purificó mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetronitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 20 mg.

MS APCI(+ve) 509 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,20-7,37 (5H, m), 5,75 (1H, bs), 4,69 (1H, bs), 4,27 (2H, bs), 3,31-3,39 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 14

N-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)-2-(metilsulfonil)bencenosulfonamida



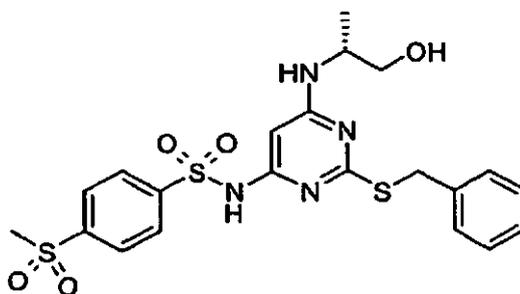
Se añadió cloruro de 2-(metilsulfonil)bencenosulfonilo (0,19 g) a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,2 g) en piridina (4 ml) y *N,N*-dimetilaminopiridina (59 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 4 días a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó, se añadieron THF (2 ml) e hidróxido de sodio (10%, 3 ml), y la agitación se mantuvo durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo acuoso se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) y se evaporó. A este residuo se añadió ácido clorhídrico acuoso (1M, 30 ml) y THF (10 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavó con H₂O (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para producir un sólido. Este material se purificó mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetronitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 30 mg.

MS APCI(+ve) 510 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 8,31-8,34 (1H, dd), 8,23-8,26 (1H, dd), 7,30-7,40 (2H, d), 7,18-7,30 (3H, m), 6,18 (1H, s), 4,90 (1H, d), 4,20 (2H, s), 4,00 (1H, bs), 3,61-3,65 (1H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 3,45 (3H, s), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 15

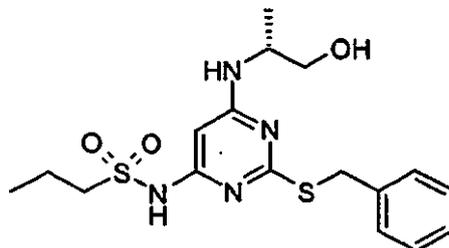
N-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)-4-(metilsulfonil)bencenosulfonamida



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento del Ejemplo 14 usando cloruro de 4-metilsulfonilbencenosulfonilo (0,19 g), el producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,2 g) y *N,N*-dimetilaminopiridina (60 mg) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 60 mg.

MS APCI(+ve) 510 [M+H]⁺

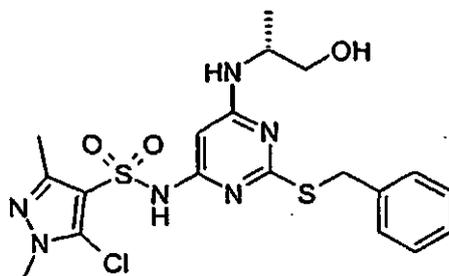
RMN ¹H δ (CDCl₃) 8,09-8,12 (1H, d), 7,97-8,00 (2H, d), 7,20-7,30 (5H, m), 5,90 (1H, s), 5,65 (1H, bs), 4,28 (2H, s), 4,00 (1H, bs), 3,69-3,71 (1H, m), 3,49-3,60 (1H, m), 3,05 (3H, s), 1,17-1,19 (3H, d).

Ejemplo 16***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)propano-1-sulfonamida**

5 Se añadió cloruro de propano-1-sulfonilo (0,14 g) en DCM (1 ml) a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,2 g) en DCM (3 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 g) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió más *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 g), y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas adicionales. El DCM se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en THF (2 ml). A esta mezcla se añadió hidróxido de sodio (10%, 2 ml) y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se separó de la capa acuosa y se evaporó hasta sequedad. Al residuo se añadió ácido clorhídrico acuoso (1M, 30 ml) y THF (10 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los orgánicos se lavaron con salmuera (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Este material se purificó mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetronitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 30 mg.

15 MS APCI(+ve) 397 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,21-7,41 (5H, m), 5,94 (1H, s), 5,05 (1H, d), 4,30 (2H, s), 4,10 (1H, bs), 3,68-3,73 (1H, m), 3,53-3,60 (1H, m), 3,16-3,21 (2H, t), 1,77-1,90 (2H, m), 1,21 (3H, d), 1,00 (3H, t).

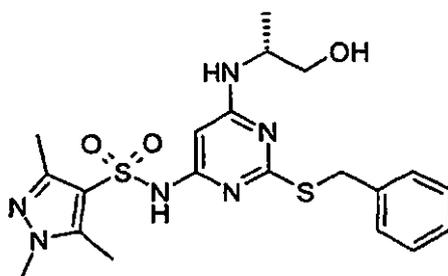
Ejemplo 17***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)-5-cloro-1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonamida**

20 Se añadió cloruro de 3-cloro-1,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonilo (0,34 g) al producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,1 g) en piridina (1 ml) y *N,N*-dimetilaminopiridina (30 mg). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a la temperatura ambiente. A esta reacción se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4 ml, 1M en THF) y se agitó durante 3 h. A esta mezcla se añadió ácido clorhídrico acuoso (30 ml, 1M) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y después con salmuera (20 ml). La capa orgánica combinada se secó (MgSO₄) y se concentró. Este material se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano (1:1) hasta EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 30 mg.

25 MS APCI(+ve) 484 [M+H]⁺

30 RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,22-7,37 (5H, m), 5,87 (1H, s), 4,95 (1H, br, s), 4,27 (2H, m), 4,0 (1H, br, s), 3,80 (3H, s), 3,66-3,70 (1H, m), 3,52-3,56 (1H, m), 2,44 (3H, s), 1,20 (3H, d).

Ejemplo 18***N*-(2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-metilpropil]amino]pirimidin-4-il)-1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-sulfonamida**



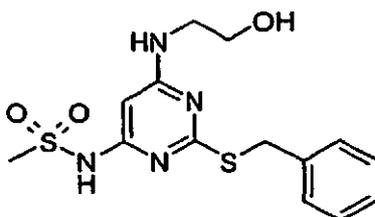
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento del Ejemplo 17 usando cloruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo (0,30 g), el producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,1 g), *N,N*-dimetilaminopiridina (30 mg) y fluoruro de tetrabutilamonio (4 ml, 1M en THF) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 20 mg.

MS APCI(+ve) 463 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,21-7,36 (5H, m), 5,79 (1H, s), 4,95 (1H, d), 4,27 (2H, s), 4,0 (1H, br. s), 3,70 (3H, s), 3,64-3,68 (1H, m), 3,50-3,54 (1H, m), 2,41 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,20 (3H, d).

Ejemplo 19

N-{2-(Benciltio)-6-[(2-hidroxi-etil)amino]pirimidin-4-il}metanosulfonamida



Al producto del subtítulo de la etapa iii) (0,20 g) se añadió etanolamina (3,0 ml), y la reacción se calentó a 100°C durante 1 h. A la reacción se añadió EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), los sólidos se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido. Éste se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/isohehexano 1:1) para producir el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 30 mg.

MS APCI(+ve) 355 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,19-7,40 (5H, m), 5,91 (1H, s), 5,45 (1H, t), 4,33 (2H, s), 3,77 (2H, t), 3,52 (2H, m), 3,13 (3H, s).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) 2-(Benciltio)pirimidin-4,6-diol

Una disolución de hidróxido de sodio (3,30 g) en etanol/H₂O (60 ml/60 ml) se añadió a 2-mercaptopirimidin-4,6-diol (10,00 g), y la mezcla se agitó durante 10 min. Después se añadió gota a gota bromuro de bencilo (13,45 g), y la mezcla se calentó a 60°C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 0°C durante 1 h antes de que el precipitado se filtrara y se lavara con H₂O (100 ml) y después se secura a *vacío* para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido cremoso. Rendimiento: 15,0 g.

RMN ¹H δ (DMSO) 7,41-7,46 (2H, m), 7,20-7,40 (4H, m), 4,39 (2H, s).

ii) 2-(Benciltio)-4,6-dicloropirimidina

Se añadió *N,N*-dimetilaniлина (7 ml) a la suspensión del producto del subtítulo de la etapa i) (5,0 g) en oxiclóruo de fósforo (35 ml) y se calentó a reflujo durante 10 h. La reacción se dejó enfriar, y el oxiclóruo de fósforo en exceso se eliminó a *vacío* antes de verterla en hielo. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a *vacío* para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano (10 hasta 20%)) para producir el compuesto del título. Rendimiento: 4,10 g.

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,40-7,42 (2H, m), 7,20-7,30 (4H, m), 4,38 (2H, s).

iii) ***N*-[2-(Benciltio)-6-cloropirimidin-4-il]metanosulfonamida**

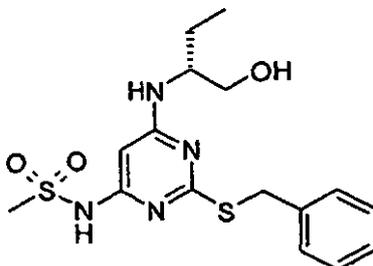
A metanosulfonamida (1,47 g) en DMF (30 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (0,59 g) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después se añadió a esta mezcla el producto del subtítulo de la etapa ii), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A la mezcla de reacción se añadió EtOAc (50 ml) y ácido clorhídrico acuoso (50 ml, 1M). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 ml), se combinó, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (20 hasta 50% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,60 g.

MS APCI (+ve) 330 [M+H]⁺

RMN ¹H δ_(DMSO) 7,40-7,42 (2H, d), 7,20-7,40 (3H, m), 6,70 (1H, s), 4,38 (2H, s), 3,30 (3H, s).

Ejemplo 20

***N*-[2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*-1-(hidroximetil)propil]amino]pirimidin-4-il]metanosulfonamida**



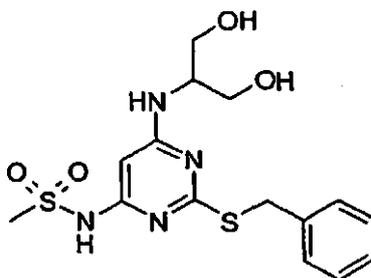
Al producto del subtítulo del Ejemplo 19 etapa iii) (0,20 g) en NMP (1 ml) se añadió (2*R*)-2-aminobutan-1-ol (1,0 g), y la reacción se calentó a 100°C durante 2 días. A la reacción se añadió EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se combinó, se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para proporcionar un sólido. Éste se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano 1:1) para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 15 mg.

MS APCI(+ve) 382 [M+H]⁺

RMN ¹H δ_(DMSO) 7,2-7,40 (2H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 5,80 (1H, bs), 4,80 (1H, bs), 4,30 (2H, s), 3,85 (1H, bs), 3,30-3,45 (2H, m), 3,20 (3H, s), 1,41-1,64 (1H, m), 1,3-1,42 (1H, m), 0,83 (3H, t).

Ejemplo 21

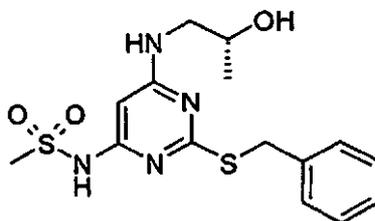
***N*-[2-(Benciltio)-6-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-pirimidin-4-il]metanosulfonamida**



A una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 19 etapa iii) (0,20 g) en NMP (0,5 ml) se añadió 2-aminopropano-1,3-diol (1,0 g), y la reacción se calentó a 100°C durante 2 días. A la reacción se añadió EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido. Éste se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano 1:1 después EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 20 mg.

MS APCI(+ve) 385 [M+H]⁺

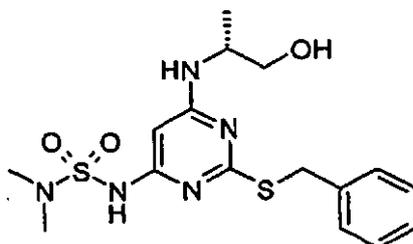
RMN ¹H δ_(DMSO) 7,40-7,42 (2H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 5,85 (1H, s), 4,63 (1H, s), 4,32 (2H, s), 3,40 (4H, bs), 3,20 (3H, s).

Ejemplo 22***N*'-(2-(Benciltio)-6-1[(2*R*)-2-hidroxiopropil]amino)pirimidin-4-il)metanosulfonamida**

5 Al producto del subtítulo del Ejemplo 19 etapa iii) (0,20 g) en NMP (2 ml) se añadió (2*R*)-1-amino-2-propanol (0,46 g), y la reacción se calentó a 80°C durante 6 h. A la reacción se añadió EtOAc (50 ml) y H₂O (20 ml). Esta disolución se acidificó con ácido clorhídrico acuoso. La capa orgánica se separó y se lavó con H₂O (2 x 20 ml), con salmuera (20 ml), y la capa orgánica se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido. Este material se purificó mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 20 mg.

10 MS APCI(+ve) 370 [M+H]⁺

RMN ¹H δ_(CDCl₃) 7,2-7,47 (5H, m), 5,90 (1H, s), 5,40 (1H, bs), 4,32 (2H, s), 3,90-4,10 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,21 (1H, m), 3,10 (3H, bs), 1,20 (3H, d).

Ejemplo 23***N*'-(2-(Benciltio)-6-1[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)-*N,N*-dimetilsulfamida**

15 Al producto del subtítulo de la etapa i) (0,20 g) se añadió (R)-alaninol (2,0 ml), y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (50 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (1M, 20 ml). Los acuosos se extrajeron adicionalmente con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó y se lavó adicionalmente con H₂O (2 x 20 ml), con salmuera (20 ml), y la capa orgánica se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un sólido. Este material se purificó mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 20 mg.

20 MS APCI(+ve) 398 [M+H]⁺

25 RMN ¹H δ_(CDCl₃) 7,2-7,40 (5H, m), 5,92 (1H, s), 4,98 (1H, bd), 4,32 (2H, s), 4,07 (1H, bs), 3,68-3,75 (1H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 2,87 (6H, s), 1,20 (3H, d).

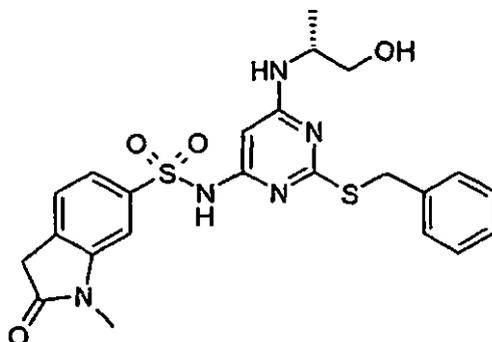
Los intermedios para el compuesto del título se prepararon según lo siguiente:

i) *N*'-[2-(Benciltio)-6-cloropirimidin-4-il]-*N,N*-dimetilsulfamida

30 A *N,N*-dimetilsulfonamida (1,0 g) en DMF (10 ml) se añadió hidruro de sodio al 60% (0,22 g) a temperatura ambiente, y la reacción se calentó hasta 50°C durante 1 h. Después esta mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadió el producto del subtítulo del Ejemplo 19 etapa ii) en DMF (1 ml). A la mezcla de reacción se añadió EtOAc (50 ml) y ácido clorhídrico acuoso (50 ml, 1M). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano 1:4) para proporcionar el compuesto del título como una goma amarilla. Rendimiento: 0,48 g.

35 MS APCI (+ve) 359 [M+H]⁺

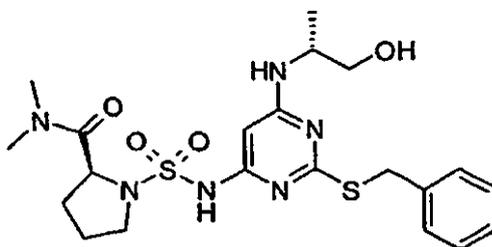
RMN ¹H δ_(CDCl₃) 7,40-7,42 (2H, m), 7,20-7,40 (3H, m), 6,80 (1H, s), 4,38 (3H, s), 2,92 (6H, s).

Ejemplo 24***N*-(2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)-1-metil-2-oxoindolin-6-sulfonamida**

5 Se añadió cloruro de 1-metil-2-oxoindolin-5-sulfonilo (0,74 g) a la disolución enfriada del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,25 g) en piridina (5 ml) y *N,N*-dimetilaminopiridina (75 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a la temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió ácido clorhídrico acuoso (30 ml, 1M) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. Este material se purificó mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetronitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 10 mg.

10 MS APCI(+ve) 500 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,80 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,19-7,32 (5H, m), 7,06 (1H, d), 5,82 (1H, s), 4,65 (1H, t), 4,20 (2H, s), 3,95 (1H, bs), 3,57 (2H, s), 3,20-3,41 (2H, m), 3,10 (3H, s), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 25**1-(((2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)amino]sulfonil)-*N,N*-dimetil-*L*-prolinamida**

15 Al producto del subtítulo de la etapa iv) (0,50 g) se añadió (*R*)-alaninol (2 ml), y la mezcla se calentó a 80-90°C durante 3 días. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (1 l) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (1M, 20 ml). El producto acuoso se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (2% de metanol/EtOAc) para dar el compuesto del título que se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetronitrilo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 20 mg.

20 MS APCI(+ve) 495 [M+H]⁺

25 RMN ¹H δ (DMSO) 7,39-7,42 (2H, m), 7,19-7,32 (3H, m), 5,70 (1H, s), 5,16 (1H, bs), 4,70 (1H, t), 4,30 (2H, m), 4,32 (2H, s), 3,38-3,45 (1H, m), 3,20-3,38 (3H, m), 3,04 (3H, s), 2,80 (3H, s), 1,95-2,10 (1H, m), 1,80-1,92 (1H, m), 1,62-1,80 (2H, m), 1,07 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) 1-(*tert*-Butoxicarbonil)-*N,N*-dimetil-*L*-prolinamida

30 A 1-(*tert*-butoxicarbonil)-*L*-prolina (5,0 g) en DCM (50 ml) a 5°C se añadió ciclohexilcarbodiimida (5,22 g) y *N*-hidroxisuccinimida (2,91 g). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 16 h. El sólido se filtró, y el filtrado se enfrió hasta 5°C. A esta mezcla se añadió trietilamina (9,80 ml) e hidrocloreuro de dimetilamina (2,80 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió H₂O (50 ml), y las fases se separaron y los orgánicos se lavaron con carbonato de sodio saturado (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Después se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 6,0 g.

RMN ^1H δ (CDCl_3) 4,62-4,70 (1/2H, m), 4,50-4,60 (1/2H, m), 3,38 -3,65 (2H, m), 3,15 (3H, 2s), 2,98 (3H, 2s), 1,90-2,21 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 1,40-1,42 (9H, 2s).

ii) Hidrocloruro de *N,N*-dimetil-*L*-prolinamida

5 Al producto del subtítulo de la etapa i) (5,0 g) se añadió ácido clorhídrico (20 ml, 4M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h antes de que el disolvente se evaporara para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido incoloro. Rendimiento: 3,50 g

RMN ^1H δ (DMSO) 9,90 (1H, s, br), 8,40 (1H, s, br), 4,50-4,56 (1H, m), 3,00-3,30 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,21-2,44 (1H, m), 1,71-1,95 (3H, m).

iii) 1-((2-(Benciltio)-6-cloropirimidin-4-il)amino)sulfonil)-*N,N*-dimetil-*L*-prolinamida

10 A una disolución del producto del subtítulo de la etapa ii) (3,70 g) en dioxano (50 ml) se añadió trietilamina (2,02 g) y sulfamida (9,96 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 días antes de que la mezcla de reacción se enfriara, se filtrara y se lavara con metanol (50 ml). El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (2% de metanol/EtOAc) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 1,70 g.

MS APCI(+ve) 222 [M+H]⁺

15 RMN ^1H δ (DMSO) 6,63 (2H, bs), 4,58-4,61 (1H, m), 3,18-3,34 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,00-2,10 (1H, m), 1,68-1,92 (3H, m).

iv) 1-((2-(Benciltio)-6-cloropirimidin-4-il)amino)sulfonil)-*N,N*-dimetil-*L*-prolinamida

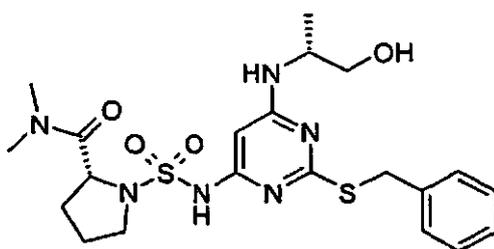
20 Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,42 g) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa iii) (1,0 g) en DMF (10 ml) a 0°C. Esta mezcla se agitó durante 1 h antes de que se añadiera gota a gota el producto del subtítulo del Ejemplo 19 etapa ii) (1,60 g) en DMF (5 ml). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico acuoso (1M) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 50 ml), la capa orgánica se recogió y se concentró provocando que el compuesto del subtítulo precipitara. Éste se filtró y se lavó con EtOAc (20 ml). Rendimiento: 1,10 g.

MS APCI(+ve) 455 [M+H]⁺

25 RMN ^1H δ (CDCl_3) 7,42-7,46 (2H, m), 7,20-7,32 (3H, m), 7,02 (1H, s), 4,85-4,89 (1H, m), 4,32 (2H, s), 3,55-3,60 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,02 (3H, s), 2,33-2,4 (1H, m), 1,94-2,13 (3H, m).

Ejemplo 26

1-((2-(Benciltio)-6-((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)amino)sulfonil)-*N,N*-dimetil-*D*-prolinamida



30 Al producto del subtítulo de la etapa iv) (1,0 g) se añadió *R*-alaninol (3 ml), y la mezcla se calentó a 80-90°C durante 4 días. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (100 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (1M, 100 ml). El producto acuoso se separó y se evaporó para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (10% de metanol/EtOAc) para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Este material se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetoneitrilo). Rendimiento: 70 mg.

MS APCI(+ve) 495 [M+H]⁺

RMN ^1H δ (DMSO) 7,36-7,41 (2H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 5,70 (1H, s), 5,23 (1H, bd), 4,70 (1H, t), 4,27-4,37 (2H, m), 3,15-3,31 (4H, m), 3,04 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,00-2,10 (1H, m), 1,80-2,00 (1H, m), 1,62-1,80 (2H, m), 1,07 (3H, d).

Los intermedios para el compuesto anterior se prepararon según lo siguiente:

40

i) 1-(Benciloxicarbonil)-*N,N*-dimetil-*D*-prolinamida

El compuesto del subtítulo se preparó según el método del Ejemplo 25 etapa i) usando 1-(benciloxicarbonil)-*D*-prolina (3,90 g) en DCM (50 ml). Rendimiento: 4,45 g.

MS APCI(+ve) 276 [M+H]⁺

5 ii) *N,N*-Dimetil-*D*-prolinamida

Al compuesto del subtítulo de la etapa i) (4,45 g) se añadió hidróxido de paladio (0,20 g) y metanol (50 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (4 bares) a temperatura ambiente durante 3 h antes de que el catalizador se filtrara a través de celita y el disolvente se evaporara para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido. Rendimiento: 2,25 g.

10 RMN ¹H δ (CDCl₃) 3,81-3,90 (1H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 3,00 (3H, s), 2,98 (3H, s), 2,74-2,87 (1H, m), 2,50 (1H, bs), 2,05-2,20 (1H, m), 1,59-1,90 (3H, m).

iii) 1-(Aminosulfonyl)-*N,N*-dimetil-*D*-prolinamida

15 A una disolución del compuesto del subtítulo de la etapa ii) (2,20 g) en dioxano (25 ml) se añadió sulfamida (7,20 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 h. La mezcla de reacción se enfrió y se adsorbió sobre gel de sílice y después se purificó mediante cromatografía en columna (5% de metanol/EtOAc) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 1,6 g.

MS APCI(+ve) 222 [M+H]⁺

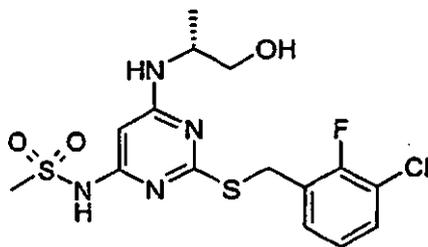
RMN ¹H δ (DMSO) 6,63 (2H, bs), 4,58-4,61 (1H, m), 3,18-3,40 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,00-2,10 (1H, m), 1,70-2,00 (3H, m).

20 iv) 1-([2-(Benciltio)-6-cloropirimidin-4-il]amino)sulfonyl)-*N,N*-dimetil-*D*-prolinamida

Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,42 g) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa iii) (1,50 g) en DMF (20 ml) a 0°C. Esta mezcla se agitó durante 1 h y después se añadió gota a gota una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 19 etapa ii) (1,60 g) en DMF (5 ml). La mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó ahí durante 2 días. A la mezcla se añadió ácido clorhídrico acuoso (100 ml), y el precipitado resultante se filtró. Después este sólido se agitó con EtOAc (200 ml) y se filtró para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido. Rendimiento: 2,0 g.

MS APCI(+ve) 456 [M+H]⁺

25 RMN ¹H δ (DMSO) 7,40-7,50 (2H, m), 7,20-7,40 (2H, m), 7,21-7,30 (1H, m) 6,70 (1H, s), 5,10-5,20 (1H, m), 4,32 (2H, s), 3,20-3,40 (2H, m), 3,04 (3H, s), 2,80 (3H, s), 2,00-2,10 (1H, m), 1,80-1,88 (1H, m), 1,70-1,88 (2H, m).

30 Ejemplo 27***N*-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[[1*R*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)metanosulfonamida**

35 Se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,15 ml) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa iii) (0,40 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,53 ml) en DCM (15 ml), y la agitación se mantuvo durante 30 min. Se añadieron una porción adicional de cloruro de metanosulfonylo (0,1 15 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,53 ml), y la agitación se mantuvo durante 30 min. adicionales. La disolución de la reacción se extrajo con H₂O (2 x 20 ml), y los orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir un aceite marrón. El residuo se diluyó en THF (7 ml) y se trató con disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,5 ml de una disolución 2,5M) durante 1 h a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con disolución 2M de ácido clorhídrico hasta pH 1, y la agitación se mantuvo durante 40 1 h antes de que la mezcla se neutralizara con disolución de hidróxido de sodio, se concentrara en gel de sílice y se purificara mediante cromatografía en columna (Et₂O, después EtOAc). El producto bruto se purificó después mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/hidróxido de amonio 0,02M (90% hasta 5% de la fase acuosa)) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,12 g.

MS APCI(+ve) 421 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,57 (1H, t), 7,48 (1H, t), 7,26 (1H, s), 7,17 (1H, t), 5,85 (1H, s), 4,71 (1H, s), 4,38 (2H, s), 3,98 (1H, s), 3,43 - 3,24 (2H, m), 3,20 (3H, s), 1,05 (3H, d).

Los intermedios para el compuesto anterior se prepararon según lo siguiente:

5 **i) 6-Amino-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidin-4(3H)-ona**

El compuesto del subtítulo se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa i) tratando 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina monohidratada (8,4 g) con bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo (11,0 g) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 14,1 g.

MS APCI(+ve) 286 [M+H]⁺

10 **ii) 6-Cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidin-4-amina**

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa i) (2,00 g) según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa ii) para proporcionar el producto del subtítulo como una espuma verde que se usó directamente en la etapa siguiente.

MS: APCI(+ve) 304 [M+H]⁺

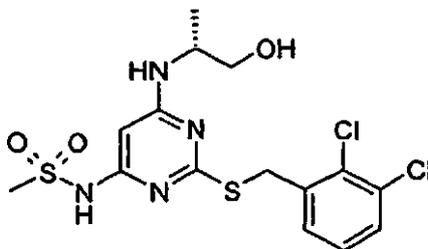
15 **iii) N-((1R)-2-[(terc-Butil(dimetil)silil)oxi]-1-metiletil)-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidin-4,6-diamina**

20 Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (5,2 ml) a una disolución de (*R*)-alaninol (2,56 ml) y el producto del subtítulo de la etapa ii) en NMP (35 ml) y se agitó a 100°C durante 24 h y después a 140°C durante 24 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron imidazol (2,60 g) y una disolución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (2,60 g) en THF (10 ml), y la agitación se mantuvo durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a *vacío*, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Et₂O/iso-hexano 1:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo. Rendimiento: 1,70 g.

MS: APCI(+ve) 457 [M+H]⁺

Ejemplo 28

N-(2-[(2,3-Diclorobencil)tio]-6-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il)metanosulfonamida



25

El compuesto del título se sintetizó a partir del producto del subtítulo de la etapa iii) (0,4 g) según el procedimiento del Ejemplo 27 para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,15 g.

MS APCI(+ve) 437 [M+H]⁺

30 RMN ¹H δ (DMSO) 10,55 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,55 (1H, dd), 7,31 (1H, t), 7,26 (1H, s), 5,78 (1H, s), 4,71 (1H, s), 4,46 (2H, s), 3,99 (1H, s), 3,41 - 3,24 (2H, m), 3,20 (3H, s), 1,05 (3H, d).

Los intermedios para el compuesto anterior se prepararon según lo siguiente:

35 **i) 6-Amino-2-[(2,3-diclorobencil)tio]pirimidin-4(3H)-ona**

El compuesto del subtítulo se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa i) tratando 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina monohidratada (2,22 g) con bromuro de 2,3-diclorobencilo (3,30 g) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 3,25 g.

MS APCI(+ve) 302 [M+H]⁺

ii) 6-Cloro-2-[(2,3-diclorobencil)tio]pirimidin-4-amina

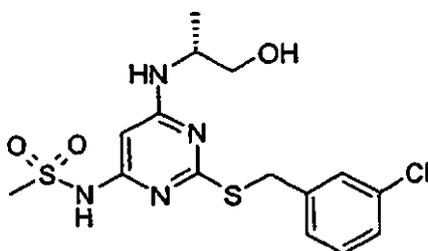
El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa i) (2,00 g) según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa ii) para proporcionar el producto del subtítulo como una espuma verde que se usó directamente en la etapa siguiente.

5 MS: APCI(+ve) 320 [M+H]⁺

iii) N-((1R)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-[(2,3-diclorobencil)-tio]pirimidin-4,6-diamina

El compuesto del subtítulo se sintetizó a partir del producto del subtítulo de la etapa ii) según el procedimiento del Ejemplo 27 etapa iii). Rendimiento: 0,4 g.

MS: APCI(+ve) 473 [M+H]⁺

10 Ejemplo 29**N-(2-[(3-Clorobencil)tio]-6-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il)metanosulfonamida**

El compuesto del título se preparó a partir del producto del subtítulo de la etapa iii) (0,4 g) según el procedimiento del Ejemplo 27 como un sólido blanco. Rendimiento: 71 mg.

15 MS APCI(+ve) 403 [M+H]⁺

RMN ¹H δ_(DMSO) 7,52 - 7,17 (4H, m), 5,78 (1H, s), 4,70 (1H, t), 4,32 (2H, dd), 3,97 (1H, s), 3,44 - 3,24 (2H, m), 3,18 (3H, s), 1,06 (3H, d).

Los intermedios para el compuesto anterior se prepararon según lo siguiente:

i) 6-Amino-2-[(3-clorobencil)tio]pirimidin-4(3H)-ona

20 El compuesto del subtítulo se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa i) tratando 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopyrimidina monohidratada (10,00 g) con cloruro de 3-clorobencilo (9,98 g) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 15,00 g.

MS APCI(+ve) 268 [M+H]⁺

ii) 6-Cloro-2-[(3-clorobencil)tio]pirimidin-4-amina

25 El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa i) (2,00 g) según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa ii) para proporcionar el producto del subtítulo como una espuma verde que se usó directamente en la etapa siguiente.

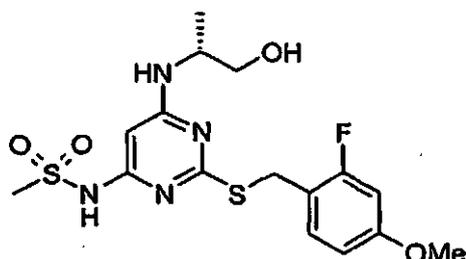
MS: APCI(+ve) 286 [M+H]⁺

iii) N-((1R)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-[(3-clorobencil)tio]-pirimidin-4,6-diamina

30 El compuesto del subtítulo se sintetizó a partir del producto del subtítulo del Ejemplo 29 etapa ii) según el procedimiento del Ejemplo 27 etapa iii). Rendimiento: 0,4 g.

MS: APCI(+ve) 439 [M+H]⁺

Ejemplo 30**N-(2-[(2-Fluoro-4-metoxibencil)tio]-6-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-pirimidin-4-il)metanosulfonamida**



El compuesto del título se sintetizó a partir del producto del subtítulo del Ejemplo 30 etapa iii) (0,4 g) según el procedimiento del Ejemplo 27 como un sólido blanco. Rendimiento: 35 mg.

MS APCI(+ve) 403 [M+H]⁺

5 RMN ¹H δ (DMSO) 7,45 (1H, t), 7,21 (1H, s), 6,81 (1H, dd), 6,73 (1H, dd), 5,77 (1H, s), 4,71 (1H, t), 4,27 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,44 - 3,21 (2H, m), 3,20 (3H, s), 1,08 (3H, d).

Los intermedios para el compuesto anterior se prepararon según lo siguiente:

i) 6-Amino-2-[(2-fluoro-4-metoxibencil)tio]pirimidin-4(3H)-ona

10 El compuesto del subtítulo se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa i) tratando 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina monohidratada (1,86 g) con cloruro de 2-fluoro-4-metoxibencilo (2,00 g) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 2,64 g.

MS APCI(+ve) 282 [M+H]⁺

ii) 6-Cloro-2-[(2-fluoro-4-metoxibencil)tio]pirimidin-4-amina

15 El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto del Ejemplo 30 etapa i) según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa ii) para proporcionar el producto del subtítulo como una espuma verde que se usó directamente en la etapa subsiguiente.

MS: APCI(+ve) 300 [M+H]⁺

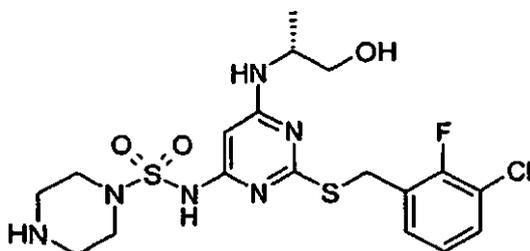
iii) N-((1R)-2-[(*tert*-Butil-(dimetil)silil]oxi)-1-metiletil]-2-[(2-fluoro-4-metoxibencil)tio]pirimidin-4,6-diamina

20 El compuesto del subtítulo se sintetizó a partir del producto del subtítulo de la etapa ii) según el procedimiento del Ejemplo 27 etapa iii). Rendimiento: 0,4 g.

MS: APCI(+ve) 453 [M+H]⁺

Ejemplo 31

N-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)piperazin-1-sulfonamida



25 El producto del subtítulo de la etapa ii) (0,7 g) se diluyó en (*R*)-alaninol (4 ml) y se calentó a 80°C durante 48 h. El producto se purificó a través de un tapón de gel de sílice (EtOAc/isohexano 1:1, después EtOAc/metanol/*N,N*-dietilisopropilamina 90:9:1). El producto bruto se diluyó en 1,4-dioxano (40 ml) y se trató con HCl/1,4-dioxano (0,5 ml de una disolución 4M) durante 1 h antes de concentrar *a vacio* y purificar el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/hidróxido de amonio 0,02M (90% hasta 5% de la fase acuosa)) para producir el producto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 49 mg.

30

MS: APCI(+ve) 491 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,59 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,15 (1H, t), 7,06 (1H, s), 5,85 (1H, s), 4,69 (1H, t), 4,36 (2H, t), 3,89 (1H, s), 3,42 - 3,23 (2H, m), 3,05 (4H, m), 2,71 (4H, m), 1,05 (3H, d).

Los intermedios para el compuesto anterior se prepararon según lo siguiente:

i) 4-(aminosulfonil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Una mezcla de 4-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,47 g) y sulfamida (5,25 g) en 1,4-dioxano (50 ml) se calentó a reflujo durante 48 h. Los volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). Los orgánicos se recuperaron, y los acuosos se extrajeron adicionalmente con EtOAc (3 x 100 ml). Después los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material bruto se trituroó con éter dimetílico y se filtró para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 1,91 g.

RMN ¹H δ (DMSO) 6,80 (2H, s), 3,40 (4H, t), 2,90 (4H, t), 1,41 (9H, s).

ii) 2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidin-4,6-diol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 19 etapa i) usando 2-mercaptopirimidin-4,6-diol (20,0 g) y bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 36,2 g.

MS: APCI(+ve) 287 [M+H]⁺

iii) 4,6-Dicloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidina

Se añadió *N,N*-dimetilalanilina (50 ml) a una suspensión del producto del subtítulo de la etapa ii) (36,2 g) en oxicluro de fósforo (200 ml) y se calentó a reflujo durante 10 h. La reacción se dejó enfriar, y el oxicluro de fósforo en exceso se eliminó *a vacío* antes de verterla en hielo. Esta mezcla se extrajo con EtOAc (400 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml), los orgánicos se recogieron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío* para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/iso-hexano (2 hasta 5%)) para producir el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 6,2 g.

MS: APCI(-ve) 322 [M-H]⁺

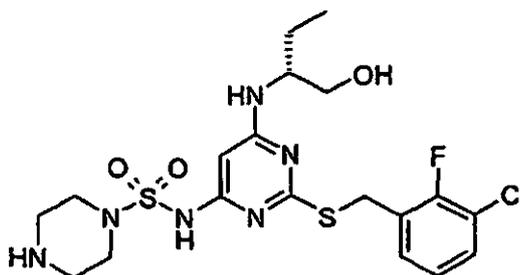
iv) *N*-{6-Cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidin-4-il}piperazin-1-sulfonamida

Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,22 g) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa i) (1,78 g) en DMF (10 ml) a 0°C. La reacción se retiró del baño de enfriamiento y se agitó durante 1 h antes de añadir el producto del subtítulo de la etapa iii) (1,46 g) como una disolución en DMF (5 ml). La reacción se agitó toda la noche antes de concentrarla *a vacío*. El residuo se repartió entre H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml), y los orgánicos se recuperaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20%, después 30% de EtOAc/iso-hexano) para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0,7 g.

RMN ¹H δ (DMSO) 11,64 (1H, s), 7,63 - 7,47 (2H, m), 7,19 (1H, t), 6,70 (1H, s), 4,47 (2H, s), 3,35 (8H, s), 1,40 (9H, s).

Ejemplo 32

***N*-{2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-1-(hidroximetil)propil]amino}pirimidin-4-il}piperazin-1-sulfonamida**



El producto del subtítulo de la etapa iv) (0,27 g) se diluyó en ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 20 min. antes de eliminar los volátiles *a vacío*. El residuo se diluyó en DCM (20 ml), y los volátiles se eliminaron nuevamente *a vacío*. El producto del título se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/amonio hidróxido de 0,02M (90% hasta 5% de la fase acuosa)) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,11 g.

MS: APCI(+ve) 505 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,59 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,15 (1H, t), 7,10 (1H, s), 5,89 (1H, s), 4,64 (1H, s), 4,36 (2H, s), 3,43 - 3,24 (2H, m), 3,08 (4H, m), 2,72 (4H, d), 1,60 (1H, m), 1,36 (1H, m), 0,82 (3H, t).

Los intermedios para el compuesto anterior se prepararon según lo siguiente:

i) 4-[[6-cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidin-4-il]{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}amino)sulfonil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió hidruro de sodio al 60% (44 mg) a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 31 etapa iii) (0,40 g) en DMF (6 ml) a 0°C. La agitación se mantuvo durante 10 min. antes de añadir [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano. La reacción se retiró del baño de enfriamiento y se agitó durante 2 h antes de que la reacción se repartiera entre H₂O (30 ml) y EtOAc (50 ml). Los acuosos se extrajeron adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml), los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 0,60 g.

MS: APCI(+ve) 682 [M+H]⁺

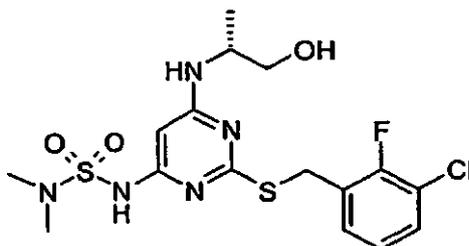
ii) 4-[[2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[[1*R*]-1-(hidroximetil)-propil]amino}pirimidin-4-il]{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}amino)sulfonil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El producto del subtítulo de la etapa i) (0,60 g) se diluyó en (2*R*)-2-aminobutan-1-ol (2 ml) y se calentó a 80°C durante 18 h. El compuesto del subtítulo se recuperó como un aceite incoloro mediante cromatografía en columna ultrarrápida (mezclas de EtOAc/iso-hexano). Rendimiento: 0,40 g.

MS: APCI(+ve) 735 [M+H]⁺

Ejemplo 33

***N*'-(2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[[1*R*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)-*N,N*-dimetil-sulfamida**



El producto del subtítulo de la etapa i) (0,7 g) se diluyó en (R)-alaninol (4 ml) y se calentó a 80°C durante 48 h antes de repartirlo entre EtOAc/ácido clorhídrico 1M. Los acuosos se extrajeron adicionalmente con EtOAc (3x), los orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna (25%, 40% de EtOAc/iso-hexano después EtOAc) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro. Rendimiento: 0,13 g.

MS: APCI(+ve) 450 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 10,43 (1H, s), 7,57 (1H, t), 7,47 (1H, dd), 7,29 (1H, s), 7,16 (1H, t), 5,87 (1H, s), 4,70 (1H, s), 4,37 (2H, t), 4,04 (1H, s), 3,43 - 3,24 (2H, m), 2,77 (6H, s), 1,05 (3H, d).

Los intermedios para el compuesto anterior se prepararon según lo siguiente:

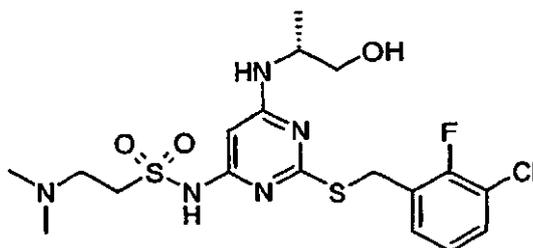
i) *N*'-(6-cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidin-4-il)-*N,N*-dimetil-sulfamida

Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,48 g) a una disolución de *N,N*-dimetilsulfamida (1,05 g) en DMF (15 ml), y la agitación se mantuvo durante 10 min. antes de la adición del producto del subtítulo del Ejemplo 31 etapa iii) (3,56 g). La reacción se agitó durante 18 h antes de que la reacción se repartiera entre H₂O (30 ml) y EtOAc (50 ml). Los acuosos se extrajeron adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml), los orgánicos se combinaron, se lavaron con H₂O (100 ml), con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20%, después 30% de EtOAc/iso-hexano) para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 1,57 g.

RMN ¹H δ (DMSO) 11,49 (1H, s), 7,56 (1H, t), 7,51 (1H, t), 7,19 (1H, t), 6,69 (1H, s), 4,44 (2H, s), 2,83 (6H, s).

Ejemplo 34

***N*-(2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[[1*R*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)-2-(dimetilamino)etanosulfonamida**



El producto del subtítulo de la etapa iv) (0,7 g) se diluyó en (R)-alaninol (2,25 ml) y se calentó a 80°C durante 48 h. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/hidróxido de amonio 0,02M (90% hasta 5% de la fase acuosa)) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 46 mg.

5 MS: APCI(+ve) 478 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,6 (1H, t), 7,43 (1H, t), 7,15 (1H, t), 6,64 (1H, br. s), 5,54 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,80 (1H, s), 3,41-3,11 (6H, m), 2,09 (6H, s) y 1,08 (3H, d).

Los intermedios para el compuesto anterior se prepararon según lo siguiente:

i) 2-(Dimetilamino)etanosulfonato de sodio

10 Se calentaron en un tubo de dedo herméticamente cerrado a 105°C durante 48 h etilenosulfonato de sodio (18,2 ml, disolución acuosa al 25% p/p) y dimetilamina (4,43 ml, disolución acuosa al 40% p/p) antes de concentrar a vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 9,80 g.

RMN ¹H δ (CD₃OD) 3,05 (2H, m), 2,84 (2H, m) y 2,30 (6H, s).

ii) Cloruro de 2-(dimetilamino)etanosulfonilo

15 Se añadió fosgeno (12 ml, 1M en tolueno) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa i) en DCM (20 ml) y DMF (2,5 ml), y se agitó durante 3 h antes de concentrar a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite que se usó directamente en la etapa siguiente.

RMN ¹H δ (CD₃OD) 3,30 (2H, m), 2,80 (2H, m) y 2,31 (6H, s).

iii) 2-(Dimetilamino)etanosulfonamida

20 Se añadió cuidadosamente amoníaco a una disolución enfriada del producto del subtítulo de la etapa ii) en THF (50 ml), y se mantuvo la agitación hasta que todo el amoníaco se hubo evaporado antes de separar por filtración el producto como un sólido blanco. Rendimiento: 0,88 g.

RMN ¹H δ (CDCl₃) 3,20 (2H, t), 2,86 (2H, m) y 2,30 (6H, s).

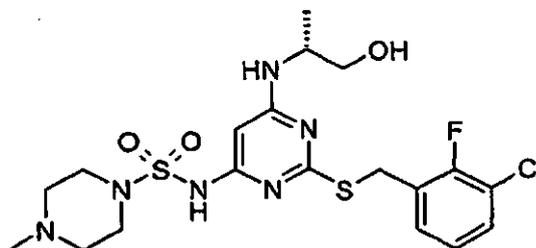
iv) N-{6-Cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidin-4-il}-2-(dimetilamino)etanosulfonamida

25 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del Ejemplo 33 etapa i) a partir de la reacción del producto del subtítulo de la etapa iii) (0,8 g) y el producto del subtítulo del Ejemplo 31 etapa iii) (1,1 g), y se usó directamente en la etapa siguiente. Rendimiento 0,7 g

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,48 (1H, t), 7,31 (1H, t), 7,02 (1H, t), 6,87 (1H, s), 4,38 (2H, s), 3,21 (2H, m), 2,83 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,25 (3H, s).

30 Ejemplo 35

N-(2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[[1(R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il)-4-metilpiperazin-1-sulfonamida



Una disolución del producto de la etapa iv) (1,5 g) en (*R*)-alaninol (3 ml) se calentó a 80°C durante 4 días. La mezcla resultante se diluyó con acetonitrilo (5 ml) y se purificó mediante HPLC de fase inversa (50% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/metanol) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 1,0 g.

MS APCI(+ve) 506 [M+H]⁺

5 RMN ¹H δ_(DMSO) 10,60 (1H, bd), 7,60 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,47 (1H, bs), 7,19 (1H, t), 5,88 (1H, s), 4,72 (1H, t), 4,37 (2H, s), 3,40 (1H, m), 3,30 (2H, m), 3,10 (4H, m), 2,30 (4H, m), 2,10 (3H, s), 1,05 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) 4-Metil-1-piperazinsulfonamida

10 Se calentaron a reflujo durante 48 h *N*-metilpiperazina (5 ml) y sulfamida (11,26 g) en 1,4-dioxano (100 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido resultante se disolvió en una mezcla de metanol y agua y se aplicó a un tapón de sílice SCX, seguido de elución adicional con metanol acuoso. Esto fue seguido después de elución con amoníaco 1M en metanol (x4), y estas fracciones se recogieron y el disolvente se evaporó hasta sequedad dejando un sólido blanco. Éste se trituroó con Et₂O y se filtró, dejando el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 5,0 g.

15 RMN ¹H δ_(DMSO) 6,75 (2H, s), 2,90 (4H, m), 2,40 (4H, m), 2,20 (3H, s).

ii) 2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-4,6-pirimidindiol

20 A una suspensión de 2-mercapto-4,6-pirimidindiol (64,6 g) en etanol (387 ml) y H₂O (387 ml) se añadió hidróxido de sodio (18 g) en H₂O (82 ml) provocando que se formara una disolución casi completa. Después se añadió gota a gota durante 30 min. bromuro de 2-fluoro-3-cloro-bencilo (100 g) en etanol (82 ml), provocando que se formara un precipitado espeso. La agitación se continuó durante otras 4 h adicionales y después todo se enfrió hasta 0°C antes de filtrar el sólido blanco formado y después lavarlo con agua. El sólido recogido se secó a vacío a 50°C durante 48 h dejando el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 125,7 g.

MS APCI(+ve) 287 [M+H]⁺

iii) 4,6-Dicloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-pirimidina

25 El producto del subtítulo de la etapa ii) (125,67 g) se añadió lentamente a oxiclورو de fósforo (1 l) durante 10 min. con agitación. Después de que la adición estuvo terminada, se añadió en porciones, con cuidado durante 10 min., *N,N*-dimetilanilina (92 ml) provocando que se formara una disolución completa. Después ésta se agitó a 120°C durante 15 h. La mezcla de reacción enfriada se vertió después sobre hielo triturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), y el disolvente se evaporó, dejando un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía en columna (2% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 113 g.

30 RMN ¹H δ_(CDCl₃) 7,41 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,0 (2H, m + s), 4,40 (2H, s).

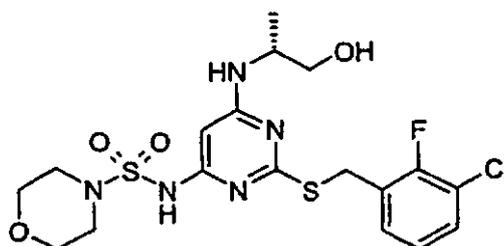
iv) *N*-[6-Cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-4-pirimidinil]-4-metil-1-piperazinsulfonamida

35 A una disolución del producto del subtítulo de la etapa i) (2,0 g) en DMF seca (20 ml) a 0°C se añadió hidruro de sodio al 60% (0,9 g) en porciones durante 5 min. Tras agitar adicionalmente a 0°C durante 30 min., se añadió el producto del subtítulo de la etapa iii) (3,6 g) en DMF (10 ml) y el conjunto se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se paralizó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 2M hasta pH 7,4. El disolvente se evaporó hasta sequedad, y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol/EtOAc y se aplicó a una columna SCX seguido de elución adicional con EtOAc. Después esto fue seguido de elución con mezclas de EtOAc/trietilamina, y estas fracciones se evaporaron hasta sequedad. El compuesto del subtítulo se obtuvo puro mediante trituración con Et₂O y filtración, dejando un sólido blanco. Rendimiento: 1,5 g.

40 MS APCI(+ve) 467 [M+H]⁺

Ejemplo 36

***N*-[2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]-4-pirimidinil]-4-morfolinsulfonamida**



El compuesto del título se preparó a partir del producto de la etapa ii) (1,0 g) y (R)-alaninol (5 ml) según el procedimiento usado en el Ejemplo 35 como un sólido blanco. Rendimiento: 0,68 g.

MS APCI(+ve) 493 [M+H]⁺

5 RMN ¹H δ (DMSO) 10,60 (1H, bs), 7,60 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,30 (1H, bs), 7,19 (1H, m), 5,90 (1H, s), 4,70 (1H, m), 4,20 (2H, s), 4,0 (1H, m), 3,80 (4H, m), 3,40 (2H, m), 3,10 (4H, m), 1,10 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente

i) 4-Morfolinsulfonamida

10 Se calentaron a reflujo durante 48 h morfolina (5 ml) y sulfamida (11 g) en 1,4-dioxano (100 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se recogió, y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (x4). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo sólido se trituró con Et₂O y se filtró para dar el compuesto del subtítulo como un sólido cristalino blanco. Rendimiento: 2,1 g.

RMN ¹H δ (DMSO) 6,82 (2H, s), 3,66 (4H, m), 2,90 (4H, m).

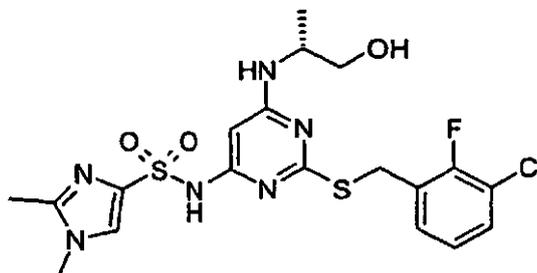
15 ii) N-[6-cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]4-pirimidinil]-4-morfolinsulfonamida

20 A una disolución del producto de la etapa i) (2,1 g) en DMF seca (20 ml) a 0°C en nitrógeno se añadió en porciones durante 5 min. hidruro de sodio al 60% (1,1 g). Tras agitar adicionalmente a 0°C durante 30 min., se añadió el producto del Ejemplo 31 etapa iii) (4 g) en DMF (10 ml) y el conjunto se dejó agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se paralizó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 2M hasta pH 7,4. El disolvente se evaporó hasta sequedad, y el residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se recogió, se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido gomoso. Rendimiento: 1,3 g.

MS APCI(+ve) 454 [M+H]⁺

Ejemplo 37

25 **N-[2-[[[3-cloro-2-fluorofenil]metil]tio]-6-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]-4-pirimidinil]-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida**



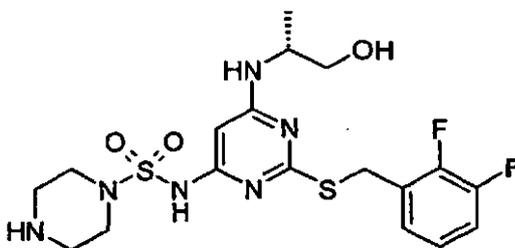
30 A una disolución del producto del Ejemplo 27 etapa iii) (1,3 g) en piridina seca (10 ml) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,48 g) en nitrógeno se añadió cloruro de 1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfonilo (1,0 g). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 5 días. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre EtOAc y ácido clorhídrico 1M. Las fases orgánicas se recogieron, se secaron (MgSO₄), y el disolvente se evaporó hasta sequedad. La goma resultante se disolvió en acetonitrilo (15 ml) y se trató con ácido clorhídrico 2M (5 ml), y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad dejando un residuo gomoso. La purificación mediante cromatografía en columna (DCM/metanol/ácido acético 190:10:1) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 1,0 g.

MS APCI(+ve) 501 [M+H]⁺

RMN ^1H δ (DMSO) 7,85 (1H, bs), 7,50 (2H, m), 7,18 (1H, m), 5,91 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,60 (3H, s), 3,30 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,10 (3H, d).

Ejemplo 38

N-2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida



5

El producto del subtítulo de la etapa i) (2,0 g) se diluyó en DCM/ácido trifluoroacético (10:1) durante 1 h antes de concentrar *a vacío* y purificar el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo/hidróxido de amonio 0,02M (90% hasta 5% de la fase acuosa)) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 6 mg.

10 MS: APCI(+ve) 475 [M+H]⁺

RMN ^1H δ (DMSO) 7,41 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,14 (1H, m), 5,87 (1H, s), 4,70 (1H, t), 4,38 (2H, s), 3,93 (1H, br. s), 3,44-3,26 (4H, m), 2,81-2,67 (5H, m), 2,42 (1H, m), 1,05 (3H, d).

Los intermedios para el compuesto anterior se prepararon según lo siguiente:

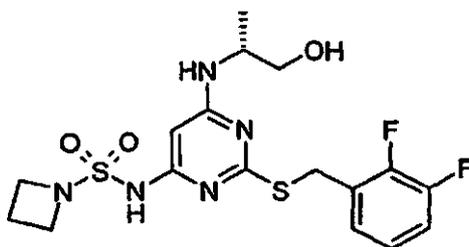
i) Piperazin-1-sulfonamida-4,6-dicloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-pirimidina

15 Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,26 g) a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 31 etapa i) (3,11 g) en DMF (10 ml) a 0°C. La reacción se retiró del baño de enfriamiento y se agitó durante 1 h antes de añadir el producto del subtítulo del Ejemplo 39 etapa ii) (5,0 g) como una disolución en DMF (5 ml). La reacción se agitó toda la noche antes de concentrarla *a vacío*. El residuo se repartió entre H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml), y los orgánicos se recuperaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (20%, 25% y después 30% de EtOAc/isohehexano) para producir el intermedio como un sólido blanco. Este material se diluyó en (R)-alaninol (12 ml) y se calentó a 80°C durante 72 h. El residuo se repartió entre H₂O (50 ml) y EtOAc (50 ml), y los orgánicos se recuperaron, se secaron (MgSO₄), y se concentraron *a vacío* para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 2,0 g.

25 RMN ^1H δ (DMSO) 7,15-6,93 (3H, m), 6,20 (1H, s), 5,00 (1H, d), 4,29 (2H, s), 3,71 (1H, dd), 3,57 (1H, dd), 3,42 (4H, t), 3,20 (4H, t), 1,46 (9H, s), 1,21 (3H, d).

Ejemplo 39

N-2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida



30 Una disolución del producto del subtítulo de la etapa iii) (0,5 g) en (R)-alaninol (1,2 ml) se calentó a 80°C durante 18 h antes de repartirla entre EtOAc y H₂O. Los orgánicos se recuperaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOH/EtOAc/iso-hexano 1:90:109) antes de tratar el material bruto con ácido trifluoroacético (2 ml) y agitar durante 12 min. después de paralizar la reacción mediante la adición de disolución 1M de hidróxido de sodio a pH >10. Después se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio a pH 4, y los orgánicos se recuperaron mediante extracción con EtOAc (3 x 20 ml). Los orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío*. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (95% hasta 20% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 90 mg.

35

MS APCI(+ve) 446 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,24 - 7,21 (1H, m), 7,08 - 6,97 (2H, m), 6,01 (1H, s), 5,06 - 4,95 (1H, m), 4,35 (2H, s), 4,20 - 4,05 (1H, m), 3,98 (4H, t), 3,74 - 3,70 (1H, m), 3,60 - 3,56 (1H, m), 2,23 (2H, quin.), 1,22 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

5 **i) 2-[(2,3-Difluorobencil)tio]pirimidin-4,6-diol**

Una disolución de hidróxido de potasio (5,67 g) se añadió gota a gota a una suspensión de 2-mercaptopirimidin-4,6-diol (14,56 g) en DMF (78 ml) y H₂O (39 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min. Después se añadió gota a gota una disolución de bromuro de 2,3-difluorobencilo (20,86 g) en THF (16 ml), y la mezcla se agitó durante 18 h. Después la reacción se enfrió hasta 0°C, y el precipitado se filtró y se lavó con H₂O (4 x 100 ml) antes de secar a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido cremoso. Rendimiento: 22,4 g.

RMN ¹H δ (DMSO) 7,74 (1H, s), 7,39 - 7,32 (2H, m), 7,21 - 7,15 (1H, m), 4,48 (2H, s).

10 **ii) 4,6-Dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina**

Se añadió *N,N*-dimetilanilina (10,3 ml) a una suspensión del producto del subtítulo de la etapa i) (10,0 g) en oxiclورو de fósforo (55 ml), y la disolución se calentó a reflujo durante 10 h. La reacción se dejó enfriar y el oxiclورو de fósforo en exceso se eliminó a vacío antes de repartir entre Et₂O (110 ml) y H₂O (275 ml) y agitar durante 1 h. Las capas se separaron, y los orgánicos se concentraron a vacío para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (4% de EtOAc/iso-hexano) para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 9,10 g.

RMN ¹H δ (DMSO) 7,74 (1H, s), 7,39-7,32 (2H, m), 7,21-7,15 (1H, m), 4,48 (2H, s).

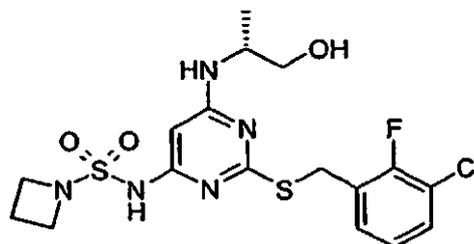
20 **iii) *N*-(6-Cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)-*N*-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]azetidín-1-sulfonamida**

A una disolución del producto del Ejemplo 40 etapa i) (0,33 g) en DMF seca (4 ml) a 0°C en nitrógeno se añadió hidruro de sodio al 60% (0,20 g). La reacción se dejó calentar fuera del baño de enfriamiento durante 15 min. antes de volverla a enfriar hasta 0°C y de la adición del producto de la etapa ii) (0,75 g) en DMF (2 ml), y el conjunto se dejó agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se paralizó con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,86 ml) y se dejó agitar durante 18 h antes de eliminar los volátiles a vacío y repartir el residuo entre EtOAc (100 ml) y H₂O (200 ml). El producto acuoso se lavó adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml), y los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOH/EtOAc/iso-hexano 1:22:177) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 0,65 g.

30 RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,34 - 7,30 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,13 - 7,02 (2H, m), 5,42 (2H, s), 4,45 (2H, s), 4,06 (4H, t), 3,65 (2H, t), 2,27 (2h, quin.), 0,93 (2H, t), 0,00 (9H, s).

Ejemplo 40

***N*-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)azetidín-1-sulfonamida**



35 Una disolución del producto del subtítulo de la etapa vi) (0,5 g) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó durante 15 min. antes de añadir una disolución 2M de hidróxido de sodio hasta pH >10. El producto acuoso se extrajo entonces con Et₂O (20 ml) antes de acidificar el producto acuoso hasta pH 4 con ácido clorhídrico 2M y extraer con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 10 mg.

40

MS APCI(+ve) 462 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,59 (1H, t), 7,46 (1H, t), 7,15 (1H, t), 5,90 (1H, s), 4,69 (1H, t), 4,37 (2H, s), 3,95 (1H, br.s), 3,81 (4H, m), 3,44 - 3,21 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,05 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) Azetidin-1-sulfonamida

5 Se añadió azetidina (4,23 g) a una disolución de sulfamida (7,48 g) en 1,4-dioxano (120 ml) y se calentó a reflujo durante 24 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se suspendió en CHCl_3 a reflujo (500 ml) durante 10 min. antes de decantarlo. El residuo se suspendió de nuevo en CHCl_3 caliente (500 ml) durante 10 min. antes de decantarlo. Los filtrados se combinaron y se concentraron a vacío para proporcionar el producto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 4,1 g.

RMN ^1H δ (DMSO) 6,91 (2H, s), 3,74 (4H, t), 2,15 (2H, quin.).

ii) N-[2-(Benciltio)-6-cloropirimidin-4-il]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-azetidin-1-sulfonamida

10 El compuesto del subtítulo se preparó como un aceite amarillo mediante el método del Ejemplo 32 etapa i) haciendo reaccionar el producto del subtítulo de la etapa i) (4,6 g) con el producto del subtítulo del Ejemplo 19 etapa ii) (12,9). Rendimiento: 12,9 g.

MS APCI(+ve) 537 [M+H]⁺

15 **iii) N-(2-(Benciltio)-6-[[1R]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]azetidin-1-sulfonamida**

El compuesto del subtítulo se preparó como un aceite amarillo mediante el método del Ejemplo 32 etapa ii) haciendo reaccionar el producto del subtítulo de la etapa ii) (12,2 g) con (R)-alaninol (18 ml). Rendimiento: 11,3 g.

MS APCI(+ve) 540 [M+H]⁺

20 **iv) N-(2-(Bencilsulfonil)-6-[[1R]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]azetidin-1-sulfonamida**

25 Se añadió como una única porción ácido *m*-cloroperbenzoico a una disolución del producto del subtítulo de la etapa iii) (11,3 g) en DCM (500 ml), y se agitó durante 1 h. Se añadió disolución saturada de tiosulfato de sodio (100 ml) y se agitó vigorosamente hasta que no se detectó peróxido. Los orgánicos se separaron y se extrajeron con disolución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y con salmuera (50 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron para producir el compuesto del subtítulo como un sólido bruto. Rendimiento: 10,9 g.

MS APCI(+ve) 572 [M+H]⁺

v) 4-((Azetidin-1-ilsulfonil)[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)amino)-6-[[1R]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-2-tiolato de sodio

30 Se añadió hidrosulfuro de sodio hidratado (1,18 g) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa iv) (8,0 g) en DMSO (67 ml), y la disolución verde se agitó durante 2 h. Se añadió una alícuota adicional de hidrosulfuro de sodio hidratado (0,79 g) y se agitó durante 1 h. Esta adición de la alícuota se repitió dos veces más antes de calentar la disolución a 50°C durante 30 min. La disolución de la reacción resultante se usó directamente en la etapa siguiente. El compuesto del subtítulo también se mantuvo como una disolución madre para la reacción adicional con haluros de alquilo, descrita en los Ejemplos 41-42.

35 MS APCI(+ve) 450 [M+H]⁺

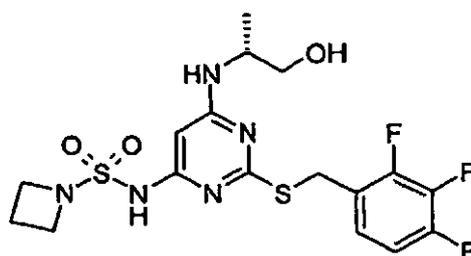
vi) N-(2-[[3-Cloro-2-fluorobencil]tio]-6-[[1R]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)-N-[[2-(triethylsilil)etoxi]metil]azetidin-1-sulfonamida

40 Se añadió bromuro de 3-cloro-2-fluorobencilo (3,13 g) a una alícuota de la disolución de la reacción de la etapa v) (18 ml) que contiene el producto del subtítulo de la etapa v), y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y H_2O (20 ml), y los orgánicos se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (20%, después 40% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite que se usó directamente en la etapa subsiguiente.

MS: APCI (+ve) 445 [M+H]⁺

Ejemplo 41

45 **N-[6-[[1R]-2-Hidroxi-1-metiletil]amino]-2-[[2,3,4-trifluorobencil]tio]-pirimidin-4-il]azetidin-1-sulfonamida**



Una disolución del producto del subtítulo de la etapa i) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó durante 15 min. antes de añadir disolución 2M de hidróxido de sodio hasta pH >10. Después el producto acuoso se extrajo con Et₂O (20 ml) seguido de EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 51 mg.

MS APCI(+ve) 464 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 10,50 (1H, br. s), 7,47 (1H, m), 7,25 (2H, m), 5,94 (1H, m), 4,70 (1H, br. s), 4,36 (2H, s), 4,04 (1H, br. s), 3,86 (4H, m), 3,40 - 3,25 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,05 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

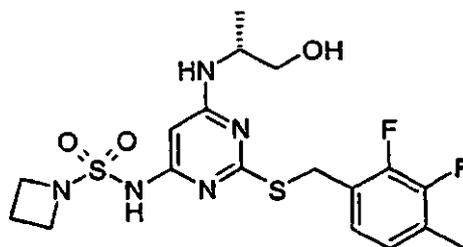
i) N-(6-((1R)-2-Hidroxi-1-metiletil)amino)-2-((2,3,4-trifluorobencil)tio)-pirimidin-4-il)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]azetidín-1-sulfonamida

Se añadió bromuro de 2,3,4-trifluorobencilo (3,15 g) a una alícuota de la disolución de la reacción de la etapa v) (18 ml) que contiene el producto del subtítulo de la etapa v), y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml), y los orgánicos se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (20%, después 40% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite que se usó directamente en la etapa subsiguiente.

MS APCI(+ve) 594 [M+H]⁺

Ejemplo 42

N-(2-((2,3-Difluoro-4-metilbencil)tio)-6-((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)-pirimidin-4-il)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]azetidín-1-sulfonamida



Una disolución del producto del subtítulo de la etapa i) en ácido trifluoroacético (5 ml) se agitó durante 15 min. antes de añadir disolución 2M de hidróxido de sodio hasta pH >10. Después el producto acuoso se extrajo con Et₂O (20 ml) seguido de EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 42 mg.

MS APCI(+ve) 460 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,29 (1H, t), 7,02 (1H, t), 5,93 (1H, s), 4,70 (1H, t), 4,34 (2H, s), 4,05 (1H, br. s), 3,85 (4H, m), 3,41 (1H, m), 3,28 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,10 (2H, quin.), 1,06 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) N-(2-((2,3-Difluoro-4-metilbencil)tio)-6-((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)-pirimidin-4-il)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]azetidín-1-sulfonamida

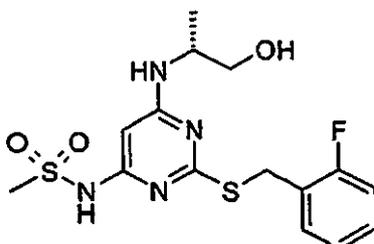
Se añadió bromuro de 2,3-difluoro-4-metilbencilo (3,10 g) a una alícuota de la disolución de la reacción de la etapa v) (18 ml) que contiene el producto del subtítulo de la etapa v), y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml), y los orgánicos se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía en columna (20%, después 40% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite que se usó directamente en la etapa subsiguiente.

MS APCI(+ve) 590 [M+H]⁺

Ejemplo 43

5 **N-(2-[(2-Fluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)metanosulfonamida**



10 El producto del título se preparó a partir de una disolución del producto de la etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 2-fluorobencilo (0,5 g) a temperatura ambiente. Después de 30 min., la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y salmuera saturada (20 ml). La capa orgánica se recogió, y el disolvente se evaporó hasta sequedad. El residuo se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice (EtOAc/iso-hexano 1:1) para dar el producto intermedio como una goma. Ésta se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con ácido clorhídrico 1M con agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Los volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa dirigida por masas para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 5 mg.

15 MS APCI(+ve) 387 [M+H]⁺

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) **N-[2-(benciltio)-6-cloropirimidin-4-il]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-metanosulfonamida**

20 A una disolución de metanosulfonamida (4,63 g) en DMF seca (60 ml) a 0°C en nitrógeno se añadió en porciones durante 5 min. hidruro de sodio al 60% (3,9 g). Después de terminar la adición, el baño de hielo se retiró durante 15 min. y después se volvió a poner. Una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 19 etapa ii) en DMF (30 ml) se añadió gota a gota durante 5 min. Después de terminar la adición, el baño de hielo se retiró, y el conjunto se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El baño de hielo se volvió a poner antes de añadir cloruro de trimetilsililetoximetilo (8,6 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se recogió, se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó *a vacío* para dejar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo pálido. Rendimiento: 21,2 g.

MS APCI(+ve) 460 [M+H]⁺

ii) **N-(2-(Benciltio)-6-[[1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] metanosulfonamida**

30 A una disolución del producto de la etapa i) (21,2 g) en NMP (40 ml) se añadió (*R*)-alaninol (10 g), y el conjunto se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió después entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se recogió, se secó (MgSO₄), y el disolvente se eliminó para dejar un aceite amarillo pálido. Éste se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (iso-hexano/EtOAc 60:40) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 13,9 g.

35 MS APCI(+ve) 499 [M+H]⁺

iii) **N-(2-(Bencilsulfonil)-6-[[1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] metanosulfonamida**

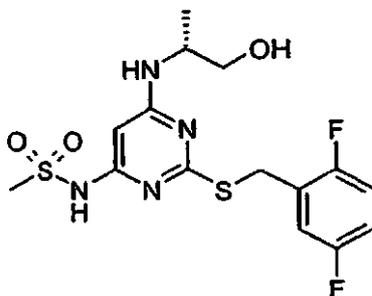
40 A una disolución del producto de la etapa ii) (6,8 g) en DCM (300 ml) se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (8 g) a temperatura ambiente con agitación. Después de 6 h, se añadió una disolución concentrada de tiosulfato de sodio (50 ml), y la fase orgánica se recogió. La fase orgánica se lavó después con disolución saturada de bicarbonato de sodio (x2) seguido de salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄), y el disolvente se evaporó para dejar el compuesto del subtítulo como una espuma incolora. Rendimiento: 7,0 g.

MS APCI(+ve) 531 [M+H]⁺, MS APCI(-ve) 529 [M-H]⁺

iv) 4-[[*(1R)*-2-Hidroxi-1-metiletil]amino]-6-((metilsulfonil)[2-(trimetilsilil)etoxi]metil)amino}pirimidin-2-tiolato de sodio

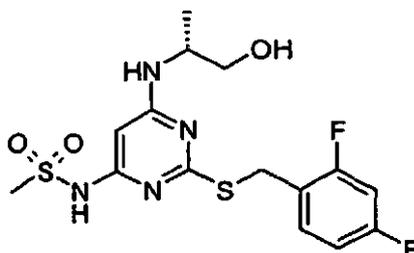
5 A una disolución del producto de la etapa iii) (3,97 g) en DMSO (30 ml) se añadió hidrosulfuro de sodio hidratado (0,84 g). La agitación se continuó durante otras 2 h adicionales, y se añadieron alícuotas adicionales de 0,42 g de hidrosulfuro de sodio hasta la desaparición completa del material de partida como se evaluó mediante HPLC-MS de fase inversa. El compuesto del subtítulo se mantuvo también como una disolución madre para la reacción adicional con haluros de alquilo descrita en los Ejemplos 43-53 y 137.

MS APCI(-ve) 407 [M-H]⁺

Ejemplo 44**10 N-(2-[(2,5-Difluorobencil)tio]-6-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)metanosulfonamida**

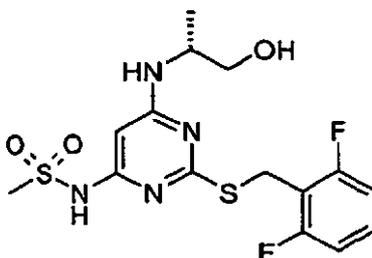
El compuesto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 2,5-difluorobencilo (0,5 g), usando el método descrito para el Ejemplo 43, para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 5 mg.

15 MS APCI(+ve) 405 [M+H]⁺, MS APCI(-ve) 403 [M-H]⁺

Ejemplo 45**N-(2-[(2,4-Difluorobencil)tio]-6-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)metanosulfonamida**

20 El compuesto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 2,4-difluorobencilo (0,5 g), usando el método descrito para el Ejemplo 43, para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 12 mg.

MS APCI(+ve) 405 [M+H]⁺, MS APCI(-ve) 403 [M-H]⁺

Ejemplo 46**N-(2-[(2,6-Difluorobencil)tio]-6-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)metanosulfonamida**

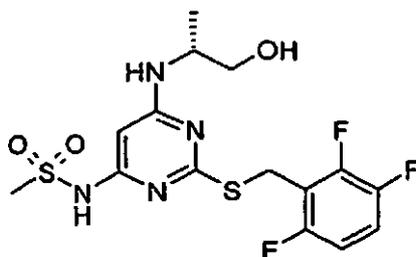
25

El compuesto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 2,6-difluorobencilo (0,5 g), usando el método descrito para el Ejemplo 43, para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 10 mg.

MS APCI(+ve) 405 [M+H]⁺, MS APCI(-ve) 403 [M-H]⁺

5 **Ejemplo 47**

N-(2-[(2,3,6-Trifluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)metanosulfonamida



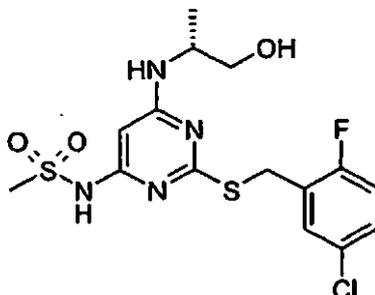
10

El compuesto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 2,3,6-trifluorobencilo (0,5 g), usando el método descrito para el Ejemplo 43 para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 14 mg.

MS APCI(+ve) 423 [M+H]⁺, MS APCI(-ve) 421 [M-H]⁺

Ejemplo 48

N-(2-[(5-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)metanosulfonamida



15

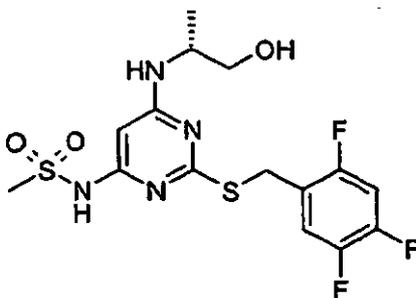
El compuesto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 5-cloro-2-fluorobencilo (0,5 g), usando el método descrito para el Ejemplo 43, para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 8 mg.

MS APCI(+ve) 421 [M+H]⁺, MS APCI(-ve) 419 [M-H]⁺

Ejemplo 49

20

N-{6-[(1*R*)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino}-2-[(2,4,5-trifluorobencil)tio]-pirimidin-4-il)metanosulfonamida

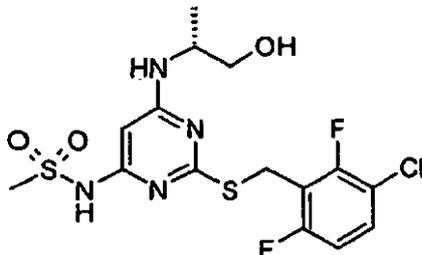


El compuesto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 2,4,5-trifluorobencilo (0,5 g), usando el método descrito para el Ejemplo 43, para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 7 mg.

MS APCI(+ve) 423 [M+H]⁺, MS APCI(-ve) 421 [M-H]⁺

Ejemplo 50

N-(2-[(3-Cloro-2,6-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)metanosulfonamida

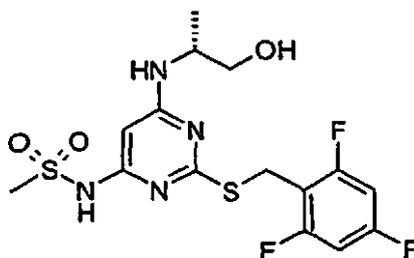


- 5 El compuesto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 3-cloro-2,6-difluorobencilo (0,5 g), usando el método descrito para el Ejemplo 43, para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 27 mg.

MS APCI(+ve) 439 [M+H]⁺

Ejemplo 51

- 10 **N-(6-[(1R)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[(2,4,6-trifluorobencil)tio]-pirimidin-4-il)metanosulfonamida**

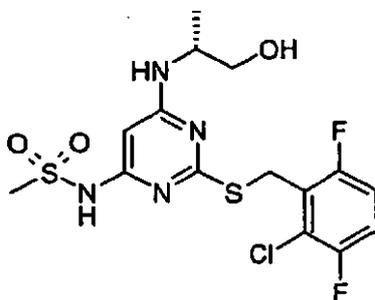


El compuesto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 2,4,6-trifluorobencilo (0,5 g), usando el método descrito para el Ejemplo 43, para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 42 mg.

- 15 MS APCI(+ve) 423 [M+H]⁺

Ejemplo 52

N-(2-[(2-Cloro-3,6-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)metanosulfonamida

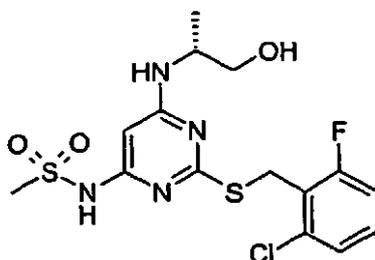


- 20 El compuesto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 2-cloro-3,6-difluorobencilo (0,5 g), usando el método descrito para el Ejemplo 43, para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 40 mg.

MS APCI(+ve) 439 [M+H]⁺

Ejemplo 53

N-(2-[(2-Cloro-6-fluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)metanosulfonamida



El compuesto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 2-cloro-6-fluorobencilo (0,5 g), usando el método descrito para el Ejemplo 43, para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 32 mg.

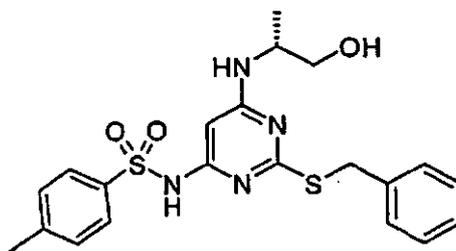
5 MS APCI(+ve) 421 [M+H]⁺

Procedimiento General para la Síntesis de los Ejemplos 54 a 99.

Al cloruro de sulfonilo requerido (0,15 mM) se añadió una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,05 mM) en piridina (0,4 ml) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,05 mM) en piridina (0,2 ml) antes de que la mezcla de reacción se agitara a temperatura ambiente durante tres días. Se añadió ácido clorhídrico 3M (0,2 ml), y la agitación se mantuvo durante 18 h antes de que los disolventes se eliminaran a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO/H₂O (400 μl; 3:1), se filtró a través de un filtro PORVAIR, y el producto se purificó mediante HPLC de fase inversa dirigida por masas para proporcionar los productos del título de los Ejemplos 54 a 99.

Ejemplo 54

N-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-4-metilbencenosulfonamida



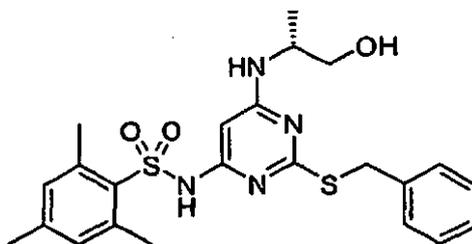
15

Rendimiento: 7 mg.

MS: APCI (+ve) 369 [M+H]⁺

Ejemplo 55

N-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-2,4,6-trimetilbencenosulfonamida



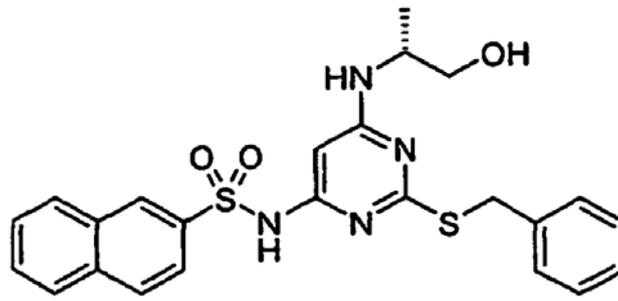
20

Rendimiento: 11 mg.

MS: APCI (+ve) 473 [M+H]⁺

Ejemplo 56

N-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}naftaleno-2-sulfonamida

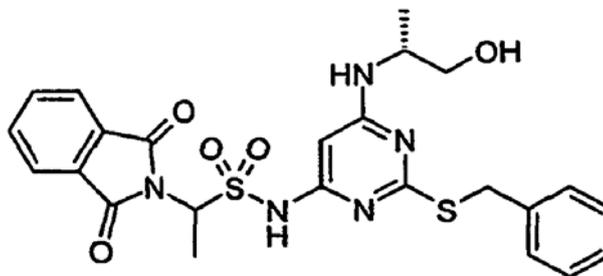


Rendimiento: 14 mg.

MS: APCI (+ve) 481 [M+H]⁺

Ejemplo 57

- 5 **N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-1-(R,S)-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etananosulfonamida**

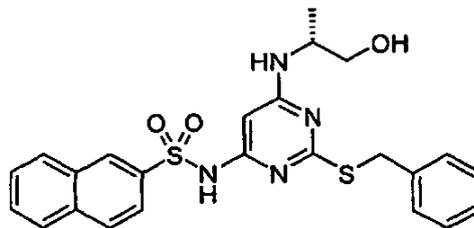


Rendimiento: 4 mg.

MS: APCI (+ve) 528 [M+H]⁺

10 **Ejemplo 58**

- N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)4-bromobenzenosulfonamida**

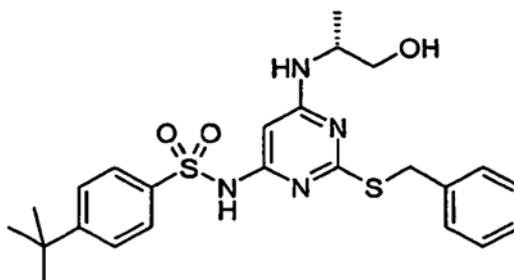


Rendimiento: 7 mg.

MS: APCI (+ve) 509/511 [M+H]⁺

15 **Ejemplo 59**

- N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-4-terc-butilbenzenosulfonamida**

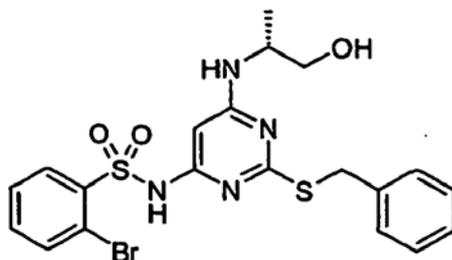


Rendimiento: 14 mg.

MS: APCI (+ve) 487 [M+H]⁺

Ejemplo 60

N-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il}-2-bromobencenosulfonamida

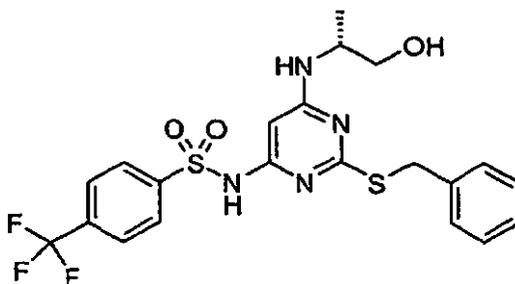


5

MS: APCI (+ve) 509/511 [M+H]⁺

Ejemplo 61

N-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il}-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida



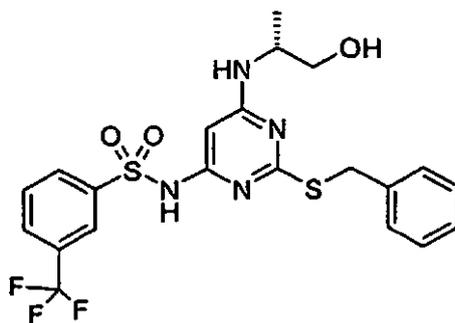
10

Rendimiento: 14 mg.

MS: APCI (+ve) 499 [M+H]⁺

Ejemplo 62

N-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il}-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



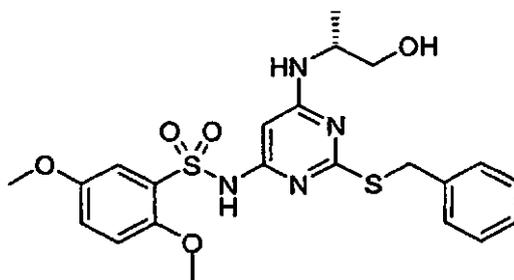
15

Rendimiento: 9 mg.

MS: APCI (+ve) 499 [M+H]⁺

Ejemplo 63

N-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il}-2,5-dimetoxibencenosulfonamida

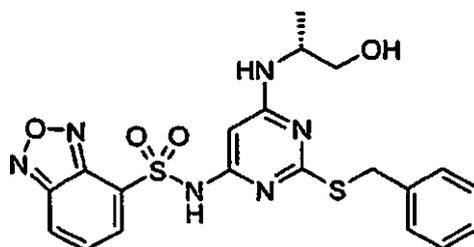


Rendimiento: 13 mg.

MS: APCI (+ve) 491 [M+H]⁺

Ejemplo 64

5 **N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-2,1,3-benzoxadiazol-4-sulfonamida**

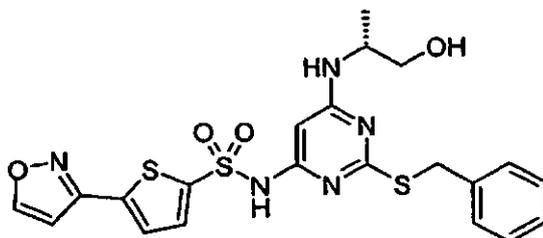


Rendimiento: 4 mg.

MS: APCI (+ve) 473 [M+H]⁺

Ejemplo 65

10 **N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-5-isoxazol-3-iltiofeno-2-sulfonamida**

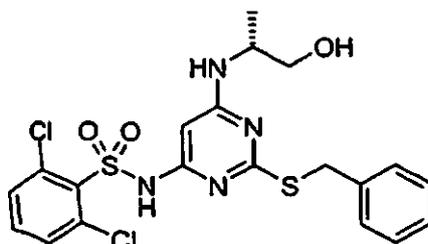


Rendimiento: 8 mg.

MS: APCI (+ve) 504 [M+H]⁺

Ejemplo 66

15 **N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-2,6-diclorobencenosulfonamida**

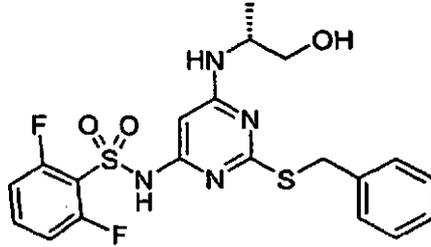


Rendimiento: 10 mg.

MS: APCI (+ve) 499/501/503 [M+H]⁺

Ejemplo 67

***N*-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-2,6-difluorobencenosulfonamida**

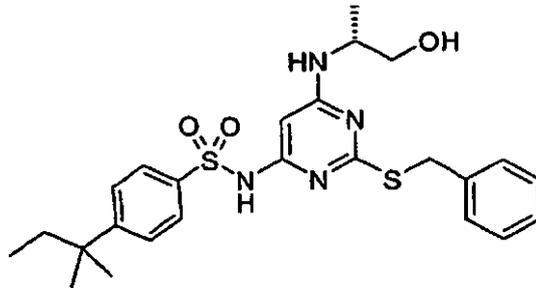


Rendimiento: 7 mg.

5 MS: APCI (+ve) 467 [M+H]⁺

Ejemplo 68

***N*-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-4-(1,1-dimetilpropil)bencenosulfonamida**

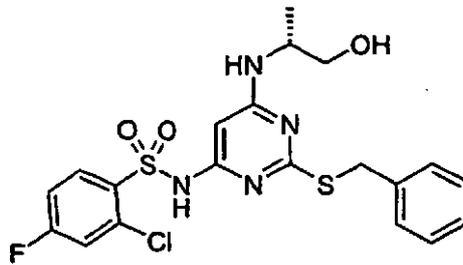


Rendimiento: 13 mg.

10 MS: APCI (+ve) 501 [M+H]⁺

Ejemplo 69

***N*-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-2-cloro-4-fluorobencenosulfonamida**

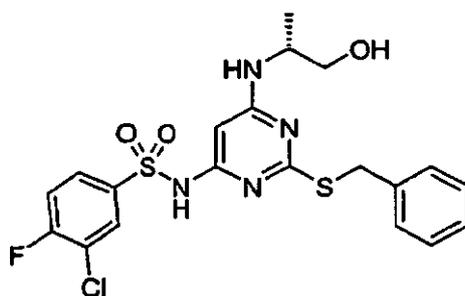


Rendimiento: 9 mg.

15 MS: APCI (+ve) 483/485 [M+H]⁺

Ejemplo 70

***N*-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida**

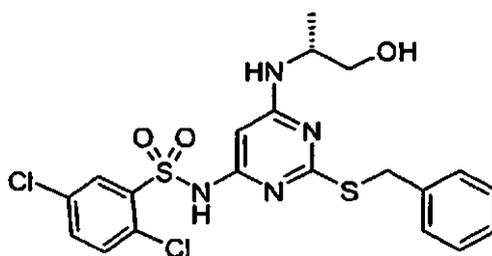


Rendimiento: 15 mg.

MS: APCI (+ve) 483/485 [M+H]⁺

Ejemplo 71

- 5 **N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-2,5-diclorobencenosulfonamida**

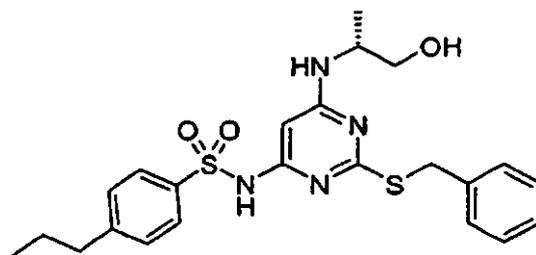


Rendimiento: 11 mg.

MS: APCI (+ve) 499/501/503 [M+H]⁺

Ejemplo 72

- 10 **N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-4-propilbencenosulfonamida**

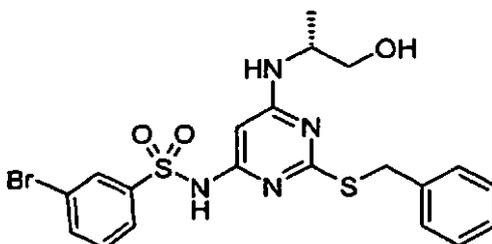


Rendimiento: 14 mg.

MS: APCI (+ve) 473 [M+H]⁺

Ejemplo 73

- 15 **N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-3-bromobencenosulfonamida**

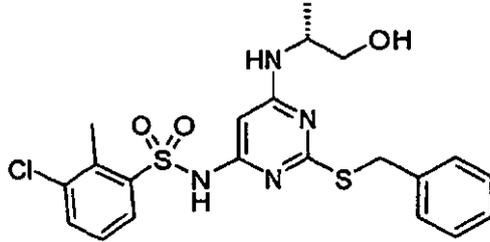


Rendimiento: 17 mg.

MS: APCI (+ve) 509/511 [M+H]⁺

Ejemplo 74

N-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il}-3-cloro-2-metilbencenosulfonamida



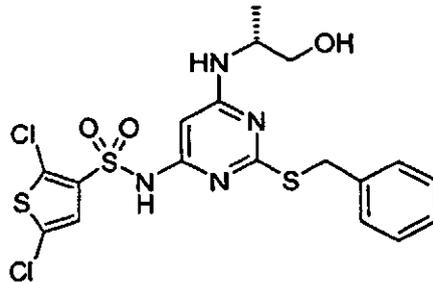
5

Rendimiento: 13 mg.

MS: APCI (+ve) 479/481 [M+H]⁺

Ejemplo 75

N-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il}-2,5-diclorotiofeno-3-sulfonamida



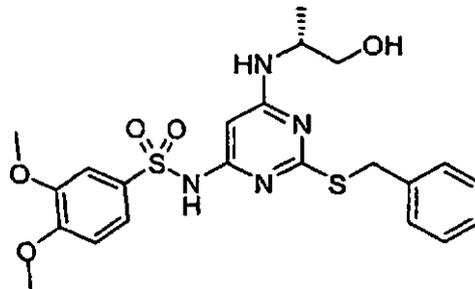
10

Rendimiento: 6 mg.

MS: APCI (+ve) 505/507/509 [M+H]⁺

Ejemplo 76

N-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il}-3,4-dimetoxibencenosulfonamida



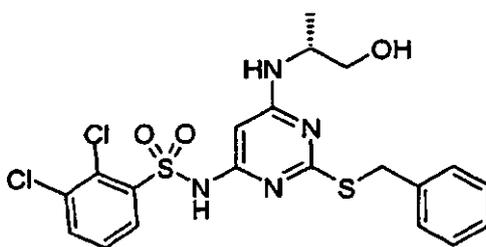
15

Rendimiento: 11 mg.

MS: APCI (+ve) 491 [M+H]⁺

Ejemplo 77

N-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il}-2,3-diclorobencenosulfonamida

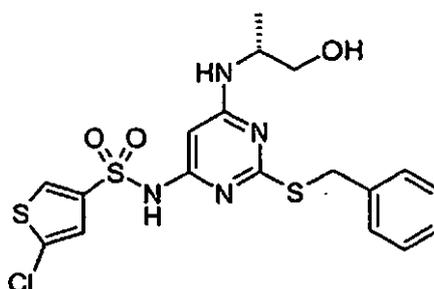


Rendimiento: 11 mg.

MS: APCI (+ve) 499/501/503 [M+H]⁺

Ejemplo 78

- 5 **N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-5-clorotiofeno-2-sulfonamida**

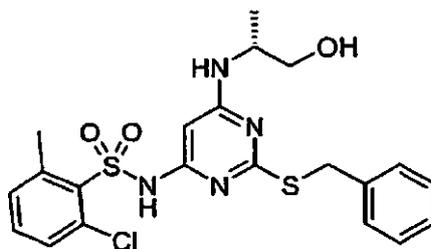


Rendimiento: 8 mg.

MS: APCI (+ve) 471/473 [M+H]⁺

Ejemplo 79

- 10 **N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-2-cloro-6-metilbencenosulfonamida**

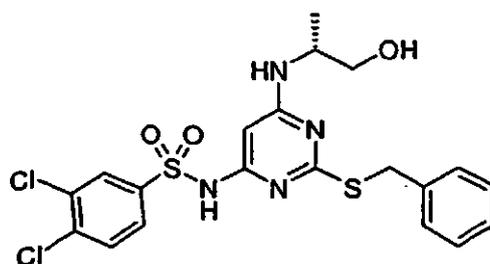


Rendimiento: 7 mg.

MS: APCI (+ve) 479/481 [M+H]⁺

Ejemplo 80

- 15 **N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-3,4-diclorobencenosulfonamida**

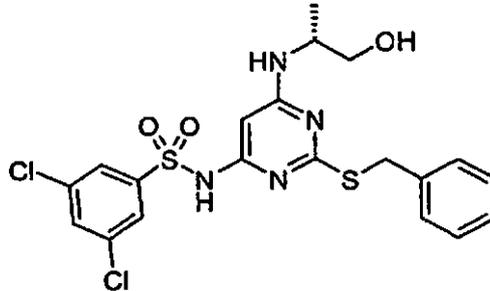


Rendimiento: 13 mg.

MS: APCI (+ve) 499/501/503 [M+H]⁺

Ejemplo 81

N-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-3,5-diclorobencenosulfonamida

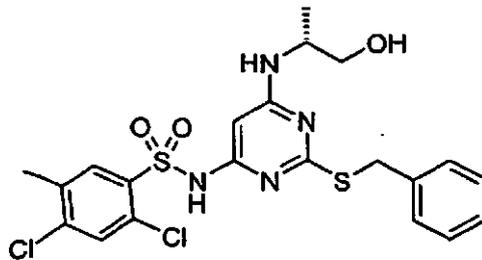


5 Rendimiento: 14 mg.

MS: APCI (+ve) 499/501/503 [M+H]⁺

Ejemplo 82

N-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-2,4-dicloro-5-metilbencenosulfonamida

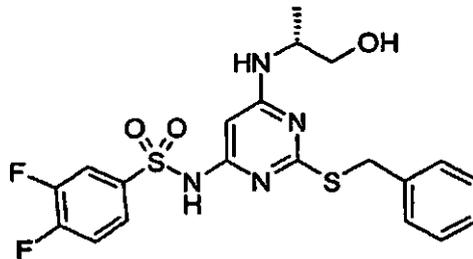


10 Rendimiento: 12 mg.

MS: APCI (+ve) 513/515/517 [M+H]⁺

Ejemplo 83

N-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-3,4-difluorobencenosulfonamida

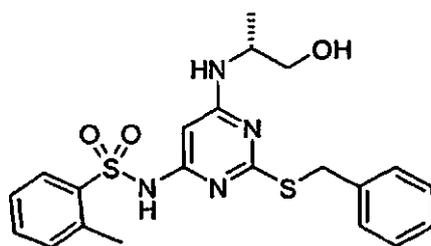


15 Rendimiento: 15 mg.

MS: APCI (+ve) 467 [M+H]⁺

Ejemplo 84

N-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-2-metilbencenosulfonamida

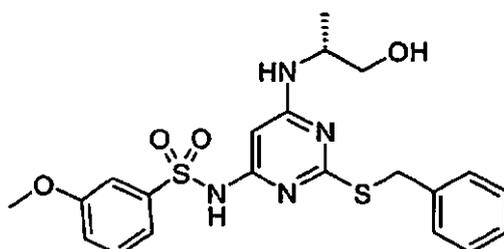


Rendimiento: 14 mg.

MS: APCI (+ve) 445 [M+H]⁺

Ejemplo 85

- 5 ***N***-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil)amino]pirimidin-4-il}-3-metoxibencenosulfonamida

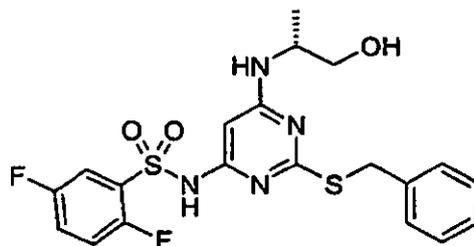


Rendimiento: 16 mg.

MS: APCI (+ve) 461 [M+H]⁺

Ejemplo 86

- 10 ***N***-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil)amino]pirimidin-4-il}-2,5-difluorobencenosulfonamida

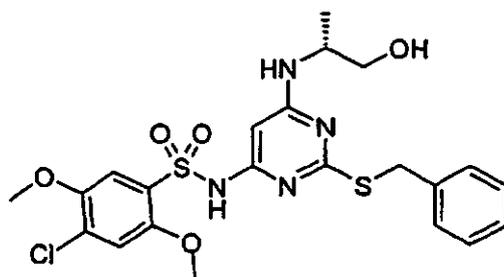


Rendimiento: 12 mg.

MS: APCI (+ve) 467 [M+H]⁺

Ejemplo 87

- 15 ***N***-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil)amino]pirimidin-4-il}-4-cloro-2,5-dimetoxibencenosulfonamida

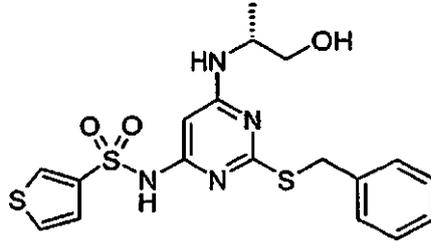


Rendimiento: 9 mg.

MS: APCI (+ve) 525/527 [M+H]⁺

Ejemplo 88

N-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil)amino]pirimidin-4-il}tiofeno-3-sulfonamida

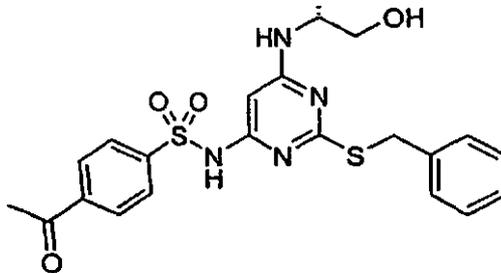


Rendimiento: 18 mg.

5 MS: APCI (+ve) 437 [M+H]⁺

Ejemplo 89

4-Acetil-*N*-{2-(benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil)amino]pirimidin-4-il}bencenosulfonamida

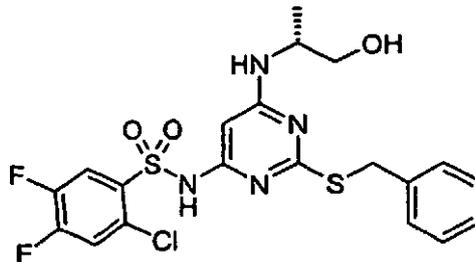


Rendimiento: 6 mg.

10 MS: APCI (+ve) 473 [M+H]⁺

Ejemplo 90

N-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil)amino]pirimidin-4-il}-2-cloro-4,5-difluorobencenosulfonamida

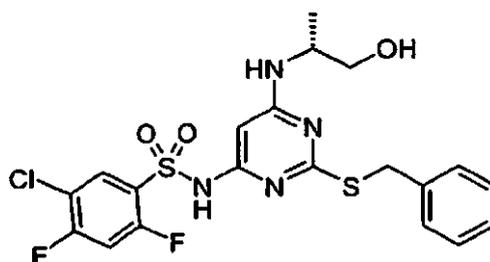


Rendimiento: 5 mg.

15 MS: APCI (+ve) 501/503 [M+H]⁺

Ejemplo 91

N-{2-(Benciltio)-6-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil)amino]pirimidin-4-il}-5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonamida

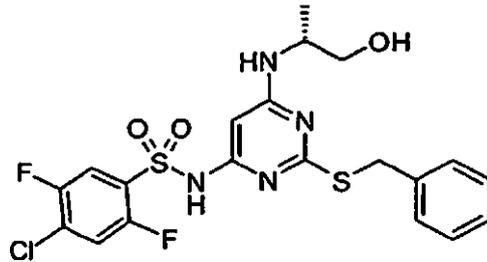


Rendimiento: 4 mg.

MS: APCI (+ve) 501/503 [M+H]⁺

Ejemplo 92

N-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-4-cloro-2,5-difluorobencenosulfonamida



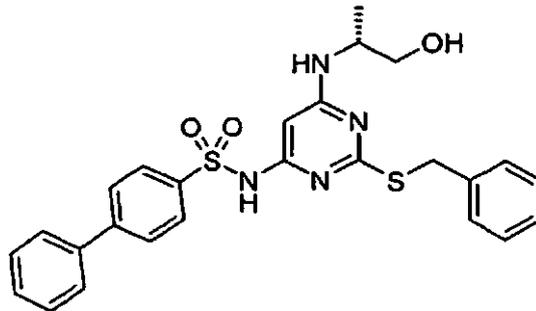
5

Rendimiento: 9 mg.

MS: APCI (+ve) 501/503 [M+H]⁺

Ejemplo 93

N-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}bifenil-4-sulfonamida



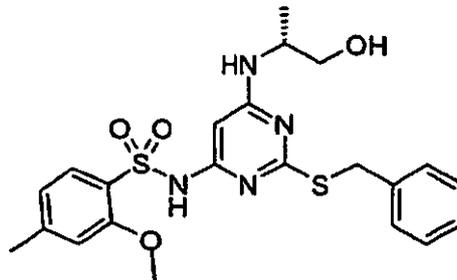
10

Rendimiento: 14 mg.

MS: APCI (+ve) 507 [M+H]⁺

Ejemplo 94

N-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-2-metoxi-4-metilbencenosulfonamida



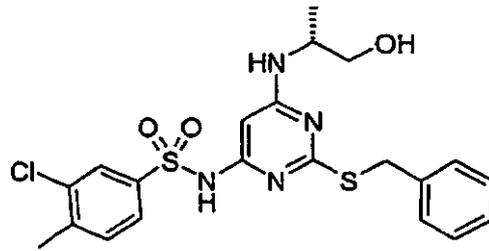
15

Rendimiento: 10 mg.

MS: APCI (+ve) 475 [M+H]⁺

Ejemplo 95

N-{2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il}-3-cloro-4-metilbencenosulfonamida

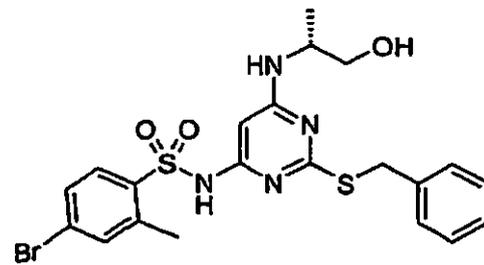


Rendimiento: 14 mg.

MS: APCI (+ve) 479/481 [M+H]⁺

Ejemplo 96

- 5 **N-[2-(Benciltio)-6-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il]-4-bromo-2-metilbencenosulfonamida**

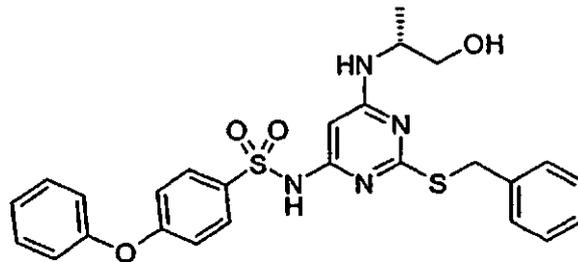


Rendimiento: 5 mg.

MS: APCI (+ve) 523/525 [M+H]⁺

Ejemplo 97

- 10 **N-[2-(Benciltio)-6-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il]-4-fenoxibencenosulfonamida**

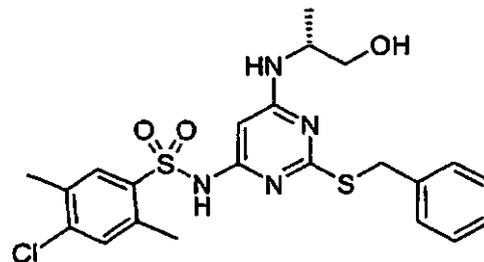


Rendimiento: 7 mg.

MS: APCI (+ve) 523 [M+H]⁺

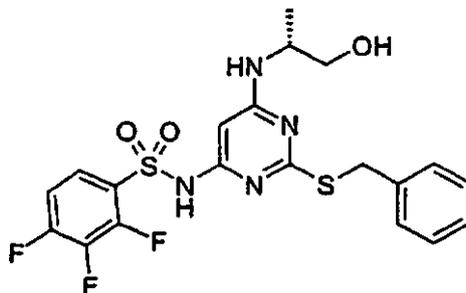
Ejemplo 98

- 15 **N-[2-(Benciltio)-6-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il]-4-cloro-2,5-dimetilbencenosulfonamida**



Rendimiento: 14 mg.

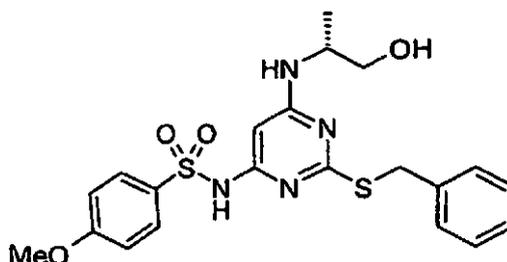
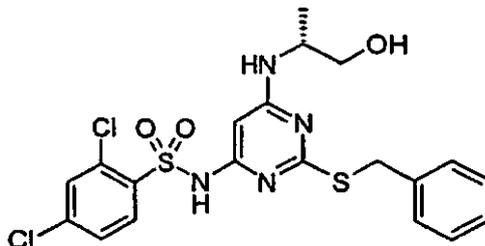
MS: APCI (+ve) 493/495 [M+H]⁺

Ejemplo 99***N*-(2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-2,3,4-trifluorobencenosulfonamida**

Rendimiento: 5 mg.

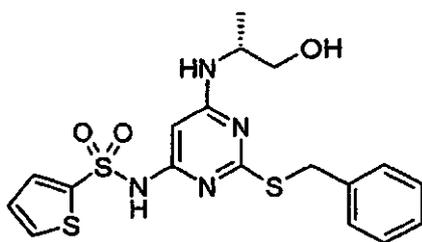
5 MS: APCI (+ve) 485 [M+H]⁺**Procedimiento General para la Síntesis de los Ejemplos 100 a 105.**

Al cloruro de sulfonilo requerido (0,15 mM) se añadió una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,05 mM) en piridina (0,4 ml) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (0,05 mM) en piridina (0,2 ml) antes de que la mezcla de reacción se agitara a la temperatura ambiente durante tres días. Se añadió ácido clorhídrico 3M (0,2 ml), y la agitación se mantuvo durante 18 h antes de que el disolvente se eliminara a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO/H₂O (400 μl; 3:1) y se filtró a través de un filtro PORVAIR antes de que el producto se purificara mediante HPLC de fase inversa dirigida por masas para proporcionar los productos del título de los Ejemplos 100 a 105 como muestras de disolución.

Ejemplo 10015 ***N*-(2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-4-metoxibencenosulfonamida**MS: APCI (+ve) 461 [M+H]⁺**Ejemplo 101*****N*-(2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-2,4-diclorobencenosulfonamida**

20

MS: APCI (+ve) 499 [M+H]⁺**Ejemplo 102*****N*-(2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)tiofeno-2-sulfonamida**

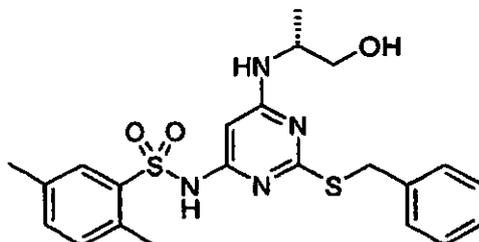


MS: APCI (+ve) 437 [M+H]⁺

Ejemplo 103

***N*-(2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-2,5-dimetilbencenosulfonamida**

5

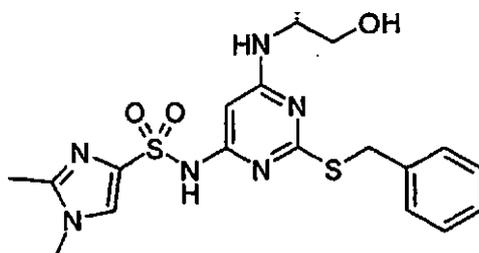


MS: APCI (+ve) 459 [M+H]⁺

Ejemplo 104

***N*-(2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida**

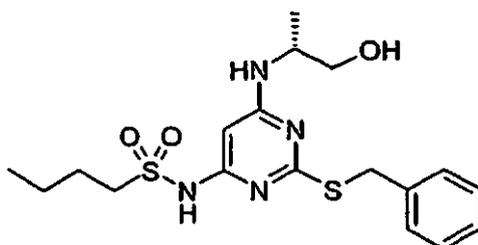
10



MS: APCI (+ve) 449 [M+H]⁺

Ejemplo 105

***N*-(2-(Benciltio)-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)butano-1-sulfonamida**

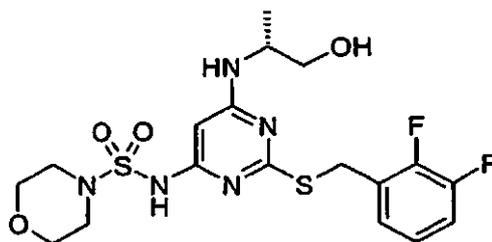


MS: APCI (+ve) 411 [M+H]⁺

15

Ejemplo 106

***N*-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)morfolin-4-sulfonamida**



Se añadió bromuro de 2,3-difluorobencilo (0,95 g) a una alícuota de la disolución de la reacción de la etapa iv) (2 ml) que contiene el producto del subtítulo de la etapa iv), y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y salmuera (20 ml). Los acuosos se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml), y los orgánicos se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (30%, después 40% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite que se diluyó en acetonitrilo (5 ml) y ácido clorhídrico 2M (sal) y se agitó toda la noche antes de eliminar los volátiles a vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 20% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,17 g.

5

10 MS APCI(+ve) 476 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 10,57 (1H, bs), 7,40 (1H, bt), 7,32 (2H, m), 7,15 (1H, m), 5,90 (1H, s), 4,71 (1H, bs), 4,39 (2H, t), 4,02 (1H, bs), 3,60 (4H, t), 3,40 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,18 (4H, bs), 1,06 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) N-(6-Cloro-2-{benciltio}pirimidin-4-il)-N-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]morfolin-4-sulfonamida

15 El compuesto del subtítulo se preparó como un aceite mediante el método del Ejemplo 32 etapa i) (8,9 g) usando el producto del subtítulo del Ejemplo 19 etapa ii) y el producto del subtítulo del Ejemplo 36 etapa i) (4,7 g) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (6,1 g). Rendimiento: 11,8 g.

MS APCI(+ve) 401 [M+H]⁺

20

ii) N-(2-[benciltio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]morfolin-4-sulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó como un aceite amarillo mediante el método del Ejemplo 43 etapa ii) haciendo reaccionar el producto del subtítulo de la etapa i) (11,75 g) con (R)-alaninol (3,4 ml) en NMP (30 ml). Rendimiento: 12,2 g.

MS APCI(+ve) 570 [M+H]⁺

25

iii) N-(2-[bencilsulfonil]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]morfolin-4-sulfonamida

30

Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (5,87 g) como una única porción a una disolución del producto del subtítulo de la etapa iii) (5,83 g) en DCM (220 ml) y se agitó durante 2,5 h. Se añadió una alícuota adicional de ácido *m*-cloroperbenzoico (1,0 g), y la agitación se mantuvo durante 1 h. Se añadió una disolución saturada de tiosulfato de sodio (100 ml) y se agitó vigorosamente hasta que no se detectaron peróxidos. Los orgánicos se separaron y se extrajeron con disolución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco-beige bruto. Rendimiento: 5,6 g.

MS APCI(+ve) 602 [M+H]⁺

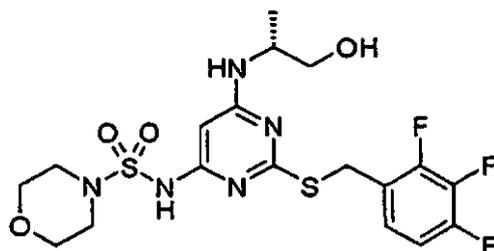
35

iv) 4-[(1R)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino)-6-((morfolin-4-ilsulfonil){[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}amino)pirimidin-2-tiolato de sodio

40

Se añadió hidrosulfuro de sodio hidratado (0,62 g) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa iii) (2,5 g) en DMSO (5 ml), y la disolución verde se agitó durante 1,25 h. Se añadió una alícuota adicional de hidrosulfuro de sodio hidratado (0,28 g) y se agitó durante 45 min. Se añadió una alícuota adicional de hidrosulfuro de sodio hidratado (0,32 g) y se agitó durante 1,25 h antes de la adición de una alícuota final de hidrosulfuro de sodio hidratado (0,10 g) en DMSO (1 ml). La disolución de la reacción resultante se diluyó con DMSO (10 ml) y se usó directamente en la etapa siguiente. El compuesto del subtítulo se mantuvo también como una disolución madre para la reacción adicional con haluros de alquilo, descrita en los Ejemplos 107-110.

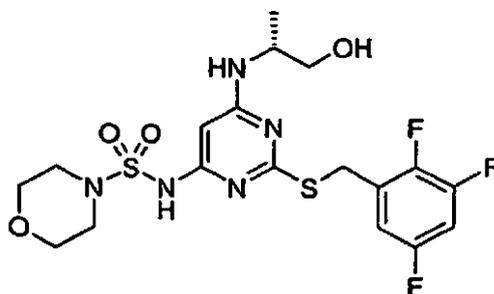
MS APCI(+ve) 480 [M+H]⁺

Ejemplo 107**N-{6-[[[(1R)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino]-2-[(2,3,4-trifluorobencil)tio]-pirimidin-4-il]morfolin-4-sulfonamida**

5 Se añadió bromuro de 2,3,4-trifluorobencilo (1,04 g) a una alícuota de la disolución de la reacción del Ejemplo 106 etapa iv) (2 ml) que contiene el producto del subtítulo del Ejemplo 106 etapa iv), y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y salmuera (20 ml). Los acuosos se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml), y los orgánicos se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (50%, después 60% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite que se diluyó en acetonitrilo (5 ml) y ácido clorhídrico 2M (5 ml) y se agitó toda la noche antes de eliminar los volátiles *a vacío*. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 20% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,14 g.

MS APCI(+ve) 494 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 10,57 (1H, bs), 7,45 (1H, bs), 7,25 (2H, m), 5,90 (1H, s), 4,71 (1H, bs), 4,36 (2H, s), 4,02 (1H, s), 3,60 (4H, bs), 3,38 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,15 (4H, bs), 1,07 (3H, d).

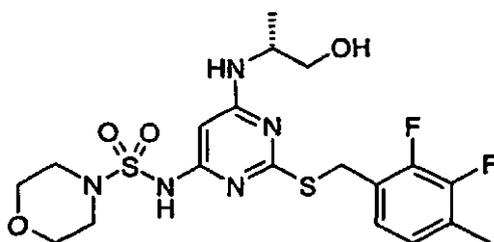
Ejemplo 108**N-{6-[[[(1R)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino]-2-[(2,3,5-trifluorobencil)tio]-pirimidin-4-il]morfolin-4-sulfonamida**

20 Se añadió bromuro de 2,3,5-trifluorobencilo (1,04 g) a una alícuota de la disolución de la reacción del Ejemplo 106 etapa iv) (2 ml) que contiene el producto del subtítulo del Ejemplo 106 etapa iv), y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y salmuera (20 ml). Los acuosos se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml), y los orgánicos se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (50%, después 60% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite que se diluyó en acetonitrilo (5 ml) y ácido clorhídrico 2M (5 ml) y se agitó toda la noche antes de eliminar los volátiles *a vacío*. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 20% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,16 g.

MS APCI(-ve) 492 [M-H]⁻

RMN ¹H δ (DMSO) 10,61 (1H, bs), 7,38 (3H, bm), 5,91 (1H, s), 4,71 (1H, bs), 4,36 (2H, t), 4,02 (1H, bs), 3,59 (4H, bs), 3,37 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,14 (4H, bs), 1,05 (3H, d).

Ejemplo 109**N-(2-[(2,3-Difluoro-4-metilbencil)tio]-6-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il]morfolin-4-sulfonamida**



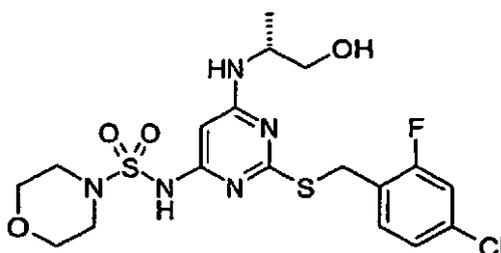
Se añadió bromuro de 2,3-difluoro-4-metilbencilo (1,02 g) a una alícuota de la disolución de la reacción del Ejemplo 106 etapa iv) (2 ml) que contiene el producto del subtítulo del Ejemplo 106 etapa iv), y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y salmuera (20 ml). Los acuosos se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml), y los orgánicos se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (70% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite que se diluyó en acetonitrilo (5 ml) y ácido clorhídrico 2M (5 ml) y se agitó toda la noche antes de eliminar los volátiles a vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 20% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,12 g.

MS APCI(-ve) 488 [M-H]⁻

RMN ¹H δ (DMSO) 10,57 (1H, bs), 7,28 (2H, bs), 7,02 (1H, t), 5,90 (1H, bs), 4,71 (1H, bs), 4,34 (2H, bm), 4,03 (1H, bs), 3,59 (4H, bs), 3,39 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,15 (4H, bs), 2,24 (3H, s), 1,07 (3H, d).

Ejemplo 110

N-(2-[(4-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[[1R]-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)morfolin-4-sulfonamida



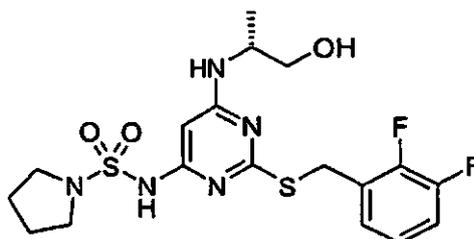
Se añadió bromuro de 4-cloro-2-fluorobencilo (1,03 g) a una alícuota de la disolución de la reacción del Ejemplo 106 etapa iv) (2 ml) que contiene el producto del subtítulo del Ejemplo 106 etapa iv), y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y salmuera (20 ml). Los acuosos se extrajeron con EtOAc (2 x 20 ml), y los orgánicos se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (66% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite que se diluyó en acetonitrilo (5 ml) y ácido clorhídrico 2M (5 ml) y se agitó toda la noche antes de eliminar los volátiles a vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 20% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 90 mg.

MS APCI(-ve) 490 [M-H]⁻

RMN ¹H δ (DMSO) 10,56 (1H, bs), 7,63 (1H, bt), 7,42 (1H, d), 7,31 (1H, bs), 7,23 (1H, d), 5,90 (1H, s), 4,72 (1H, bs), 4,32 (2H, bs), 4,30 (1H, bs), 3,59 (4H, bs), 3,40 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,15 (4H, bs), 1,06 (3H, d).

Ejemplo 111

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[[1R]-2-hidroxi-1-metiletil]amino}pirimidin-4-il)pirrolidin-1-sulfonamida



Se añadió bromuro de 2,3-difluorobencilo (2,65 g) a una alícuota de la disolución de la reacción de la etapa v) (12,6 ml) que contiene el producto del subtítulo de la etapa v), y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 ml) y H₂O (20 ml), los orgánicos se recuperaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna (iso-hexano/EtOAc/AcOH 650:350:1) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite que se diluyó en ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 12 min. antes de paralizar la reacción mediante la adición de disolución 1M de hidróxido de sodio hasta pH >10. El producto acuoso se lavó con Et₂O antes de que se añadiera disolución saturada de cloruro de amonio para acidificar el producto acuoso hasta pH 4 seguido de la extracción con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 20% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,52 g.

MS APCI(+ve) 460 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,25 - 7,20 (1H, m), 7,08 - 6,97 (2H, m), 5,95 (1H, s), 4,98 (1H, d), 4,34 (2H, s), 4,15 - 4,01 (1H, m), 3,73 - 3,69 (1H, m), 3,60 - 3,55 (1H, m), 3,39 (4H, t), 1,93 - 1,90 (4H, m), 1,21 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) Pirrolidin-1-sulfonamida

Se calentaron a reflujo durante 24 h pirrolidina (3,37 g) y sulfamida (7,10 g) en 1,4-dioxano (110 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido resultante se suspendió en CHCl₃. La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 5,35 g.

RMN ¹H δ (CDCl₃) 4,46 (2H, s), 3,31 (4H, t), 1,96-1,92 (4H, m).

ii) N-[2-(Benciltio)-6-cloropirimidin-4-il]-N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-pirrolidin-1-sulfonamida

A una disolución del producto de la etapa i) (5,0 g) en DMF seca (60 ml) a 0°C en nitrógeno se añadió hidruro de sodio al 60% (2,66 g). La reacción se dejó calentar fuera del baño de enfriamiento durante 15 min. antes de volverla a enfriar hasta 0°C y de la adición del producto del Ejemplo 19 etapa ii) (9,03 g) en DMF (20 ml), y el conjunto se dejó agitar adicionalmente a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se paralizó con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (6,50 ml) y se dejó agitar durante 18 h antes de eliminar los volátiles a vacío y repartir el residuo entre EtOAc (100 ml) y H₂O (200 ml). El producto acuoso se lavó adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml), y los orgánicos se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOH/EtOAc/iso-hexano 1:18:181) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 8,26 g.

MS APCI(+ve) 515 [M+H]⁺

iii) N-(2-(Benciltio)-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)-N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirrolidin-1-sulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó como un aceite amarillo mediante el método del Ejemplo 43 etapa ii) haciendo reaccionar el producto del subtítulo de la etapa ii) (8,26 g) con (R)-alaninol (3,61 g) en NMP (60 ml). Rendimiento: 7,6 g.

MS APCI(+ve) 554 [M+H]⁺

iv) N-(2-(Bencilsulfonil)-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)-N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]pirrolidin-1-sulfonamida

Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (11,07 g) como una única porción a una disolución del producto del subtítulo de la etapa iii) (9,41 g) en DCM (44 ml) y se agitó durante 6 h. Se añadió una disolución saturada de tiosulfato de sodio (100 ml) y se agitó vigorosamente hasta que no se detectaron peróxidos. Los orgánicos se separaron y se extrajeron con disolución saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y salmuera (50 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir el compuesto del subtítulo como una espuma incolora. Rendimiento: 1,0 g.

MS APCI(+ve) 531 [M+H]⁺

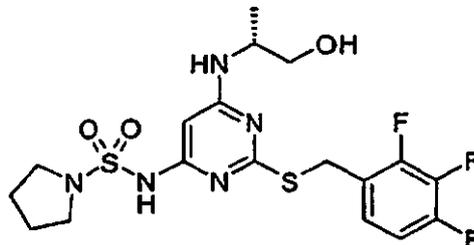
v) 4-[(1R)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino)-6-((pirrolidin-1-ilsulfonil)[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino)pirimidin-2-tiolato de sodio

Se añadió hidrosulfuro de sodio hidratado (2,15 g) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa iii) (4,5 g) en DMSO (37,8 ml) y la disolución verde se agitó durante 1 h. Se añadió una alícuota adicional de hidrosulfuro de sodio hidratado (0,1 g) y se agitó durante 1 h. Se añadió una alícuota adicional de hidrosulfuro de sodio hidratado (0,1 g) y se agitó durante 2 h antes de la adición de una alícuota final de hidrosulfuro de sodio hidratado (0,05 g). La disolución de la reacción resultante se usó directamente en la etapa siguiente. El compuesto del subtítulo se mantuvo también como una disolución madre para la reacción adicional con haluros de alquilo, descrita en los Ejemplos 112-113.

MS APCI(+ve) 351 [M+H]⁺

Ejemplo 112

***N*-(6-(((1*R*)-2-Hidroxi-1-metiletil)amino)-2-[(2,3,4-trifluorobencil)tio]-pirimidin-4-il)pirrolidin-1-sulfonamida**



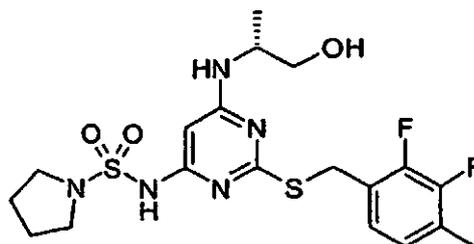
- 5 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco mediante el método del Ejemplo 111 usando el producto del subtítulo del Ejemplo 111 etapa v) (12,6 ml) y bromuro de 2,3,4-trifluorobencilo (2,88 g). Rendimiento: 0,12 g.

MS APCI(+ve) 478 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,22 - 7,16 (1H, m), 7,01 - 6,86 (2H, m), 5,95 (1H, s), 5,01 (1H, d), 4,30 (2H, s), 4,07 (1H, m), 3,74 - 3,70 (1H, m), 3,60 - 3,56 (1H, m), 3,39 (4H, t), 1,94 - 1,90 (4H, m), 1,23 (3H, d).

10 Ejemplo 113

***N*-(2-[(2,3-Difluoro-4-metilbencil)tio]-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)-pirimidin-4-il)pirrolidin-1-sulfonamida**



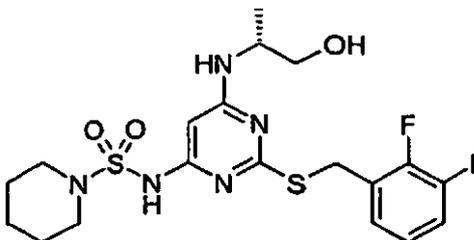
- 15 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco mediante el método del Ejemplo 111 usando el producto del subtítulo del Ejemplo 111 etapa v) (12,6 ml) y bromuro de 2,3-difluoro-4-metilbencilo (2,83 g). Rendimiento: 40 mg.

MS APCI(-ve) 372 [M-H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 10,36 (1H, s), 7,27 (1H, t), 7,01 (1H, t), 5,78 (1H, s), 4,69 (1H, t), 4,32 (2H, s), 4,03 - 3,87 (1H, m), 3,33 - 3,29 (1H, m), 3,28 - 3,22 (4H, m), 2,24 (3H, s), 1,78 - 1,75 (4H, m), 1,06 (3H, d).

20 Ejemplo 114

***N*-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-(((1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)piperidin-1-sulfonamida**



- 25 El producto del subtítulo de la etapa ii) se calentó en (R)-alaninol (2 ml) durante 8 días a 80°C antes de repartirlo entre EtOAc (50 ml) y H₂O (50 ml). Los orgánicos se recuperaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano/AcOH 550:450:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 106 mg.

MS APCI(+ve) 474 [M+H]⁺

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7,24 - 7,20 (1H, m), 7,08 - 6,98 (2H, m), 6,02 (1H, s), 4,36 (2H, s), 4,18 - 3,96 (1H, m), 3,74 - 3,70 (1H, m), 3,61 - 3,57 (1H, m), 3,26 (4H, t), 1,65 - 1,59 (4H, m), 1,57 - 1,51 (2H, m), 1,22 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) Piperidin-1-sulfonamida

- 5 Se calentaron a reflujo durante 24 h piperidina (3,0 g) y sulfamida (5,93 g) en 1,4-dioxano (100 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, y el sólido resultante se suspendió en CHCl_3 . La suspensión se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 3,85 g.

RMN ^1H δ (DMSO) 6,65 (2H, s), 2,92 (4H, t), 1,59-1,53 (4H, m), 1,45-1,40 (2H, m).

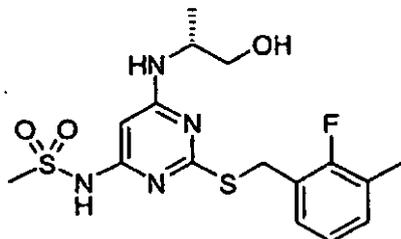
ii) N-(3-Cloro-5-[(2,3-difluorobencil)tio]fenil)piperidin-1-sulfonamida

- 10 Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,20 g) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa i) (0,4 g) en DMF (6,7 ml) a 0°C . La reacción se dejó calentar fuera del baño de enfriamiento durante 15 min. antes de volverla a enfriar hasta 0°C durante 15 min. Después se añadió una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 39 etapa ii) (0,75 g) en DMF (2 ml), y la agitación se mantuvo durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó con cloruro de hidrógeno metanólico antes de concentrarla a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y H_2O (200 ml), y los orgánicos se recuperaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOH/EtOAc/iso-hexano 1:20:79) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 1,3 g.

MS APCI(+ve) 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 115

- 20 **N-(2-[(2-Fluoro-3-metilbencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)metanosulfonamida**



- 25 Una disolución del producto del subtítulo de la etapa iii) (1,0 g) en (R)-alaninol (1,5 ml) se calentó a 80°C durante 18 h antes de repartirla entre EtOAc y H_2O . Los orgánicos se recuperaron, se secaron (MgSO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (AcOH/EtOAc/iso-hexano 1:76:133) antes de diluir el material bruto en ácido trifluoroacético (2 ml) y agitar durante 12 min. antes de paralizar la reacción mediante la adición de disolución 1M de hidróxido de sodio hasta pH >10. Los acuosos se extrajeron con Et_2O antes de acidificarlos con disolución saturada de cloruro de amonio hasta pH 4 y extraerlos con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos de EtOAc se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 20% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,33 g.

30 MS APCI(+ve) 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$

RMN ^1H δ (DMSO) 10,53 (1H, s), 7,36 (1H, t), 7,17 (1H, t), 7,01 (1H, t), 5,77 (1H, s), 4,70 (1H, s), 4,33 (2H, s), 4,01 (1H, s), 3,42 - 3,37 (1H, m), 3,32 (3H, s), 3,31 - 3,26 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,07 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

- 35 **i) 2-[(2-Fluoro-3-metilbencil)tio]pirimidin-4,6-diol**

El compuesto del subtítulo se preparó como un sólido amarillo mediante el método del Ejemplo 39 etapa i) usando bromuro de 2-fluoro-3-metilbencilo (7,0 g), 2-mercaptopirimidin-4,6-diol (5,0 g) e hidróxido de potasio (1,93 g). Rendimiento: 8,36 g. MS APCI(+ve) 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$

ii) 4,6-Dicloro-2-[(2-fluoro-3-metilbencil)tio]pirimidina

- 40 El compuesto del subtítulo se preparó como cristales blancos mediante el método del Ejemplo 39 etapa ii) usando el producto del subtítulo de la etapa i) (8,36 g), oxiclorigenato de fósforo (47 ml) y *N,N*-dimetilaniilina (8,9 ml). Rendimiento: 7,32 g.

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7,32 (1H, t), 7,10 (1H, t), 7,03 (1H, s), 6,96 (1H, t), 4,40 (2H, s), 2,28 (3H, s).

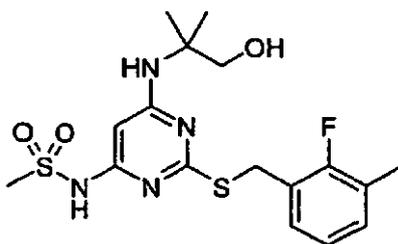
iii) ***N***-{6-Cloro-2-[(2-fluoro-3-metilbencil)tio]pirimidin-4-il}-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]azetidín-1-sulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó como un aceite incoloro mediante el método del Ejemplo 39 etapa iii) usando el producto del subtítulo de la etapa ii) (2,45 g), metanosulfonamida (0,76 g), hidruro de sodio al 60% (0,64 g) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,42 ml). Rendimiento: 3,14 g.

MS APCI(+ve) 434 [M+H] $^+$

Ejemplo 116

N-{2-[(2-Fluoro-3-metilbencil)tio]-6-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)amino]pirimidin-4-il}metanosulfonamida



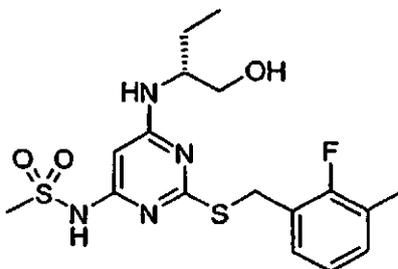
El compuesto del título se preparó como un sólido blanco mediante el método del Ejemplo 115 usando el producto del subtítulo del Ejemplo 115 etapa iii) (1,0 g), 2-amino-2-metil-1-propanol (1,5 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). Rendimiento: 0,19 g.

MS APCI(+ve) 415 [M+H] $^+$

RMN ^1H δ (CDCl_3) 7,25 (1H, t), 7,08 (1H, t), 6,97 (1H, t), 5,95 (1H, s), 4,94 (1H, s), 4,34 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,16 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,36 (6H, s).

Ejemplo 117

N-{2-[(2-Fluoro-3-metilbencil)tio]-6-[(1*R*)-1-(hidroximetil)propil]amino}pirimidin-4-il}metanosulfonamida



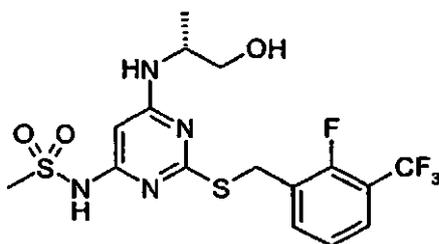
El compuesto del título se preparó como un sólido blanco mediante el método del Ejemplo 115 usando el producto del subtítulo del Ejemplo 115 etapa iii) (1,0 g), (*R*)-(-)-2-amino-1-butanol (1,5 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml). Rendimiento: 0,19 g.

MS APCI(+ve) 415 [M+H] $^+$

RMN ^1H δ (DMSO) 10,52 (1H, s), 7,36 (1H, t), 7,17 (1H, t), 7,01 (1H, t), 5,81 (1H, s), 4,65 (1H, s), 4,32 (2H, s), 3,92 (1H, s), 3,42 - 3,37 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,34 - 3,29 (1H, m), 2,23 (3H, s), 1,65 - 1,56 (1H, m), 1,41 - 1,32 (1H, m), 0,84 (3H, t).

Ejemplo 118

N-{2-[(2-Fluoro-3-(trifluorometil)bencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletíl]amino}pirimidin-4-il}metanosulfonamida



El compuesto del título se preparó como cristales amarillo pálido mediante el método del Ejemplo 115 usando el producto del subtítulo de la etapa iii) (0,21 g) y (R)-alaninol (0,3 ml). Rendimiento: 0,12 g.

MS APCI(+ve) 455 [M+H]⁺

5 RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,71 (1H, t), 7,49 (1H, t), 7,19 (1H, t), 5,95 (1H, s), 5,07 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,74 - 3,69 (1H, m), 3,59 - 3,54 (1H, m), 3,15 (3H, s), 1,20 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) 2-[[2-Fluoro-3-(trifluorometil)benzil]tio]pirimidin-4,6-diol

10 El compuesto del subtítulo se preparó como un sólido amarillo mediante el método del Ejemplo 39 etapa i) usando bromuro de 2-fluoro-3-(trifluorometil)benzilo (2,0 g), 2-mercaptopirimidin-4,6-diol (1,12 g) e hidróxido de potasio (0,44 g). Rendimiento: 2,23 g.

MS APCI(+ve) 321 [M+H]⁺

ii) 4,6-Dicloro-2-[[2-fluoro-(3-trifluorometil)benzil]tio]pirimidina

15 El compuesto del subtítulo se preparó como cristales blancos mediante el método del Ejemplo 39 etapa ii) usando el producto del subtítulo de la etapa i) (2,23 g), oxiclورو de fósforo (10,4 ml) y *N,N*-dimetilalanilina (2,0 ml). Rendimiento: 1,7 g.

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,75 (1H, t), 7,52 (1H, t), 7,18 (1H, t), 7,06 (1H, s), 4,43 (2H, s).

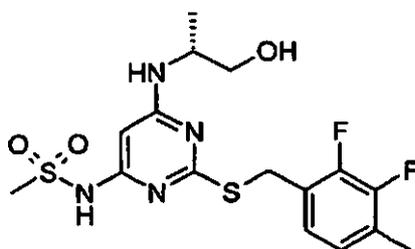
iii) N-(6-Cloro-2-[[2-fluoro-3-(trifluorometil)benzil]tio]pirimidin-4-il)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]metanosulfonamida

20 El compuesto del subtítulo se preparó como un aceite incoloro mediante el método del Ejemplo 39 etapa iii) usando el producto del subtítulo de la etapa ii) (0,57 g), metanosulfonamida (0,15 g), hidruro de sodio al 60% (0,26 g) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (0,3 ml). Rendimiento: 0,21 g.

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,77 (1H, t), 7,53 (1H, t), 7,19 (1H, t), 7,12 (1H, s), 5,32 (2H, s), 4,45 (2H, s), 3,66 (2H, t), 3,32 (3H, s), 0,93 (2H, t), 0,00 (9H, s).

Ejemplo 119

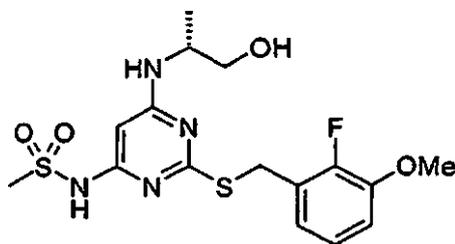
N-(2-[[2,3-Difluoro-4-metilbenzil]tio]-6-[[1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-pirimidin-4-il)metanosulfonamida



30 El compuesto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizándolo con bromuro de 2,3-difluoro-4-metilbenzilo (1,46 g) usando el método descrito para el Ejemplo 43, para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 4 mg.

MS APCI(+ve) 419 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (CD₃OD) 7,27 - 7,23 (1H, m), 6,93 - 6,89 (1H, m), 5,56 (1H, s), 4,41 (2H, s), 3,91 - 3,81 (1H, m), 3,55 - 3,50 (1H, m), 3,48 - 3,43 (1H, m), 3,03 (3H, s), 2,25 (3H, s), 1,16 (3H, d).

Ejemplo 120**N-(2-[(2-Fluoro-3-metoxibencil)tio]-6-[[1*R*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)metanosulfonamida**

5 El compuesto del título se preparó como una espuma blanca mediante el método del Ejemplo 40 usando el producto del subtítulo de la etapa vii) (0,24 g) y ácido trifluoroacético (1,0 ml). Rendimiento: 0,11 g.

MS APCI(+ve) 417 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,24 (1H, bs), 7,06 (3H, m), 5,77 (1H, s), 4,70 (1H, bt), 4,33 (2H, t), 4,00 (1H, bs), 3,82 (3H, s), 3,40 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,20 (3H, s), 1,06 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

10 i) Ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico

Se añadió pentametilendietilentetramina (31,2 ml) a una disolución de 2-fluoroanisol (15,0 g) en THF (450 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, y se añadió gota a gota n-butil-litio (59,6 ml, disolución 2,5M en hexanos). La agitación se mantuvo durante 2 h antes de que la disolución se añadiera gota a gota a un matraz que contiene peletes de dióxido de carbono sólido. Al terminar la adición (30 min.), la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente antes de eliminar los volátiles a vacío. El residuo se disolvió en disolución al 10% de hidróxido de sodio (300 ml) y se extrajo con Et₂O (3x). El producto acuoso se acidificó hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado antes de extraerlo con DCM. Los orgánicos se lavaron con H₂O, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento: 7,1 g.

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,50 (1H, m), 7,12 (2H, m), 3,91 (3H, s).

20 ii) (2-Fluoro-3-metoxifenil)metanol

Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (83,5 ml, disolución 1M en THF) a una suspensión del producto del subtítulo de la etapa i) (7,1 g) en Et₂O (180 ml) a una velocidad que mantenía un reflujo suave. Al terminar la adición, la reacción se agitó durante 1,5 h. Se añadió gota a gota una disolución al 15% de hidróxido de sodio hasta que no se observó efervescencia. El precipitado blanco resultante se filtró, y el filtrado se diluyó con H₂O (100 ml). Los orgánicos se eliminaron a vacío, y el residuo se extrajo con Et₂O (100 ml). Los orgánicos se lavaron con disolución 2M de hidróxido de sodio (150 ml), con H₂O (150 ml), con salmuera (150 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido cristalino blanco. Rendimiento: 5,5 g.

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,00 (3H, m), 4,77 (2H, d), 3,89 (3H, s), 1,77 (1H, t).

30 iii) 1-(Bromometil)-2-fluoro-3-metoxibenceno

Se añadió trifenilfosfina (11,1 g) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa ii) (5,0 g) en DCM (200 ml), seguido de la adición en porciones de tetrabromuro de carbono (14,0 g). La reacción se agitó durante 4 h antes de añadir trifenilfosfina (2,0 g) y tetrabromuro de carbono (2,0 g) adicionales, y la agitación se mantuvo durante 1 h. La mezcla se concentró hasta un volumen de 30 ml y se diluyó en Et₂O (300 ml). El precipitado sólido se filtró y se lavó con Et₂O (3x), y el filtrado se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (10% de Et₂O/iso-hexano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite claro. Rendimiento: 5,2 g.

RMN ¹H δ (CDCl₃) 7,05 (1H, m), 6,93 (2H, m), 4,52 (2H, s), 3,89 (3H, s).

40 iv) 2-[(2-Fluoro-3-metoxibencil)tio]pirimidin-4,6-diol

El compuesto del subtítulo se preparó como un sólido blanco mediante el método del Ejemplo 39 etapa i) usando 1-(bromometil)-2-fluoro-3-metoxibenceno (4,5 g), 2-mercaptopirimidin-4,6-diol (2,96 g) e hidróxido de potasio (1,15 g). Rendimiento: 5,0 g.

RMN ¹H δ (DMSO) 7,10 (3H, m), 5,21 (1H, bs), 4,38 (2H, s), 3,83 (3H, s).

v) 4,6-Dicloro-2-[(2-fluoro-3-metoxibencil)tio]pirimidina

El compuesto del subtítulo se preparó como un sólido blanco mediante el método del Ejemplo 39 etapa ii) usando el producto del subtítulo de la etapa iv) (4,91 g), oxocloruro de fósforo (42,6 ml) y *N,N*-dimetilanilina (4,9 ml). Rendimiento: 4,1 g.

5 RMN ^1H δ (DMSO) 7,74 (1H, s), 7,09 (3H, m), 4,43 (2H, s), 3,83 (3H, s).

vi) *N*-{6-Cloro-2-[(2-fluoro-3-metoxibencil)tio]pirimidin-4-il}-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}metanosulfonamida

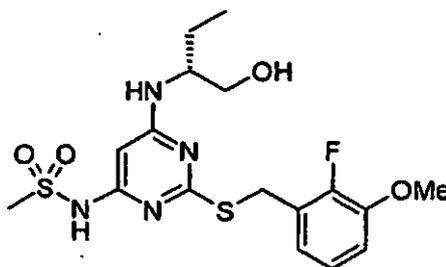
El compuesto del subtítulo se preparó como un aceite incoloro mediante el método del Ejemplo 39 etapa iii) usando el producto del subtítulo de la etapa v) (2,0 g), metanosulfonamida (0,60 g), hidruro de sodio al 60% (0,50 g) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,11 ml). Rendimiento: 2,42 g.

10 MS APCI(+ve) 509 [M+H]⁺

vii) *N*-{6-Cloro-2-[(2-fluoro-3-metoxibencil)tio]pirimidin-4-il}-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}metanosulfonamida

Una disolución del producto del subtítulo de la etapa vi) (0,3 g) en (*R*)-alaninol (1,5 ml) se agitó a 90°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua, con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (50% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento: 0,24 g.

15 MS APCI(+ve) 547 [M+H]⁺

Ejemplo 121***N*-{2-[(2-Fluoro-3-metoxibencil)tio]-6-[[*(1R)*-1-(hidroximetil)propil]amino]-pirimidin-4-il}metanosulfonamida**

20 El compuesto del título se preparó como una espuma blanca mediante el método del Ejemplo 40 usando el producto del subtítulo de la etapa i) (0,24 g) y ácido trifluoroacético (1,0 ml). Rendimiento: 0,11 g.

MS APCI(+ve) 431 [M+H]⁺

RMN ^1H δ (DMSO) 7,10 (1H, bs), 7,06 (3H, m), 5,80 (1H, bs), 4,64 (1H, bs), 4,30 (2H, t), 3,85 (1H, bs), 3,82 (3H, s), 3,39 (1H, bm), 3,20 (3H, bs), 1,61 (1H, p), 1,36 (1H, p), 0,83 (3H, t).

25 Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

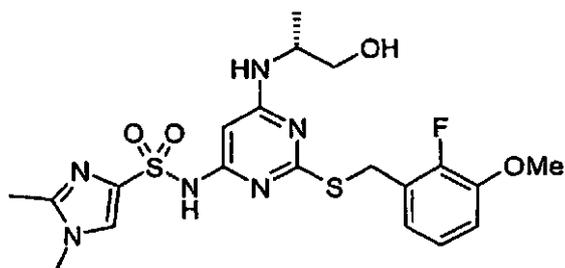
i) *N*-{2-[(2-Fluoro-3-metoxi-bencil)tio]-6-[[*(1R)*-1-(hidroximetil)propil]amino]-pirimidin-4-il}-*N*-{[2-(trimetilsilil)etoxi] metil}metanosulfonamida

Una disolución del compuesto del subtítulo del Ejemplo 120 etapa vi) (0,3 g) en (*2R*)-2-aminobutan-1-ol (1,5 ml) se agitó a 90°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (50 ml) y se lavó con H₂O y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (50% de EtOAc/iso-hexano) para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento: 0,26 g.

30 MS APCI(+ve) 561 [M+H]⁺

Ejemplo 122***N*-16-[[*(1R)*-2-Hidroxi-1-metiletil]amino]-2-[(3-metoxi-2-metilbencil)tio]pirimidin-4-il}-1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida**

35



Una disolución del compuesto del subtítulo de la etapa i) (0,4 g) y (*R*)-alaninol (0,11 ml) en NMP (1,0 ml) se agitó a 90°C durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (4 ml) y ácido clorhídrico 2M (1 ml), y la agitación se mantuvo durante 10 min. El disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida, y la mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (50 ml) y se lavó con H₂O (5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 90% hasta 5% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 12 mg.

MS APCI(+ve) 497 [M+H]⁺

RMN ¹H δ_(DMSO) 7,70 (1H, bs), 7,03 (4H, m), 5,88 (1H, bs), 4,69 (2H, bs), 3,90 (1H, bs), 3,54 (3H, s), 3,37 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,25 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,03 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

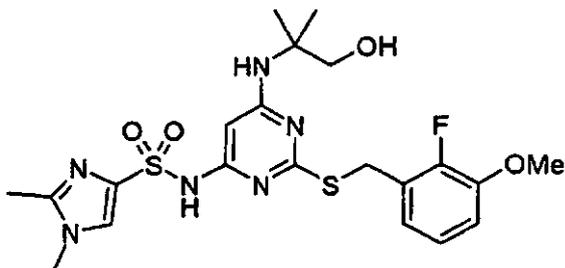
i) N-{6-Cloro-2-[(3-metoxi-2-metilbencil)tio]pirimidin-4-il}-1,2-dimetil-N-[(2-(trimetilsilil)etoxi)metil]-1H-imidazol-4-sulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó como un aceite incoloro mediante el método del Ejemplo 39 etapa iii) usando el producto del subtítulo del Ejemplo 120 etapa v) (2,3 g), 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida (0,60 g), hidruro de sodio al 60% (0,87 g) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,5 ml). Rendimiento: 2,2 g.

MS APCI(+ve) 646 [M+H]⁺

Ejemplo 123

N-{6-[(2-Hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-[(3-metoxi-2-metilbencil)tio]pirimidin-4-il}-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida



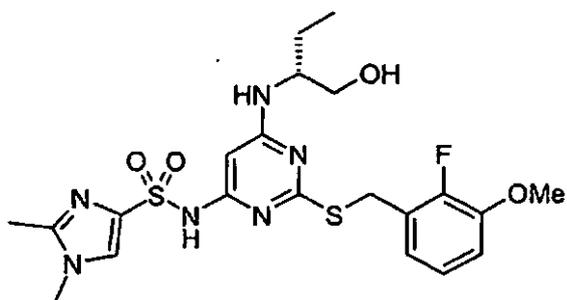
El compuesto del título se preparó como un sólido blanco mediante el método del Ejemplo 122 usando el producto del subtítulo del Ejemplo 122 etapa i) (0,40 g) y 2-amino-2-metilpropan-1-ol (0,20 ml) y después ácido clorhídrico 2M (1,0 ml). Rendimiento: 13 mg.

MS APCI(+ve) 511 [M+H]⁺

RMN ¹H δ_(DMSO) 7,28 (1H, bs), 7,04 (3H, m), 5,23 (1H, bs), 5,72 (1H, s), 4,23 (2H, s), 3,82 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,35 (2H, bs), 2,25 (3H, s), 1,18 (6H, s).

Ejemplo 124

N-{6-[[1*R*]-1-(Hidroxi)metil]propil]amino}-2-[(3-metoxi-2-metilbencil)tio]pirimidin-4-il}-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida



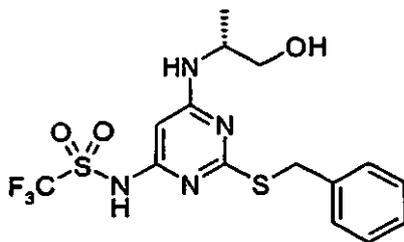
El compuesto del título se preparó como un sólido blanco mediante el método del Ejemplo 122 usando el producto del subtítulo del Ejemplo 122 etapa i) (0,40 g), y (R)-2-aminobutanol (0,19 ml) y después ácido clorhídrico 2M (1,0 ml). Rendimiento: 46 mg.

5 MS APCI(+ve) 511 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,72 (1H, bs), 7,03 (1H, bs), 7,00 (3H, bs), 5,92 (1H, bs), 4,62 (1H, bs), 4,26 (2H, s), 3,82 (4H, bs + s), 3,54 (3H, s), 3,36 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,57 (1H, m), 1,35 (1H, m), 0,81 (3H, t).

Ejemplo 125

N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida



10

Se añadió gota a gota anhídrido triflico (0,38 ml) a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,4 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,7 ml) en DCM a -10°C. Después de 15 min., se añadió bicarbonato de sodio saturado (10 ml), y los orgánicos se recuperaron a través de extracción con DCM (2 x 10 ml). Los orgánicos se combinaron, se lavaron con H₂O, salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (5 ml, 1M en THF) durante 15 min. antes de acidificar hasta pH 1 con ácido clorhídrico 1M. Se añadió EtOAc (10 ml) antes de que los orgánicos se lavaran con salmuera, se secaran (MgSO₄) y se concentraran a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (2% de metanol/DCM) para proporcionar una goma que se liofilizó en dioxano (20 ml) para producir el compuesto del título como una espuma. Rendimiento: 0,37 g.

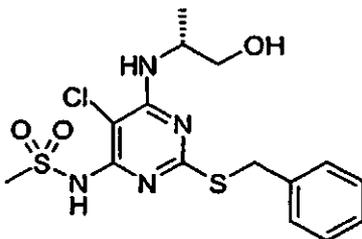
15

20 MS APCI(+ve) 422 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 13,30 (1H, s), 8,44 (1H, d), 7,42 (2H, d), 7,37 - 7,24 (3H, m), 6,20 (1H, s), 4,48 - 4,41 (2H, m), 4,28 - 4,16 (1H, m), 3,46 - 3,28 (2H, m), 1,09 (3H, d).

Ejemplo 126 de Referencia

N-(2-(Benciltio)-5-cloro-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)metanosulfonamida



25

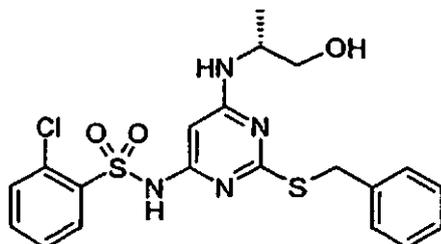
El compuesto del título del Ejemplo 3 (0,4 g) se disolvió en DCM (20 ml) y se trató con *N*-clorosuccinimida (0,14 g) durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 20% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 0,25 g.

MS APCI(-ve) 402 [M-H]⁻

RMN ¹H δ (DMSO) 10,33 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,35 - 7,20 (3H, m), 6,76 (1H, d), 4,79 (1H, t), 4,39 - 4,29 (2H, m), 4,28 - 4,16 (1H, m), 3,50 - 3,31 (2H, m), 1,12 (3H, d).

Ejemplo 127

5 **N-(2-(Benciltio)-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)-2-clorobencenosulfonamida**



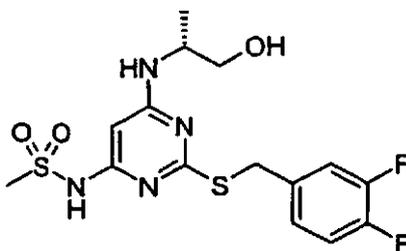
10 Se añadió cloruro de 2-clorofenilmetanosulfonilo (0,17 g) a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (66 mg) en piridina (2 ml) y *N,N*-dimetilaminopiridina (24 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se diluyó en THF (5 ml) y se trató con ácido clorhídrico 2M (5 ml) durante 5 min. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre DCM y se trató con bicarbonato de sodio saturado hasta pH neutro. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera. Los orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron para producir un sólido. Este material se purificó mediante cromatografía en columna (20% de EtOAc/DCM) para producir el compuesto del título como un sólido naranja. Rendimiento: 19 mg.

MS APCI(+ve) 464 [M+H]⁺

15 RMN ¹H δ (DMSO) 10,88 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,66 (2H, m), 7,56 (1H, m), 7,27 (5H, m), 6,45 (1H, bd), 6,09 (1H, s), 5,91 (1H, s), 4,24 (2H, q), 3,85 (1H, bt), 3,30 (2H, m), 1,02 (3H, d).

Ejemplo 128

20 **N-(2-[(3,4-Difluorobencil)tio]-6-(((1R)-2-hidroxi-1-metiletil)amino)pirimidin-4-il)metanosulfonamida**



20 El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 27 usando el producto del subtítulo de la etapa iii) (0,3 g) y cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml). Rendimiento: 77 mg.

MS APCI(+ve) 405 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,51 (1H, m), 7,33 (2H, m), 5,78 (1H, s), 4,70 (1H, bs), 4,30 (2H, q), 3,95 (1H, bs), 3,33 (2H, m), 3,20 (3H, s), 1,05 (3H, d).

25 Los intermedios para el compuesto anterior se prepararon según lo siguiente:

i) **6-Amino-2-[(3,4-difluorobencil)tio]pirimidin-4-ol**

El compuesto del subtítulo se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa i) tratando 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina monohidratada (2,0 g) con bromuro de 3,4-difluorobencilo (2,66 g) para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 3,35 g.

30 RMN ¹H δ (DMSO) 7,54 (1H, m), 7,32 (2H, m), 6,58 (2H, bs), 4,96 (1H, bs), 4,29 (2H, s).

ii) **6-Cloro-2-[(3,4-difluorobencil)tio]pirimidin-4-amina**

El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa i) (3,35 g) según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa ii) para proporcionar el producto del subtítulo como una espuma verde que se usó directamente en la etapa subsiguiente.

MS: APCI(+ve) 368 [M+H]⁺

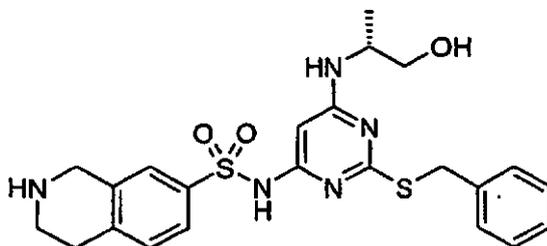
iii) ***N*-((1*R*)-2-[[*tert*-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-[[3,4-difluorobencil]-tio]pirimidin-0,6-diamina**

Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (4,9 ml) a una disolución de (*R*)-alaninol (5,0 ml), y el producto del subtítulo de la etapa ii) y se agitó a 120°C durante 7 días antes de repartirla entre H₂O y DCM. Los orgánicos se lavaron con H₂O, con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/isohehexano 8:1). El residuo se trató con imidazol (0,29 g) y una disolución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (0,63 g) en DMF (1,5 ml), y la agitación se mantuvo durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O, y los orgánicos se recuperaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Et₂O/iso-hexano 6:4) para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma naranja. Rendimiento: 0,61 g.

MS: APCI(+ve) 441 [M+H]⁺

Ejemplo 129

***N*-2-(Benciltio)-6-[[1*R*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida**



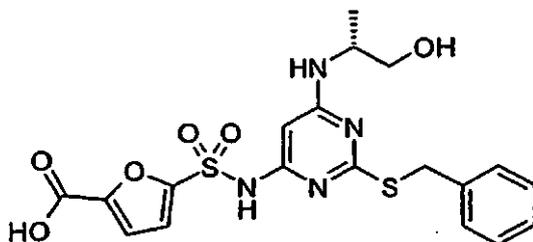
El compuesto del título se preparó mediante el método del Ejemplo 127 usando el producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,2 g) y cloruro de 2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo (0,49 g). Rendimiento: 84 mg.

MS APCI(+ve) 486 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO/d₂O) 7,59 (1H, d), 7,55 (1H, s), 7,27 (6H, m), 5,65 (1H, s), 4,17 (2H, t), 4,01 (2H, s), 3,81 (1H, bs), 3,37 (1H, m), 3,24 (1H, m), 3,09 (2H, t), 2,84 (2H, t), 1,03 (3H, d).

Ejemplo 130

Ácido 5-[[2-(benciltio)-6-[[1*R*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il]amino]sulfonil]-2-furoico



Se añadió cloruro de hidrógeno (2 ml, 4M en dioxano) al producto del subtítulo de la etapa ii) (30 mg) y se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 50% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 20 mg.

MS APCI(+ve) 436 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,40 (2H, d), 7,30 (3H, m), 6,97 (1H, d), 6,91 (1H, d), 5,85 (1H, s), 4,34 (2H, q), 4,02 (1H, bs), 3,39 (1H, m), 3,30 (1H, m), 1,07 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) 5-[[2-(Benciltio)-6-[[1*R*]-2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il]amino]sulfonil]-2-furoato de metilo

Se añadió 5-(clorosulfonil)-2-furoato de metilo (0,54 g) a la disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 3 etapa ii) (0,5 g) en piridina (15 ml) y *N,N*-dimetilaminopiridina (0,15 g). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. Se añadió una alícuota adicional del cloruro de sulfonilo (0,27 g), y la agitación se mantuvo durante 18 h adicionales. El

disolvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25% de EtOAc/iso-hexano) para producir el compuesto del subtítulo como un cristal amarillo. Rendimiento: 0,24 g.

RMN ^1H δ (DMSO) 7,38 (7H, m), 7,09 (1H, bs), 5,95 (1H, s), 4,42 (2H, s), 4,26 (1H, bs), 3,87 (3H, s), 3,54 (2H, bm), 1,12 (3H, d), 0,85 (9H, s), 0,01 (6H, m).

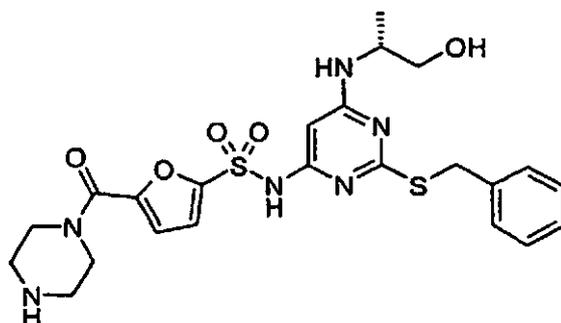
5 **ii) Ácido 5-[[{2-(benciltio)-6-[(1*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il]amino]sulfonil]-2-furoico**

Se añadió hidróxido de litio (33 mg) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa i) (0,23 g) en THF/H₂O (1 ml/1 ml), y la agitación se mantuvo durante 1 h. El THF se eliminó a vacío, y el residuo se neutralizó con AcOH antes de extraerlo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron entonces con H₂O, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 20% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blancuzco. Rendimiento: 0,14 g.

RMN ^1H δ (DMSO) 7,13 (6H, m), 6,84 (2H, d), 5,72 (1H, s), 4,26 (2H, s), 3,93 (1H, bs), 3,58 (1H, m), 3,34 (1H, m), 1,07 (3H, d), 0,84 (9H, s), 0,00 (6H, s).

Ejemplo 131

15 ***N*-(2-(Benciltio)-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il)-5-(piperazin-1-ilcarbonil)furan-2-sulfonamida**



Se añadió cloruro de hidrógeno (2 ml, 4M en dioxano) al producto del subtítulo de la etapa i) (0,12 g) y se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 50% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 68 mg.

MS APCI(+ve) 533 [M+H]⁺

RMN ^1H δ (DMSO) 7,35 (2H, d), 7,24 (3H, m), 7,02 (1H, d), 6,86 (1H, d), 5,68 (1H, s), 4,21 (2H, t), 3,84 (1H, bs), 3,73 (4H, bs), 3,38 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,01 (4H, bs), 1,05 (3H, d).

25 Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

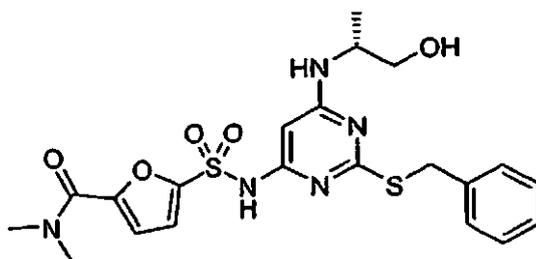
i) 4-[[{2-(Benciltio)-6-[(1*R*)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]amino]-pirimidin-4-il]amino]sulfonil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadieron piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (45 mg), *N*-hidroxibenzotriazol (33 mg), y después dicitohexilcarbodiimida (50 mg) a una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 130 etapa ii) (0,14 g) en DCM (5 ml). Después de 1 h, la reacción se filtró y se lavó bien con DCM. Los filtrados combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (40% de EtOAc/iso-hexano) para producir el compuesto del subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento: 0,17 g.

MS APCI(+ve) 747 [M+H]⁺

Ejemplo 132

35 **5-[[{2-(Benciltio)-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il]amino]sulfonil]-*N,N*-dimetil-2-furamida**



Se añadió ácido clorhídrico 2M (10 ml) a una disolución del producto del subtítulo de la etapa i) (0,20 g) en THF (10 ml) y se agitó durante 3 h. Los volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo se extrajo con DCM. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 50% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 31 mg.

MS APCI(-ve) 490 [M-H]⁻

RMN ¹H δ (DMSO) 7,39 (2H, d), 7,28 (3H, m), 7,05 (2H, bs), 5,93 (1H, vbs), 4,78 (1H, bs), 4,35 (2H, bs), 4,13 (1H, vbs), 3,40 (2H, m), 3,09 (3H, bs), 2,95 (3H, bs), 1,07 (3H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

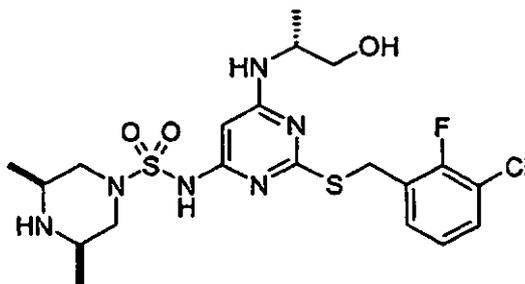
i) 5-[[2-(Benciltio)-6-[[[(1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il]amino]sulfonil]-N,N-dimetil-2-furamida

Una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 130 etapa i) (0,37 g) en dimetilamina acuosa al 40% (4,2 ml) se agitó durante 18 h. Los volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (50% de EtOAc/isohexano) para producir el compuesto del subtítulo como una goma amarilla. Rendimiento: 0,14 g.

MS APCI(+ve) 606 [M+H]⁺

Ejemplo 133

N-(2-[[3-Cloro-2-fluorobencil]tio]-6-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]pirimidin-4-il]-*cis*-3,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida



El compuesto del título se preparó como un sólido blanco mediante el método del Ejemplo 39 usando el producto del subtítulo de la etapa ii) (0,37 g), y (*R*)-alaninol (1 ml). Rendimiento: 6 mg.

MS APCI(+ve) 519 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,59 (1H, t), 7,47 (1H, p), 7,15 (1H, s), 5,80 (1H, s), 4,67 (1H, t), 4,35 (2H, s), 3,90 (1H, bs), 3,57 (2H, s), 3,38 (4H, m), 2,24 (2H, t), 1,04 (3H, d), 0,94 (6H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) *cis*-3,5-Dimetilpiperazin-1-sulfonamida

Una disolución de *cis*-2,6-dimetilpiperazina (5,0 g) y sulfamida (10,0 g) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó durante 72 h a 110°C. Los volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo se suspendió en EtOAc. El filtrado se evaporó hasta un sólido amarillo (4,3 g). 1 g de este material se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho SCX (10 g). El cartucho se lavó con metanol acuoso al 50% (200 ml) antes de que el producto del subtítulo se eluyera con disolución al 5%

de hidróxido de amonio/metanol (200 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,46 g.

MS APCI(+ve) 194 [M+H]⁺

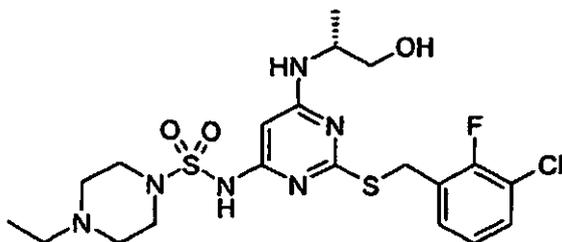
ii) N-(6-cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-pirimidin-4-il)-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida

5 Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,19 g) a una disolución agitada del producto del subtítulo de la etapa i) (0,45 g) en DMF (4,2 ml) a 0°C. El baño de enfriamiento se retiró durante 15 min. antes de volver a enfriar hasta 0°C y de añadir una disolución del producto del subtítulo del Ejemplo 31 etapa iii) (0,76 g) en DMF (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2M hasta pH 4, y los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó a un cartucho SCX (10 g). El cartucho se lavó con metanol (200 ml) antes de que el producto del subtítulo se eluyera con 10% de trietilamina/metanol (300 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se trituró en Et₂O para producir el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo. Rendimiento: 0,37 g.

MS APCI(+ve) 480/482/484 [M+H]⁺

Ejemplo 134

15 **N-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)-4-etilpiperazin-1-sulfonamida**



20 Una disolución del producto del subtítulo de la etapa ii) (1,92 g) en (R)-alaninol (5 ml) se calentó a 80°C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces en metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 60% de hidróxido de amonio 0,02M/acetonitrilo) para producir el compuesto del título como un cristal amarillo. Rendimiento: 90 mg.

MS APCI(+ve) 519 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,59 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,16 (2H, bt), 5,86 (1H, s), 4,69 (1H, bm), 4,36 (2H, t), 3,91 (1H, vbs), 3,38 (2H, m), 3,12 (4H, bs), 2,28 (6H, m), 1,05 (3H, d), 0,96 (3H, t).

25 Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

i) 4-Etilpiperazin-1-sulfonamida

30 Una disolución de N-etilpiperazina (5,0 g) y sulfamida (10,0 g) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó durante 72 h a 110°C. Los volátiles se eliminaron a vacío, y se disolvieron 5 g del residuo en metanol y se aplicaron a un cartucho SCX (70 g). El cartucho se lavó con metanol acuoso al 50% (200 ml) antes de que el producto del subtítulo se eluyera con 10% de trietilamina/metanol (100 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del subtítulo como un sólido beige pálido. Rendimiento: 3,0 g.

MS APCI(-ve) 192 [M-H]⁻

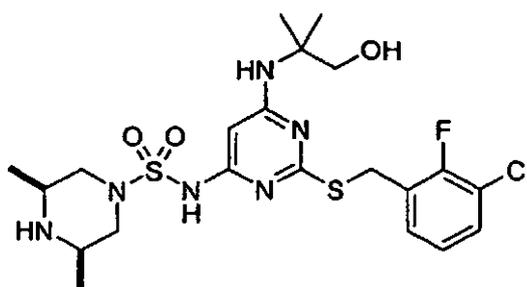
ii) N-(6-Cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidin-4-il)-4-etilpiperazin-1-sulfonamida

35 El compuesto del subtítulo se preparó como una goma naranja mediante el método del Ejemplo 133 etapa ii) usando el producto del subtítulo de la etapa i) (3,0 g), hidruro de sodio al 60% (1,24 g) y el producto del subtítulo del Ejemplo 31 etapa iii) (5,0 g). Rendimiento: 0,73 g.

MS APCI(+ve) 480 [M+H]⁺

Ejemplo 135

40 **N-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]pirimidin-4-il)-cis-3,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida**



Una disolución del producto del subtítulo de la etapa i) (0,26 g) en 2-amino-2-metilpropanol (1 ml) se calentó a 90°C durante 3,5 h y después a 55°C durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó después en EtOAc y se lavó con H₂O, se secó (Na₂SO₄) y se concentró *a vacío*. El residuo se diluyó en ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 15 min. antes de eliminar los volátiles *a vacío* y de destilar azeotrópicamente el residuo con tolueno (2x). El material bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 50% de hidróxido de amonio 0,02M/acetronitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido. Rendimiento: 48 mg.

MS APCI(+ve) 533 [M+H]⁺

RMN ¹H δ_(DMSO) 7,58 (1H, t), 7,47 (1H, t), 7,17 (1H, t), 5,88 (1H, s), 4,36 (2H, s), 3,46 (4H, m), 2,73 (2H, bs), 2,30 (2H, t), 1,21 (6H, s), 0,97 (6H, d).

Los intermedios para este compuesto se prepararon según lo siguiente:

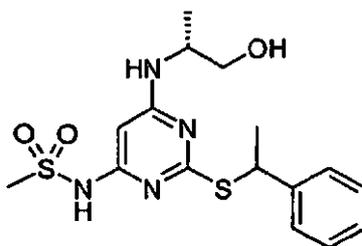
i) N-{6-Cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidin-4-il}-cis-3,5-dimetil-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-piperazin-1-sulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó como una goma amarilla mediante el método del Ejemplo 39 etapa iii) usando el producto del subtítulo del Ejemplo 133 etapa i) (2,6 g), el producto del subtítulo del Ejemplo 31 etapa iii) (4,35 g), hidruro de sodio al 60% (0,99 g) y cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (2,38 ml). Rendimiento: 3,4 g.

MS APCI(+ve) 610 [M+H]⁺

Ejemplo 136

N-{6-[[1*R*]-2-Hidroxi-1-metiletil]amino}-2-(*R,S*)-[(1-feniletil)tio]pirimidin-4-il}metanosulfonamida



Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml) a una disolución agitada del producto del subtítulo de la etapa ii) (0,29 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,36 ml) en DCM (5 ml). Después de agitar durante 18 h, los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo se diluyó en THF (8 ml) y se trató con disolución 1M de hidróxido de sodio (4,2 ml). Después de 6 h, se añadió ácido clorhídrico 2M hasta pH 1, y la agitación se mantuvo durante 3 días. La mezcla de reacción se neutralizó después con disolución saturada de bicarbonato de sodio, y el producto se extrajo con DCM. Los orgánicos se lavaron con H₂O, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente 95% hasta 25% de hidróxido de amonio 0,02M/acetronitrilo) para producir el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 90 mg.

MS APCI(+ve) 383 [M+H]⁺

RMN ¹H δ_(DMSO) 7,45 (2H, d), 7,33 (2H, t), 7,24 (1H, m), 5,77 (1H, bs), 4,93 (1H, q), 4,71 (1H, bs), 3,41 (1H, m), 3,30 (1H, m), 3,23 (3H, bs), 1,67 (3H, dd), 1,07 (3H, dd).

Los intermedios para el compuesto del título se prepararon según lo siguiente:

i) 6-Amino-2-[(1-feniletil)tio]pirimidin-4-ol

El compuesto del subtítulo se preparó según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa i) tratando 4-amino-6-hidroxi-2-mercaptopirimidina monohidratada (5,0 g) con bromuro de α -metilbencilo (5,74 g) para proporcionar el compuesto del subtítulo que se usó directamente en la etapa subsiguiente.

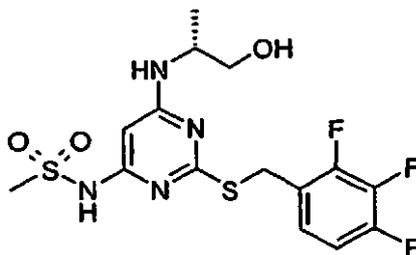
5 MS APCI(+ve) 352 [M+H]⁺

ii) N-((1R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-metiletil)-2-(R,S)-[(1-feniletil)tio]-pirimidin-4,6-diamina

10 El compuesto del subtítulo se preparó a partir del producto de la etapa i) según el procedimiento del Ejemplo 1 etapa ii) para proporcionar el producto del subtítulo como una espuma verde que se diluyó después en (R)-alaninol (12,2 ml), N,N-diisopropiletilamina (11,8 ml) y NMP (16 ml), y se agitó a 130°C durante 3 días antes de repartirla entre H₂O y DCM. Los orgánicos se lavaron con H₂O, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a *vacío* para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/iso-hexano 8:2). El residuo se trató con imidazol (2,7 g) y una disolución de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (5,95 g) en DMF (30 ml), y la agitación se mantuvo durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O, y los orgánicos se recuperaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a *vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Et₂O/iso-hexano 6:4) para proporcionar el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento: 1,3 g.

15

MS: APCI(+ve) 419 [M+H]⁺

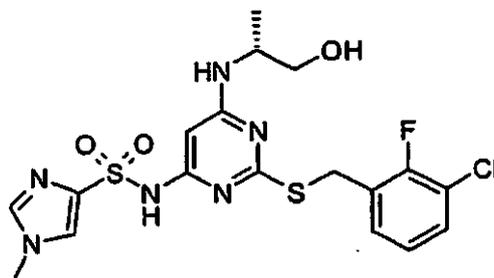
Ejemplo 137**N-{6-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-2-[(2,3,4-trifluorobencil)tio]-pirimidin-4-il]metanosulfonamida**

20 El producto del título se preparó a partir de una disolución del producto del Ejemplo 43 etapa iv) (4 ml) y paralizando con bromuro de 2,3,4-trifluorobencilo (0,5 g), usando el método descrito para el Ejemplo 43, para dar el compuesto del título como una espuma blanca. Rendimiento: 32 mg.

MS APCI(+ve) 423 [M+H]⁺

Ejemplo 138

25 **N-[2-[[[(3-Cloro-2-fluorofenil)metil]tio]-6-[(R)-(2-hidroxi-1-metiletil)amino]-4-pirimidinil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida**



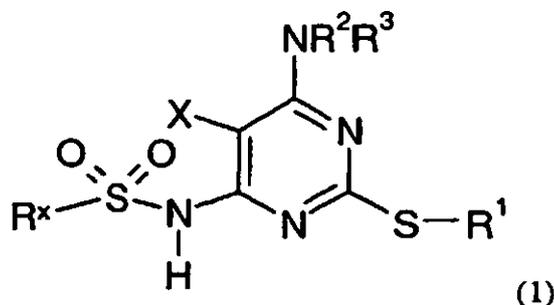
30 El compuesto del título se preparó como un sólido blanco mediante el método del Ejemplo 37 a partir del producto del Ejemplo 27 etapa iii) (1,4 g) usando cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo (1,0 g). La purificación fue mediante cromatografía en columna (DCM/metanol/AcOH 190:10:1). Rendimiento: 1,0 g.

MS APCI(+ve) 488 [M+H]⁺

RMN ¹H δ (DMSO) 7,85 (1H, bs), 7,75 (1H, s), 7,50 (2H, m), 7,18 (1H, m), 5,91 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,60 (3H, s), 3,30 (2H, m), 1,10 (3H, d).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1), una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



5 en la que R¹ es un grupo seleccionado de carbocíclico de C₃₋₇ [en el que un grupo -CH₂- puede opcionalmente estar sustituido por un -C(O)-], alquilo de C₁₋₈, aquenilo de C₂₋₆ y alquinilo de C₂₋₆; en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, nitrilo, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, fenilo o heteroarilo; en el que fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ y trifluorometilo;

10 en la que R² es carbocíclico de C₃₋₇, en el que el grupo -CH₂- puede opcionalmente estar sustituido por un -C(O)-, opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de:

(a) fluoro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;

15 (b) un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente 1, 2 ó 3 átomos seleccionados de O, S, -NR⁸, y en el que el anillo está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₃ o fluoro; o

(c) fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ y trifluorometilo;

20 o R² es un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₈, alquenilo de C₂₋₆ o alquinilo de C₂₋₆, en el que el grupo está sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, amino, alcoxi de C₁₋₆, alquil C₁₋₆-amino, di(alquil C₁₋₆)amino, *N*-(alquil C₁₋₆)-*N*-(fenil)amino, *N*-(alquil C₁₋₆)-carbamoilo, *N,N*-di(alquil C₁₋₆)carbamoilo, *N*-(alquil C₁₋₆)-*N*-(fenil)carbamoilo, carboxi, fenoxicarbonilo, -NR⁸COR⁹, SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ y -NR⁸SO₂R⁹;

en la que R³ es hidrógeno;

25 R⁴ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆ y fenilo, en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, fenilo, -OR¹¹ y -NR¹²R¹³;

R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆ y fenilo, en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, fenilo, -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SONR¹⁵R¹⁶ y NR¹⁵SO₂R¹⁶

o

30 R⁵ y R⁶, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un sistema anular heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de átomos de oxígeno y de nitrógeno, anillo el cual está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fenilo, -OR¹⁴, -COOR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SONR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶ o alquilo de C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de grupos halo, -NR¹⁵R¹⁶ y -OR¹⁷);

35 R¹⁰ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de C₁₋₆ o fenilo, en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, fenilo, -OR¹⁷ y -NR¹⁵R¹⁶; y cada uno de R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ es independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o fenilo;

X es hidrógeno;

40 R^x es trifluorometilo, -NR⁵R⁶, fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico en el que un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado y uno o más átomos de carbono anulares pueden formar un grupo carbonilo, y en el que cada fenilo o grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados

independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷-COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ o trifluorometilo;

o R^x es un grupo seleccionado de carbocicilo de C₃₋₇, en el que el grupo -CH₂- puede opcionalmente estar sustituido por un -C(O)-, alquilo de C₁₋₈, alquenoilo de C₂₋₆ y alquinoilo de C₂₋₆ en el que el grupo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, fenilo o heteroarilo; y en el que cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷-COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de C₁₋₆ o trifluorometilo.

2. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según la reivindicación 1, en el que R² es alquilo de C₁₋₈ opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes hidroxilo.

3. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según la reivindicación 1, en el que R¹ es bencilo opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, bromo, metoxi, metilo y trifluorometilo.

4. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, según la reivindicación 1, en el que R^x es metilo, 1-metilimidazolilo, 1,2-dimetilimidazolilo, *N,N*-dimetilamino, azetidino, piroldinilo, morfolinilo y piperidinilo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

N-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)metanosulfonamida

N-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]-4-pirimidinil)-4-morfolinsulfonamida

20 *N*-(2-[(3-Cloro-2-fluorofenil)metil]tio]-6-[(2-hidroxi-1-metiletil)amino]-4-pirimidinil)-1,2-dimetil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)piperidin-1-sulfonamida

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)pirrolidin-1-sulfonamida

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)azetidín-1-sulfonamida

25 *N*-(6-[(1*R*)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[(2,3,4-trifluorobencil)tio]-pirimidin-4-il)morfolin-4-sulfonamida

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)pirimidin-4-il)morfolin-4-sulfonamida

N-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)azetidín-1-sulfonamida

N-(6-[(1*R*)-2-Hidroxi-1-metiletil]amino)-2-[(2,3,4-trifluorobencil)tio]-pirimidin-4-il)azetidín-1-sulfonamida

N-(2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]amino)-pirimidin-4-il)-*N,N*-dimetilsulfamida, y

30 *N*-(2-[(3-Cloro-2-fluorofenil)metil]tio]-6-[(*R*)-(2-hidroxi-1-metiletil)amino]-4-pirimidinil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-sulfonamida

y una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de los mismos.

6. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como un medicamento.

35 7. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, COPD, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide, o soriasis.

8. Un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso como un medicamento para el tratamiento de cáncer.

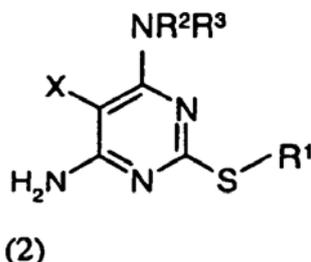
40 9. El uso de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, COPD, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide, o soriasis.

10. El uso de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

45 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5; y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

a) tratar un compuesto de fórmula (2):

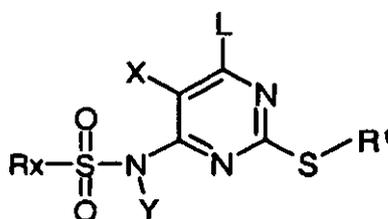


5

en la que R^1 , R^2 y R^3 y X son como se definen en la reivindicación 1, con cloruros de sulfonilo (R^xSO_2Cl) en los que R^x es como se define en la reivindicación 1;

o

b) tratar un compuesto de fórmula (7):

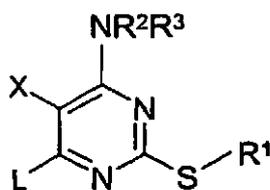


10

en la que R^1 , R^x y X son como se definen en la fórmula (1), L es un halógeno e Y es hidrógeno o un grupo protector, con aminas nucleófilas del tipo NR^2R^3 como se define en la fórmula (1), en presencia o ausencia de una base y un disolvente adecuados;

o

c) tratar un compuesto de fórmula (8):



15

en la que R^1 , R^x y X son como se definen en la fórmula (1) y L es halógeno, con sulfonamidas de fórmula $R^xSO_2NH_2$ en la que R^x es como se define en la fórmula (1), excepto NR^5R^6 , en presencia de una base y un disolvente adecuados,

e

20

independientemente para cada una de las variantes a), b) o c) del procedimiento, opcionalmente después de (i), (ii) o (iii), en cualquier orden:

- i) eliminar cualesquiera grupos protectores;
- ii) convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto adicional de fórmula (1)
- iii) formar una sal.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en asociación con otro agente farmacéutico.

5 14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, COPD, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide, o soriasis.

15. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, para el tratamiento de cáncer.