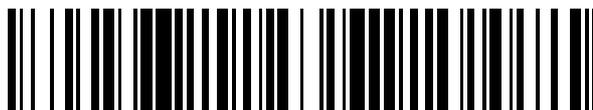


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 678**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2005 E 05773278 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 1809624**

54 Título: **Derivados de pirimidín sulfonamidas como moduladores del receptor de quimioquina**

30 Prioridad:

28.08.2004 GB 0419235

08.02.2005 GB 0502544

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2014

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 SÖDERTÄLJE, SE

72 Inventor/es:

CHESHIRE, DAVID RANULF;
COX, RHONA JANE;
MEGHANI, PREMJI;
PRESTON, CHERYLIN FRANCIS;
SMITH, NEAL MICHAEL y
STONEHOUSE, JEFFREY PAUL

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 442 678 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 pirimidín sulfonamidas como moduladores del receptor de quimioquina

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

- 5 Las quimioquinas juegan un papel importante en respuestas inmunes e inflamatorias en diferentes enfermedades y trastornos, incluyendo asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis. Estas pequeñas moléculas secretadas son una superfamilia en crecimiento de proteínas de 8 - 14 kDa caracterizadas por un motivo conservado de cisteína. Actualmente, la superfamilia de la quimioquina comprende tres grupos que exhiben 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 secuencia y se diferencian una de otras con base en la inserción de un solo aminoácido entre el par próximo a NH de residuos de cisteína. La familia C-X₃-C se diferencia de las otras dos familias por tener una inserción triple de aminoácidos entre el par próximo a NH de residuos de cisteína.

Las quimioquinas C-X-C incluyen varios quimioatrayentes potentes y activadores de neutrófilos tales como interleucina8 (IL-8) y el péptido 2 activador de neutrófilos (NAP-2).

- 15 Las quimioquinas C-C incluyen quimioatrayentes potentes de monocitos y linfocitos pero no de neutrófilos. Los ejemplos incluyen proteínas 1 - 3 quimiotácticas monocíticas humanas (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (expresadas y secretadas en células T normales, reguladas en la activación), eotaxina y las proteínas 1α y 1β inflamatorias de macrófago (MIP-1α y MIP-1β).

- 20 La quimioquina C-X₃-C (también conocida como fractalcina) es un quimioatrayente potente y activador de microglía en el sistema nervioso central (CNS) así como de monocitos, células T, células NK y mastocitos.

- 25 Estudios han demostrado que las acciones de las quimioquinas son medidas por subfamilias de receptores acoplados a la proteína 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 buenos objetivos para el desarrollo de fármacos ya que los agentes que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tal como aquellos mencionados anteriormente.

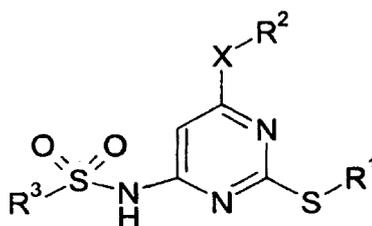
En nuestra solicitud de patente PCT WO 2004/011443 divulgamos pirimidín sulfonamidas sustituidas con amino para uso como moduladores de receptores de quimioquina.

- 30 En nuestra solicitud de patente PCT WO 2004/018435 divulgamos derivados de pirimidina para uso como moduladores de receptores de quimioquina.

En nuestra solicitud de patente PCT WO 03/059893 divulgamos N-pirazinil-fenilsulfonamidas para uso como moduladores de receptores de quimioquina.

En nuestra solicitud de patente PCT WO 01/58906 divulgamos compuestos de pirimidina para uso como moduladores de receptores de quimioquina.

- 35 La presente invención proporciona ahora un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster del mismo hidrolizable in vivo



(1)

en donde R¹ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por fenilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, bromo, metoxi, metilo y trifluorometilo;

X es $-\text{CH}_2-$, un enlace, oxígeno, azufre, sulfóxido, o sulfona;

R^2 es carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: flúor, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$;

5 o R^2 es un anillo de 3 - 8 miembros que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 átomos seleccionados de O, S, $-\text{NR}^8$ y por lo cual el anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, flúor, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$;

10 o R^2 es fenilo o heteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y trifluorometilo;

15 o R^2 es un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o alquino de 2 a 6 átomos de carbono en donde el grupo está sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, amino, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)amino, N-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-N-(fenil)amino, N-alquilo carbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono, N,N-di(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)carbamoilo, N-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-N-(fenil)carbamoilo, carboxilo, fenoxicarbonilo, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$ y $-\text{CONR}^5\text{R}^6$;

R^3 es trifluorometilo o un grupo $-\text{NR}^5\text{R}^6$,

20 o R^3 es fenilo, naftilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado y uno o más átomos de carbono del anillo pueden formar un grupo carbonilo, y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, fenilo, heteroarilo, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COR}^{20}$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, trifluorometilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [opcionalmente sustituido adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{COOR}^{20}$, $-\text{COR}^{20}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{CONR}^8\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{19}$, fenilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado; y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, heteroarilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{COOR}^{20}$, $-\text{COR}^{20}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{CONR}^8\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{19}$].

35 o R^3 es un grupo seleccionado de carbocíclico de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono y alquino de 2 a 6 átomos de carbono por lo cual el grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, fenilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado; y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{COR}^7$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^8\text{SO}_2\text{R}^9$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o trifluorometilo;

R^4 es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y fenilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, fenilo, $-\text{OR}^{11}$ y $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$;

45 R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y fenilo y heteroarilo monocíclico o bicíclico, en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado; en donde el grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, fenilo, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{COOR}^{14}$, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ y $\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$;

o

50 R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un sistema anular heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, $-\text{SO}_{(n)}$ (donde $n = 0, 1$ o 2) y átomos de nitrógeno, en el cual el anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de fenilo, heteroarilo, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{COR}^{20}$, $-\text{COOR}^{14}$, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ y $\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$;

$\text{NR}^{15}\text{COR}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido adicionalmente por 1 o 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de grupos halo, $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ y $-\text{OR}^{17}$ o ciano, nitro, $-\text{OR}^{20}$, $-\text{COOR}^{20}$, $-\text{COR}^{20}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{CONR}^{18}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{20}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, y $\text{NR}^{18}\text{SO}_2\text{R}^{19}$).

5 R^{10} es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, fenilo, $-\text{OR}^{17}$ y $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$; y cada uno de R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} es independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo.

10 R^{18} , R^{19} , y R^{20} son hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o heteroarilo (en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado) o fenilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^4$, $-\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{COR}^7$ - COOR^7 , $-\text{NR}^8\text{COR}^9$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o heteroarilo.

15 Ciertos compuestos de fórmula (1) son capaces de existir en formas estereoisómeras. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de fórmula (1) y mezclas de los mismos incluyendo racematos.

La síntesis de formas ópticamente activas se puede llevar a cabo por medio de técnicas estándar de química orgánica bien conocidas en el arte, por ejemplo por medio de síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. De manera similar, la actividad anteriormente mencionada se puede evaluar usando la técnicas estándar de laboratorio a que se hace referencia de aquí en adelante.

20 Dentro de la presente invención se debe entender que un compuesto de fórmula (1) o una sal, solvato o un éster hidrolizable *en vivo* del mismo pueden exhibir el fenómeno de tautomerismo y que los dibujos de las fórmulas en esta especificación pueden representar sólo una de las posibles formas tautómeras. Debe entenderse que la invención abarca cualquier forma tautómera y mezclas de las mismas y no se limita simplemente a una forma tautómera cualquiera utilizada en los dibujos de las fórmulas. Los dibujos de las fórmulas en esta especificación
25 pueden representar sólo una de las posibles formas tautómeras y debe entenderse que la especificación abarca todas las posibles formas tautómeras de los compuestos dibujados, no sólo aquellas formas que ha sido posible mostrar gráficamente en el presente documento.

30 Debe entenderse también que ciertos compuestos de fórmula (1) y sales de los mismos pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas citadas.

La presente invención se refiere a los compuestos de fórmula (1) como se definió 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, por ejemplo,
35 incluir, sales de adición ácida de los compuestos de fórmula (1) como se definió anteriormente, que son suficientemente básicas para formar dichas sales. Tales sales de adición incluyen, por ejemplo, sales con ácidos inorgánicos u orgánicos que proporcionan 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
40 incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, hidrógeno sulfatos, aquilsulfonatos, 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 básica de los compuestos de fórmula (1) como se definió anteriormente, que son suficientemente ácidas para formar dichas sales. Tales sales se pueden formar con una base orgánica o inorgánica que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable. Tales sales con bases orgánicas o inorgánicas incluyen por ejemplo una sal de metal alcalino, tal como una sal de litio, sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio o 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-hidroxietyl)amina. Otras sales de adición básica incluyen
45 aluminio, zinc, benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaina.
50

La presente invención se refiere además a un éster hidrolizable *en vivo* de un compuesto de fórmula (1). Un éster hidrolizable *en 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 de origen o alcohol. Tales ésteres se pueden identificar administrando, por ejemplo, por vía intravenosa a un animal de ensayo,
55 el compuesto bajo ensayo y posteriormente examinar los fluidos corporales del animal de ensayo.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen alcoximetil ésteres de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metoximetilo, alcanoiloximetil ésteres de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo pivaloiloximetilo, ftalidil ésteres, cicloalcoxi de 3 a 8 átomos de carbono carboniloxialquil ésteres de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; 1,3-dioxolen-2-onilmetil ésteres, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-onilmetilo, y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono carboniloxietil ésteres por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo y pueden formarse en cualquier grupo carboxi en los compuestos de esta invención.

Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para hidroxil incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres fosforamídicos cíclicos) y α -aciloxialquil éteres y compuestos relacionados que como resultado de la hidrólisis *en vivo* del éster se rompen para producir el(los) grupo(s) hidroxil. Ejemplos de α -aciloxialquil éteres incluyen acetoximetoxi y 2,2-dimetilpropioniloximetoxi. Una selección de grupos que forman ésteres hidrolizables *en vivo* para hidroxil incluyen alcanoil de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo acetilo; benzoilo; fenilacetilo; benzoilo sustituido y fenilacetilo, alcoxicarbonilo de 1 a 10 átomos de carbono (para producir ésteres de carbonato de alquilo), por ejemplo etoxicarbonilo; di-alquilcarbamoilo de 1 a 4 átomos de carbono y N-(di-alquilamino)etilo de 1 a 4 átomos de carbono)-N-alquilcarbamoilo de 1 a 4 átomos de carbono (para producir carbamatos); di-alquilaminoacetilo de 1 a 4 átomos de carbono y carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes del anillo sobre fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, alquilaminometilo de 1 a 4 átomos de carbono y di-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)aminometilo, y morfolino o piperazino enlazados a un átomo de nitrógeno del anillo a través de un grupo de enlazamiento de metileno a la posición 3 o 4 del anillo de benzoilo. Otros ésteres hidrolizables *en vivo* interesantes incluyen, por ejemplo, $R^A C(O)O$ (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-CO-, en donde R^A es por ejemplo, benciloxi-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o fenilo. Sustituyentes adecuados sobre un grupo fenilo en tales ésteres incluyen, por ejemplo, 4-piperazino de 1 a 4 átomos de carbono-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, piperazin -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y morfolin -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

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

"Carbociclo de 3 a 7 átomos de carbono" es un anillo monocíclico saturado, parcialmente saturado o insaturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo en donde un grupo $-CH_2-$ puede opcionalmente ser reemplazado por un $-C(O)-$. Ejemplos adecuados de "carbocíclico" son ciclopropilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, 4-oxociclohex-1-ilo y 3-oxociclohept-5-en-1-ilo.

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

Ejemplos de "alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butiloxi, pentiloxi, 1-etilpropoxi y hexiloxi. Ejemplos de "alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono" incluyen metilamino, etilamino, propilamino, butilamino y 2-metilpropilimino. Ejemplos de "di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)amino" incluyen dimetilamino, N-metil-N-etilamino, dietilamino, N-propil-N-3-metilbutilamino. Ejemplos de "N-(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)-N-(fenil)amino" incluyen N-metil-N-fenilamino, N-propil-N-fenilamino y N-(2-metilbutil)-N-fenilamino. Ejemplos de "N-(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)carbamoilo" son N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo y N-(2-etilbutil)carbamoilo. Ejemplos de "N-(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)-N-(fenil)carbamoilo" incluyen N-metil-N-fenilcarbamoilo, N-butil-N-fenilcarbamoilo y N-(3-metilpentil)-N-(fenil)carbamoilo. Ejemplos de "N,N-di(alquil de 1 a 6 átomos de carbono)carbamoilo" incluyen N,N-dimetilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo y N-propil-N-(2-metilbutil)carbamoilo. Ejemplos de "alquiltio de 1 a 6 átomos de carbono" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y 2-metilbutiltio.

"Heteroarilo" es un anillo arilo monocíclico o bicíclico, que contiene 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos del anillo se escogen de nitrógeno, azufre u oxígeno. Ejemplos de heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxadiazolilo, oxadiazolilo, isotiadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, piridinonilo, pirimidindionilo, benzofuranilo, benzotieno, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 4H-cromen-4-onilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, y naftiridinilo. Convenientemente heteroarilo se selecciona de imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, furanilo, tienilo, isoxazolilo, o indazolilo. Anillos heterocíclicos completamente saturados incluyen ejemplos tales como oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, isoxazolidinilo, tetrahidropirano, y

piperidinilo, piperazinilo, piperazinonilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-1-oxido, tiomorfolinil-1,1-dioxido, oxazinanonilo, quinuclidinilo, homopiperidinilo y homopiperazinilo, 9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanilo y tetrahidropiridinilo.

- 5 Ejemplos de "un anillo de 3 - 8 miembros que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 átomos seleccionados de O, S y NR⁸" incluyen oxetanilo, azetidino, benzodiazolilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, isoxazolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinonilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-1-oxido, tiomorfolinil-1,1-dioxido, oxazinanonilo, quinuclidinilo, homopiperidinilo y homopiperazinilo tetrahidrodioxanilo. Ejemplos de "un sistema anular heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros" incluyen azetidino, pirrolidinilo, isoxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinonilo, homopiperazinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-1-oxido, tiomorfolinil-1,1-dioxido, oxazinanonilo, quinuclidinilo y morfolinilo.

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

Valores convenientes de R¹, R², R³, y X son los siguientes:

- 15 R¹ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, en donde el grupo está sustituido por fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, bromo, metoxi, metilo y trifluorometilo.

X es -CH₂-, un enlace, oxígeno, azufre, sulfóxido, o sulfona;

R² es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono en donde el grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo y flúor; o

- 20 R² es un anillo de 5 - 6 miembros que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de O, S, -NR⁸ y por lo cual el anillo está opcionalmente sustituido por -OR⁴.

- 25 R³ es carbociclilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NR⁵R⁶, fenilo, heteroarilo monocíclico o bicíclico en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado y uno o más átomos de carbono del anillo pueden formar un grupo carbonilo, y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, heteroarilo, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷-, -COR²⁰-, -NR⁸COR⁹-, -SO₂R¹⁰-, -SO₂NR⁵R⁶-, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [opcionalmente sustituido además por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de -OR²⁰-, -COR²⁰-, -NR¹⁸R¹⁹-, -CONR¹⁸R¹⁹-, fenilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico, en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado; y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de nitro, -OR²⁰-, -NR⁵R⁶-, -NR⁸COR⁹-, heteroarilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido además por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, -OR²⁰).

Valores convenientes de R⁴ - R¹⁷ son los siguientes:

R⁴ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

- 35 R⁵ y R⁶ son un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno y átomos de nitrógeno.

R⁷, R⁸, R⁹, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷ son independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo.

- 40 Valores convenientes de R¹⁸ - R²⁰ son los siguientes:

R¹⁸, R¹⁹ y R²⁰ son hidrógeno, fenilo, heteroarilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido por NR⁸R⁹).

Valores preferidos de R¹, R², R³, y X son los siguientes:

- 45 R¹ es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (tal como -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH₂(CH₃)- o -CH₂(CH₃)CH₂-) en donde el grupo está sustituido por fenilo opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor y cloro. Se prefiere particularmente bencilo.

X es $-\text{CH}_2-$, un enlace, oxígeno, o azufre. Se prefiere particularmente oxígeno.

R^2 es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono (tal como metoxi, etoxi, ciclopropiloxi o isopropiloxi), hidroxil y flúor, hidroxil es particularmente preferido; o R^2 es un anillo de cinco miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo seleccionado de O o $-\text{NR}^8$ y por lo cual el anillo está opcionalmente sustituido por $-\text{OR}^4$.

R^3 es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (tal como metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo) o $-\text{NR}^5\text{R}^6$ (tal como azetidino, pirrolidino, morfolino, piperidino, piperazino) o fenilo o un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico (tal como 1-metilimidazolilo o 1,2-dimetilimidazolilo).

10 Valores preferidos de $\text{R}^4 - \text{R}^{17}$ son los siguientes:

R^4 es hidrógeno, o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono (tal como metilo, etilo, ciclopropilo o isopropilo)

R^5 y R^6 son un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 2 átomos de carbono (tal como metilo y etilo) o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros (tal como azetidino; pirrolidino, piperidino) o que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno (tal como morfolino) o nitrógeno (tal como piperazino).

$\text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{11}, \text{R}^{12}, \text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}, \text{R}^{16}, \text{R}^{17}$ son independientemente hidrógeno, o alquilo de 1 a 2 átomos de carbono (tal como metilo o etilo).

Valores preferidos de $\text{R}^{18} - \text{R}^{20}$ son los siguientes:

20 $\text{R}^{18}, \text{R}^{19}$ y R^{20} son hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido adicionalmente por NR^8R^9).

Tales valores pueden ser usados según sea conveniente con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidas aquí anteriormente o más adelante.

Compuestos particulares de la invención incluyen:

N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida

25 (R,S)N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[3,4-dihidroxibutil]pirimidin-4-il]azetidino-1-sulfonamida; y

N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]pirimidin-4-il]azetidino-1-sulfonamida

N-(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi)pirimidin-4-il]azetidino-1-sulfonamida; y

N-(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi)pirimidin-4-il]azetidino-1-sulfonamida

N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2S)-2,3-dihidroxipropil]oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidino-sulfonamida

30 N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidino-sulfonamida

N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-2-tiazol-sulfonamida

N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-4-piridin-sulfonamida

N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1-piperazino-sulfonamida

35 N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridin-sulfonamida

N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidino-sulfonamida

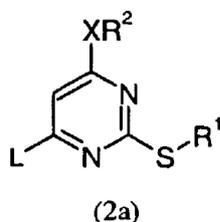
N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-metano-sulfonamida

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-4-morfolin-sulfonamida.
 N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1-pirrolidin-sulfonamida
 N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-ciclopropano-sulfonamida
 N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

- 5 N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirrimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida
 N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida
 N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida
 N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[[[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidín-sulfonamida
 N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[[[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi]-4-pirimidinil]-metano-sulfonamida
 10 N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[[[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidín-sulfonamida
 N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[[[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi]-4-pirimidinil]-1-piperazin-sulfonamida
 5-(azetidín-1-ilcarbonil)-N-[2-[[[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]pirimidin-4-il]furan-2-sulfonamida.

Cada uno de los compuestos anteriormente mencionados y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o ésteres hidrolizables *en vivo* de los mismos, tomados individualmente son un aspecto particular de la invención.

- 15 La presente invención proporciona además un proceso para la preparación de compuestos de fórmula (1) como se definió anteriormente que comprende:
 (a) tratar un compuesto de fórmula (2a):



- 20 en donde R¹, R² y X son como se define en la fórmula (1) y L es un grupo saliente tal como halógeno con sulfonamidas (R³SO₂NH₂) donde R³ es como se define en la fórmula (1).

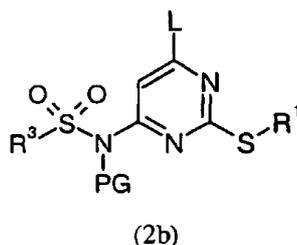
y opcionalmente después de eso (i), (ii), (iii), (iv), o (v) en cualquier orden:

- i) remover cualquiera de los grupos e protección;
 ii) convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto adicional de fórmula (1)
 iii) formar una sal
 25 iv) formar un profármaco
 v) formar un éster hidrolizable *en vivo*.

- 30 La reacción de compuestos de fórmula (2a) en donde R¹, R² y X son como se define en la fórmula (1) con sulfonamidas (R³SO₂NH₂), donde R³ es como se define en la fórmula (1), se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada, solvente y catalizador calentado térmicamente o por microondas. Ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonatos metálicos tal como aquellos de cesio, potasio, litio o sodio. Más preferiblemente se usa carbonato de cesio. Los solventes adecuados incluyen tolueno y éteres tales como anisol, tetrahidrofurano, 1,4-

dioxano, glima y diglima. Preferiblemente, se usa 1,4-dioxano. La temperatura de la reacción puede estar entre 10°C y 120°C, preferiblemente a 100°C. Los ejemplos de catalizadores adecuados incluyen una fuente adecuada de paladio (0) tal como paladio tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), o tetrakis trifenílfosfina paladio ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$) (ya sea en 0,01 - 0,5 equivalentes molares) en presencia de un ligando adecuado tal como (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis[difenilfosfina (Xantphos), o 2-diciclohexil-fosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo o 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil,1,1'-bifenilo (XPHOS) (ya sea en 0,01 - 0,5 equivalentes molares). Preferiblemente la combinación catalizadora es tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) con 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil,1,1'-bifenilo (Xphos) en 0,01 - 0,5 equivalentes molares en 1,4-dioxano a 100°C con carbonato de cesio como la base;

10 o (b) tratar un compuesto de fórmula (2b):



en donde R^1 y R^3 son como se define en la fórmula (1), L es un grupo saliente tal como halógeno, PG es un grupo de protección conveniente o hidrógeno y donde X es oxígeno o azufre, con alcoholes HOR^2 o tioles HSR^2 respectivamente en donde R^2 es como se define en la fórmula (1) en presencia de una base adecuada y solvente, y

15 opcionalmente después de eso (i), (ii), (iii), (iv), o (v) en cualquier orden:

i) remover cualquiera de los grupos de protección;

ii) convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto adicional de fórmula (1)

iii) formar una sal

iv) formar un profármaco

20 v) formar un éster hidrolizable *en vivo*.

Ejemplos de bases adecuadas incluyen los hidruros de metal alcalino tales como Na o K, o alcóxidos metálicos tales como tert-butóxido de Li, Na o K, hexametildisilazidas de metal alcalino tales como hexametildisilazida de Li, Na o K, o carbonatos metálicos tales como Na, K, Cs. Los solventes adecuados incluyen N,N-dimetilamidas, 1-metil-2-pirolidinona, tolueno y éteres tales como anisol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima.

25 También, compuestos de fórmula (1) en donde R^1 y R^3 son como se define en la fórmula (1), L es un grupo saliente tal como halógeno, PG es un grupo de protección conveniente o hidrógeno y X es $-\text{CH}_2-$ o un enlace, pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (2b) en donde R^2 es como se define en la fórmula (1) por tratamiento con un alqueno protegido en forma adecuada bajo condiciones de reacción del tipo "acoplamiento de Heck" (Synlett, 2003, No. 8 páginas 1133 - 1136) o con un ácido o éster borónico protegido en forma conveniente bajo condiciones

30 de reacción del tipo "acoplamiento de Suzuki" (JACS, 1999, No. 121, páginas 9550 - 9561, JACS 2001, No 123, páginas 10099 - 10100) en presencia de un catalizador de paladio adecuado, ligando, sal, base y solvente con calentamiento térmico o por microondas.

Para los acoplamientos tipo "Heck", los ejemplos de catalizadores de paladio adecuados, sales, bases y solventes incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), o di-acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$); las sales añadidas incluyen cloruro de potasio, cloruro de tetra-n-butilamonio; y las bases incluyen tri-n-butilamina o di-isopropiletilamina; y los solventes incluyen N,N-dimetilformamida o N-metil-pirolidin-2-ona.

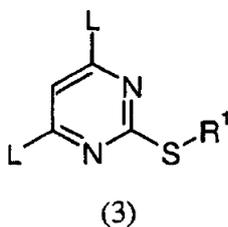
35

Para los acoplamientos del tipo "Suzuki", los ejemplos de catalizadores de paladio adecuados, ligandos, sales, bases y solventes incluyen di-acetato de paladio; con ligandos tri-ciclohexilfosfina, o 2,2'-bis-diciclohexil-fosfino-1,1'-bifenilo o di-t-butilfosfino-1,1'-bifenilo o tri-t-butilfosfina; con sales de fosfato de potasio (K_3PO_4) o fluoruro de potasio en solventes de tetrahidrofurano o 1,4-dioxano.

40

Compuestos de fórmula (2a) en donde R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (1), y X es oxígeno o azufre pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (3) en donde R^1 es como se define en la fórmula (1) y L es un

grupo saliente tal como halógeno por tratamiento con alcoholes HOR^2 o tioles HSR^2 en donde R^2 es como se define en la fórmula (1) en presencia de una base adecuada y solvente.



5 Los ejemplos de bases adecuadas incluyen los hidruros de metales alcalinos tales como Na o K, o alcóxidos metálicos tales como tert-butóxido de Li, Na o K, hexametildisilazidas de metal alcalino tales como hexametildisilazida de Li, Na o K, o carbonatos metálicos tales como Na, K, Cs. Los solventes adecuados incluyen N,N-dimetilamidas, 1-metil-2-pirrolidinona, éteres tales como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima. Preferiblemente se emplea hidruro de sodio en tetrahydrofurano a temperatura ambiente hasta reflujo.

10 También, compuestos de fórmula (2a) en donde R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (1), y X es $-\text{CH}_2-$ o un enlace pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula (3) en donde R^1 es como se define en la fórmula (1) y L es un grupo saliente tal como halógeno, por medio de tratamiento con un alqueno adecuadamente protegido bajo condiciones de reacción del tipo "acoplamiento de Heck" (Synlett, 2003, No. 8 páginas 1133 - 1136) o con un ácido o éster borónico protegido en forma conveniente bajo condiciones de reacción del tipo "acoplamiento de Suzuki" (JACS, 1999, No. 121, páginas 9550 - 9561, JACS 2001, No 123, páginas 10099 - 10100) en presencia de
15 un catalizador de paladio adecuado, ligando, sal, base y solvente con calentamiento térmico o por microondas.

Para los acoplamientos tipo "Heck", los ejemplos de catalizadores de paladio adecuados, sales, bases y solventes incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), o di-acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$); las sales añadidas incluyen cloruro de potasio, cloruro de tetra-n-butilamonio; y las bases incluyen tri-n-butilamina o di-isopropiletilamina; y los solventes incluyen N,N-dimetilformamida o N-metil-pirrolidin-2-ona. Preferiblemente, se
20 emplea di-acetato de paladio, con la sal cloruro de tetra-n-butilamonio, con la base tri-n-butilamina en el solvente N,N-dimetilformamida a 95°C .

Para los acoplamientos del tipo "Suzuki", los ejemplos de catalizadores de paladio adecuados, ligandos, sales, bases y solventes incluyen di-acetato de paladio; con los ligandos tri-ciclohexilfosfina, o 2,2'-bis-diciclohexil-fosfino-1,1'-bifenilo o di-t-butilfosfino-1,1'-bifenilo o tri-t-butilfosfina; con sales de fosfato de potasio (K_3PO_4) o fluoruro de
25 potasio en solventes de tetrahydrofurano o 1,4-dioxano. Preferiblemente, se emplea di-acetato de paladio con el ligando 2,2'-bis-diciclohexil-fosfino-1,1'-bifenilo con la sal fosfato de potasio (K_3PO_4) en el solvente tetrahydrofurano a temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (2b) en donde R^1 y R^3 son como se define en la fórmula (1), L es un grupo saliente tal como halógeno y PG es un grupo de protección adecuado o halógeno se pueden preparar por medio de la reacción
30 de compuestos de fórmula (3), en donde R^1 es como se define en la fórmula (1) y L es un grupo saliente tal como halógeno con sulfonamidas ($\text{R}^3\text{SO}_2\text{NHPG}$) donde R^3 es como se define en la fórmula (1) y PG es un grupo de protección adecuado o hidrógeno, en presencia de una base adecuada, solvente y catalizador calentados térmicamente o por medio de microondas.

y opcionalmente después de eso (i) o (ii) en cualquier orden:

35 i) adición de cualquiera de los grupos de protección;

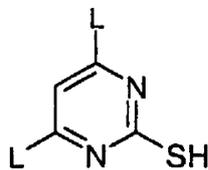
ii) conversión del compuesto de fórmula (2b) en un compuesto adicional de fórmula (2b)

Los ejemplos de bases adecuadas incluyen los hidruros de metal alcalino tales como Na o K, o alcóxidos metálicos tales como tert-butóxido de Li, Na o K, hexametildisilazidas de metal alcalino tales como hexametildisilazida de Li, Na o K, o carbonatos metálicos tales como Na, K, Cs. Los solventes adecuados incluyen acetonitrilo, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima. La temperatura de la reacción puede estar entre 10°C y 120°C . Los
40 ejemplos de catalizadores adecuados incluyen una fuente adecuada de paladio (0) tal como tetrakis trifenilfosfina paladio ($\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) en presencia de un ligando adecuado tal como (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diiil)bis[difenilfosfina (Xantphos), o 2-diciclohexil-fosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo o 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil,1,1'-bifenilo (XPHOS).

45 Compuestos de fórmula (3) en donde R^1 es como se define en la fórmula (1) y L es halógeno se pueden preparar a

partir de compuestos de fórmula (3) en donde R^1 es como se define en la fórmula (1) y L es OH por reacción con un agente de halogenación tal como oxícloruro de fósforo. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de N,N-dimetilanilina a reflujo.

Compuestos de fórmula (3) en donde R^1 es como se define en la fórmula (1) y L es OH;



(4)

5

pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (4) en donde L es OH por reacción con haluros de alquilo (R^1A) donde R^1 es como se define en la fórmula (1) y A es halógeno en presencia de una base adecuada y un solvente.

10

Los ejemplos de bases adecuadas incluyen los hidróxidos de metal alcalino tales como Li, Na, o K, o carbonatos metálicos tales como Li, Na, K o Cs, o acetatos metálicos tales como Li, Na, K o Cs, o alcóxidos metálicos tales como tert-butóxido de Li, Na, K. Los solventes adecuados incluyen agua, N,N-dimetilamidas, 1-metil-2-pirrolidiona, éteres tales como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glima y diglima y alcoholes tales como metanol, etanol y tert-butanol o acetonitrilo. Preferiblemente, se usa acetato de sodio en acetonitrilo y agua a temperatura de 40°C.

15

Los compuestos de las fórmulas (4) se encuentran también comercialmente disponibles, son bien conocidos en la literatura o pueden ser fácilmente preparados usando técnicas conocidas.

En cada una de las variantes del proceso explicadas anteriormente para la preparación de los compuestos de la fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o éster hidrolizable in vivo de los mismos, cada uno de los materiales convenientes o adecuados establecidos o condiciones de reacción representa un aspecto individual y diferente de la presente invención.

20

Aquellas personas ordinariamente capacitadas en el arte se darán cuenta que en los procesos de la presente invención ciertos grupos funcionales tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o en los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por medio de grupos de protección. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de fórmula (1) pueden involucrar, en una etapa apropiada, la remoción de uno o más grupos de protección. La protección y desprotección de grupos funcionales está completamente descrita en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y en 'Protective Groups in Organic Synthesis', 2da edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

25

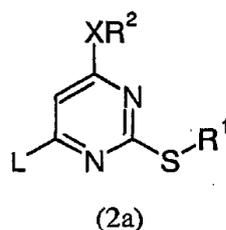
Ejemplos de grupos salientes convenientes se suministran en textos estándar de química tales como "Organic Chemistry" por Jonathan Clayden et al., publicado por Oxford University Press (3ra Edición 2005). Ellos incluyen grupos halógeno, mesilato y tosionato. Halógeno, tal como cloro es un grupo saliente preferido.

30

Un compuesto de fórmula (1) puede ser preparado a partir de otro compuesto de fórmula (1) y un compuesto de fórmula (2b) puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula (2b) por medio de una modificación química. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen reacciones estándar de alquilación, arilación, heteroarilación, acilación, sulfonación, fosforilación, halogenación aromática y acoplamiento. Estas reacciones pueden ser utilizadas para añadir nuevos sustituyentes o para modificar sustituyentes existentes. Alternativamente, se pueden modificar los sustituyentes existentes en compuestos de fórmula (1) y fórmula (2b), por ejemplo, por oxidación, reducción, eliminación, hidrólisis u otras reacciones de disociación para producir otros compuestos de fórmula (1) y fórmula (2b) respectivamente.

35

Compuestos de la fórmula (2a)



en donde R^1 , R^2 y X son como se define en la fórmula (1) y L es un grupo saliente tal como halógeno, a condición de que cuando R^1 es bencilo, X es oxígeno, R^2 es metilo entonces L no sea cloro o cuando R^1 es bencilo, X es un enlace, R^2 es propilo entonces L no sea cloro, representa un aspecto adicional de la invención.

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

10 Los compuestos de fórmula (1) tienen actividad como composiciones farmacéuticas, en particular como moduladores de la actividad del receptor de quimioquina (especialmente CXCR²), y pueden ser usados en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de condiciones/enfermedades en animales humanos y no humanos que son exacerbadas o causadas por una producción excesiva o no regulada de quimioquinas. Ejemplos de tales condiciones/enfermedades incluyen (tomada cada una en forma independiente):

15 (1) el tracto respiratorio - enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma, tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y asma causada por polvo, particularmente asma crónica o inveterada (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 (fiebre de heno) y rinitis vasomotora; sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática;

20 (2) huesos y articulaciones - artritis reumatoide, espondilo artropatías seronegativas (que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behchet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;

25 (3) piel - psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo ampolloso, epidermólisis ampollosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, uveítis, alopecia areata y conjuntivitis vernal;

30 (4) tracto gastrointestinal - enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis indeterminada, colitis microscópica, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, diarrea no inflamatoria, alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos lejos del intestino, por ejemplo, migraña, rinitis y eczema;

35 (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 por SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia corporal y demencia vascular de Lewy; polineuropatías, por ejemplo síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal, plexopatías; desmielinización del SNC, por ejemplo, esclerosis múltiple, encefalomielitis diseminada / hemorrágica aguda, y panencefalitis esclerosante subaguda; trastornos neuromusculares, por ejemplo, miastenia grave y el síndrome de Lambert-Eaton, trastornos espinales, por ejemplo, paraparesia espástica tropical, y síndrome del hombre rígido: síndromes paraneoplásicos, por ejemplo, degeneración cerebelar y encefalomielitis; trauma del SNC; migraña y accidente cerebrovascular.

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

45 (7) rechazo de aloinjertos - agudo y crónico, por ejemplo, posterior a trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad crónica huésped contra injerto;

(8) cánceres - especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma maligno, cáncer de próstata y sarcoma escamoso, y metástasis tumoral, cáncer de piel no melanoma y metástasis de quimioprevención;

(9) enfermedades - en las cuales la angiogénesis está asociada con niveles elevados de quimioquina CXCR2 (por ejemplo NSCLC, retinopatía diabética);

5 (10) fibrosis quística;

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

(12) enfermedades del sistema reproductivo - por ejemplo trastornos de la ovulación, menstruación e implantación, parto prematuro, endometriosis;

10 (13) lesión por reperfusión - en el corazón, el cerebro, las extremidades periféricas y otros órganos, inhibición de la aterosclerosis.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se define más adelante para uso en terapia.

15 Preferiblemente, los compuestos de la invención se utilizan para tratar enfermedades en las que el receptor de quimioquinas pertenece a la subfamilia del receptor de quimioquina CXC, más preferiblemente el receptor de quimioquina objetivo es el receptor CXCR2

Condiciones particulares que pueden ser tratadas con los compuestos de la invención son cáncer, enfermedades en las que la angiogénesis está asociada con niveles elevados de quimioquina CXCR2, y enfermedades inflamatorias tales como asma, rinitis alérgica, EPOC, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, osteoartritis u osteoporosis

20 Como un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de la fórmula (1) pueden tener utilidad como antagonistas del receptor de CX3CR1. Se espera que tales compuestos sean particularmente útiles en el tratamiento de trastornos dentro del sistema nervioso central y periférico y otras afecciones caracterizadas por una activación de microglía y / o infiltración de leucocitos (por ejemplo, accidente cerebrovascular / isquemia y trauma de cabeza). En particular, los compuestos están indicados para uso en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos o enfermedad desmielinizante en mamíferos, incluyendo el hombre. Más particularmente, los compuestos están indicados para uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los compuestos también están indicados para ser útiles en el tratamiento del dolor, la artritis reumatoide, la osteoartritis, accidente cerebrovascular, la aterosclerosis y la hipertensión arterial pulmonar.

30 Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar enfermedades en las que el receptor de quimioquina pertenece a la subfamilia de receptores de quimioquinas CCR, más preferiblemente el receptor de quimioquina objetivo es el receptor CCR2b.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió aquí anteriormente para su uso como un medicamento.

35 En un aspecto aún adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió aquí anteriormente para su uso como un medicamento para el tratamiento de enfermedades humanas o condiciones en las que la modulación de la actividad del receptor de quimioquina es beneficioso.

40 En un aspecto incluso adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió aquí anteriormente para uso como un medicamento para el tratamiento del asma, rinitis alérgica, cáncer, EPOC, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, osteoartritis u osteoporosis.

45 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades humanas o condiciones en las que la

modulación de la actividad del receptor de quimioquina es beneficioso.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *en vivo* del mismo, como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del asma, rinitis alérgica, cáncer, EPOC, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, osteoartritis u osteoporosis.

En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que se especifique lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.

La invención proporciona además un método para tratar una enfermedad mediada por quimioquina en donde la quimioquina se une a un receptor de quimioquina (especialmente CXCR2), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *en vivo*, como se definió aquí anteriormente.

La invención también proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria, especialmente asma, rinitis alérgica, EPOC, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, osteoartritis u osteoporosis, en un paciente que sufre de, o que está en riesgo de padecer dicha enfermedad, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *en vivo* del mismo, como se definió aquí anteriormente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosificación administrada variará, por supuesto, con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.

La compuestos de la fórmula (1) y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o ésteres hidrolizables *en vivo* de los mismos se pueden usar por sí mismos pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto / sal / solvato / éster (ingrediente activo) de la fórmula (1) es asociado con un adyuvante, diluyente o portador 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% por ciento 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, todos los porcentajes en peso con base en la composición total.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *en vivo* del mismo, como se definió aquí anteriormente, junto con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (1), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *en vivo* del mismo, como se definió aquí anteriormente, con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar tópicamente (por ejemplo al pulmón y/o a las vías respiratorias o a la piel) en la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcanos y formulaciones en polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo, por administración oral en forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o por administración rectal en forma de supositorios o por vía transdérmica. Preferiblemente, los compuestos de la invención se administran por vía oral.

Además de usarlos como medicamentos terapéuticos, los compuestos de fórmula (1) y sus sales, solvatos o ésteres hidrolizables *en vivo* farmacéuticamente aceptables son también útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y estandarización de sistemas de ensayo *en vivo* e *en vitro* para la evaluación del efecto de la actividad de modulación de la quimioquina en animales de laboratorio tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

La invención se refiere además a terapias de combinación en donde un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *en vivo* del mismo, o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de fórmula (1) se administra concurrentemente o secuencialmente con la terapia y/o con un agente para el tratamiento de uno cualquiera entre asma, rinitis alérgica, cáncer, EPOC, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, osteoartritis u osteoporosis.

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome del intestino irritable, EPOC, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes tales como inhibidores de TNF- α , tales como anticuerpos monoclonales

- anti-TNF (tales como Remicada, CDP - 870 y D.sub2.E.sub7.) y moléculas de inmunoglobulina del receptor de TNF (tales como Enbrel.reg.), 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, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib) dosis bajas de metotrexato, lefunomida; ciclesonida; hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral. Para la enfermedad inflamatoria intestinal y el trastorno del intestino irritable otros agentes convenientes incluyen sulfasalazina y los 5-ASA, ésteroides tópicos y sistémicos, inmunomoduladores e inmunosupresores, antibióticos, probióticos y antiintegrinas.
- 5
- 10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, un inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) un antagonista tal como zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas; hidrazonas de 2,6-di-terc-butilfenol; metoxitetrahidropiranos tales como ZD-2138 de Zeneca; el compuesto SB-210661; compuestos 2-ciano-naftaleno sustituidos con piridinilo tales como L-739.010, compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746.530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.
- 15
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor para leucotrienos LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4., y LTE.sub4. seleccionado entre el grupo que consiste de las fenotiazin-3-onas tales como L-651.392; compuestos de amidino 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 (CGP 45715A) y BAY x 7195.
- 20
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de PDE4 incluyendo inhibidores de la isoforma PDE4D.
- 25
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con antagonistas del receptor H.sub1. antihistamínico, tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor H.sub2 gastroprotector.
- 30
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpaticomimético vasoconstrictor agonista de los receptores adrenérgicos α .sub1 y α .sub2, tales como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina.
- 35
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos tales como bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonistas de los receptores adrenérgicos β .sub1 hasta β .sub4 tales como metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantinas, que incluyen teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o un antagonista del receptor muscarínico (M1, M2, y M3).
- 40
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un mimético tipo I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF - 1).
- 45
- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, tales como prednisona, prednisolona, flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, y furoato de mometasona.
- 50
- La presente invención se refiere además a 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.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con otros moduladores de la función del receptor de quimioquina tales 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.

- 5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisepsis tales como Valant.

- 10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes cardiovasculares tales como bloqueadores de los canales de calcio, agentes reductores de lípidos tales como estatinas, fibratos, bloqueadores beta, inhibidores de Ace, antagonistas del receptor de Angiotensina-2 e inhibidores de la agregación plaquetaria.

- 15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes para el SNC tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos contra el Parkinson (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 nicotina, agonistas de la dopamina e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos contra el Alzheimer tales como donepezilo, tacrina, inhibidores de la COX-2, propentofilina o metrifonato.

- 20 La presente invención se refiere además a 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 convertidora de interleucina (ICE), (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de moléculas de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4, (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de MAP quinasa; (viii) inhibidores de la glucosa - 6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor de B.sub1 y B.sub2 de quinina; (x) agentes antigotosos, por ejemplo colchicina (xi) inhibidores de xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecid, sulfinpirazona, y benzobromarona; (xiii) secretagogos de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina, (xix) antagonistas del receptor NK.sub1 y NK.sub3 de Tachykinin seleccionados entre el grupo consiste en NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418, (xx) inhibidores de elastasa seleccionados entre el grupo que consiste en UT-77 y ZD-0892, (xxi) inhibidores de la enzima convertidora TNFα (TACE); (xxii) inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS) o (xxiii) molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (antagonistas de CRTH2) .

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

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

- 45 (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 de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas tales como 5 - fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxurea, gemcitabina y paclitaxel (Taxol®); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina - C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides de la vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides tales como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano y camptotecina);

- 55 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), subreguladores del receptor de estrógeno (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 aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α - reductasa tales como finasteride;

5 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo inhibidores de la metaloproteínasa como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);

10 (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 la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina / treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa 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;

15 (v) agentes antiangiogénicos tal como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento de células endoteliales anti- vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como aquellos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por medio de otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$ y angiostatina);

20 (vi) agentes que causan daño vascular, tales como Combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a los objetivos enumerados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

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

30 (ix) enfoques de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo enfoques *ex vivo* e *in vivo* para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o factor estimulador de colonias macrófagos - granulocitos, estrategias para disminuir la anergia de células T, estrategias que utilizan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina, y enfoques que usan anticuerpos anti - idiotípicos.

Datos farmacológicos

Ensayo de enlazamiento del ligando

40 La [¹²⁵I]IL-8 (humana, recombinante) fue adquirida a través de Amersham, R. U. Con un actividad específica de 2.000Ci/mmol. Todos los otros compuestos químicos eran de grado analítico. Se expresaron altos niveles de hrCXCR2 en células HEK 293 (células 293 de riñón de embrión humano ECACC No. 85120602) (Lee et al. (1992) J. Biol. Chem. 267, páginas 16283 - 16291). Se amplificó y clonó ADNc de hrCXCR2 a partir de ARNm de neutrófilos humanos. Se clonó el ADN en PCRScript (Stratagene) y se identificaron los clones utilizando ADN. Se subclonó la secuencia de codificación en el vector de expresión eucariota RcCMV (Invitrogen). Se preparó ADN del plásmido utilizando Megaprep 2500 de Quiagen y transfectó en células HEK 293 usando el reactivo Lipofectamina (Gibco BRL). Se recolectaron las células del clon con la más alta expresión en solución salina amortiguada con fosfato que contiene ácido etilendiaminotetraacético al 0,2% (p/v) (EDTA) y se centrifugó (200 g, 5 min). Se resuspendió el precipitado de células en amortiguador de homogenización enfriado en hielo [HEPES 10 mM (pH 7,4), ditiotreitól 1 mM, EDTA 1 mM y un panel de inhibidores de proteasa (fluoruro de fenil metil sulfonilo 1 mM, 2 μ g/ml de inhibidor de tripsina de soja, benzamidina 3 mM, 0,5 μ g/ml de leupeptina y 100 μ g/ml de bacitracina)] y se dejó que las células se hincharan durante 10 minutos. Se rompió la preparación de células usando un mortero de vidrio de mano / homogenizador de pistilo de PTFE y se recolectaron las membranas celulares por medio de centrifugación (45 minutos, 100,000 g, 4 °C). Se almacenó la preparación de membranas a -70 °C en amortiguador de homogenización complementado con solución salina de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, NaH₂PO₄ 0,4 mM), gelatina al 0,1% (p/v) y glicerol al 10% (v/v).

- 5 Todos los ensayos se llevaron a cabo en placas de filtración de 0,45 μm MultiScreen de 96 pozos (Millipore, R. U.). Cada ensayo contenía [^{125}I]IL-8 $\sim 50 \mu\text{M}$ y membranas (equivalentes a $\sim 200,000$ células) en amortiguador de ensayo [solución salina de Tyrode complementada con HEPES 10 mM (pH 7,4), CaCl_2 1,8 mM, MgCl_2 1 mM, 0,125 mg/ml de bacitracina y gelatina al 0,1% (p/v)]. Además, se disolvió previamente un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con los Ejemplos en DMSO y añadió hasta alcanzar una concentración final de DMSO al 1% (v/v). Se inició el ensayo con la adición de las membranas y después de 1,5 horas a temperatura ambiente se recogieron las membranas por medio de filtración utilizando un colector al vacío MultiScreen de Millipore y se lavó dos veces con amortiguador del ensayo (sin bacitracina). Se removió la placa de respaldo del montaje de la placa MultiScreen, se secaron los filtros a temperatura ambiente, se perforaron y luego se hizo el recuento en un contador γ Cobra.
- 10 Se encontró que los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los Ejemplos 1 - 156 tenían valores pIC_{50} mayores a ($>$) 5,0,

Ensayo de movilización del calcio intracelular

- 15 Se prepararon neutrófilos humanos a partir de sangre periférica tratada con EDTA, como se describió previamente (Baly et al. (1997) *Methods in Enzymology* 287 páginas 70 - 72), en amortiguador de almacenamiento [solución salina de Tyrode (NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, NaH_2PO_4 0,4 mM) complementada con glucosa 5,7 mM y HEPES 10 mM (pH 7,4)].

- 20 Se adquirió la quimioquina $\text{GRO}\alpha$ (humana, recombinante) a través de R&D Systems (Abingdon, R. U.). Todos los otros compuestos químicos eran de 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 describió anteriormente (Merritt et al. (1990) *Biochem. J.* 269, página 513 - 519). Se cargaron las células durante 1 hora a 37°C en el amortiguador de carga (amortiguador de almacenamiento con gelatina al 0,1% (p/v)) que contiene éster fluo-3 AM 5 μM , lavadas con amortiguador de carga y luego resuspendidas en solución salina de Tyrode complementada con glucosa 5,7 mM, albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1 % (p/v), CaCl_2 1,8 mM y 1 mM MgCl_2 . Se pipetearon las células en microplacas de 96 pozos, fondo claro de paredes negras (Costar, Boston, E. U. A.) y se centrifugó (200 g, 5 minutos, temperatura ambiente).
- 25

- Se disolvió previamente un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con los Ejemplos en DMSO y añadió hasta un concentración final de DMSO al 0,1% (v/v). Se iniciaron los ensayos por medio de la adición de una concentración A_{50} de $\text{GRO}\alpha$ y el aumento transitorio en fluorescencia fluo-3 ($\lambda_{\text{Ex}} = 490 \text{ nm}$ y $\lambda_{\text{Em}} = 520 \text{ nm}$) seguida utilizando un FLIPR (lector de placas con formación de imágenes fluorométricas, Molecular Devices, Sunnyvale, E.U.A.).
- 30 Se analizaron los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los Ejemplos y se encontró que eran antagonistas del receptor CXCR2 en neutrófilos humanos.

A continuación se lustrará la invención por medio de los siguientes Ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se establezca otra cosa:

- 35 (i) donde los espectros de resonancia magnética nuclear dados (RMN) fueron medidos en un espectrómetro de 300 o 400 MHz Unity Inova de Varian. Los datos de RMN ^1H se citan en la forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con relación al tetrametil silano (TMS) como estándar interno.

(ii) Los espectros de espectrometría de masas (MS) se midieron en un espectrómetro de plataforma de micromasas o Mat SSQ7000 de Finnigan.

- 40 (iii) los compuestos del título y de los subtítulos de los Ejemplos y métodos fueron nombrados utilizando el programa de nombres / ACD (versión 4.55) de Advanced Chemical Development Inc., Canadá.

- 45 (iv) La cromatografía en columna en fase normal y HPLC en fase normal se llevaron a cabo utilizando una columna de sílice. La purificación por medio de cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (HPLC) se llevó a cabo utilizando ya sea un Micromass LCZ de Waters con un controlador de bomba Waters 600, un detector Waters 2487 y un colector de fracciones FC024 de Gilson o un Delta Prep 4000 de Waters o un sistema de purificación automático Gilson, utilizando una columna de sílice en fase inversa Symmetry, NovaPak o Ex-Terra.

(v) Se utilizan las siguientes abreviaturas:

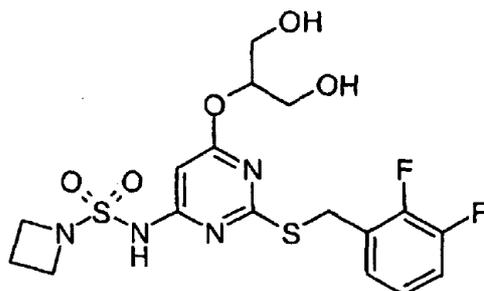
AcOH ácido acético

CHCl_3 cloroformo

	DCM	diclorometano
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	Et ₂ O	éter dietílico
5	EtOAc	acetato de etilo
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
	THF	tetrahidrofurano
	H ₂ O	agua
10	NH ₃	amoniaco

Ejemplo 1

N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



- 15 A una suspensión de N- [2- [(2,3- difluorofenil) metil] tio]-6- [(2- fenil-1,3- dioxan-5 -il) oxi] -4-pirimidinil] -1-azetidinsulfonamida (el producto de la etapa iv) (220 mg) en metanol (5 ml) / agua (0,1 ml) se le añadió piridinio p-toluenosulfonato (20 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas, luego a reflujo durante 20 horas. Se evaporó la mezcla de reacción, se suspendió en agua y extrajo con acetato de etilo (x2). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una mezcla 98:2 de cloruro de metileno y metanol como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 120 mg MS: APCI (+ve) 463, [M+H⁺]
- 20

RMN ¹H: (DMSO) δ 2.13 (quinteto, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.89 (t, 4), 4.44 (s, 2H), 4.78 (t, 2H), 5.13 (quinteto, 1H), 6.15 (s, 1H), 7.17 (dq, 1H), 7.36 (dq, 1H), 7.45 (dt, 1H), 11.11 (bs, 1H);

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

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

A una suspensión de 2-mercaptopirimidin-4,6-diol (55,6 g) en agua (735 ml) se le añadió acetato de sodio (47,4 g) con agitación formando una solución completa durante 20 minutos. Se añadió luego una solución de bromuro de 2,3-difluorobencilo (80 g) en acetonitrilo (73,5 ml) gota a gota durante 15 minutos y se calentó la mezcla resultante a 40 °C con agitación durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se filtró luego el precipitado resultante y lavó con H₂O (1L) antes de secar al vacío a 100°C para producir el compuesto del subtítulo como un sólido cremoso.

30

Rendimiento: 101,5 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).

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

A una mezcla del producto del subtítulo de la etapa i) (101,5 g) con cloruro de banciltrietilamonio (8,6 g) en 1,2-dimetoxietano (550 ml) se le añadió oxiclorigenato de fósforo (70 mL) y se calentó la mezcla a 85°C durante 5 h. Se permitió que se enfriara la reacción y se removieron los solventes y el exceso de oxiclorigenato de fósforo al vacío antes de particionamiento entre acetato de etilo y agua con hielo. Se separaron las capas y se concentraron al vacío los compuestos orgánicos secos (MgSO₄) para producir el producto sin purificar como un aceite color marrón pálido que solidificó en reposo. Se purificó el producto sin purificar por medio de cromatografía en columna (EtOAc / iso-hexano al 4%) para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 90 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)

iii) 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi]-pirimidina

- 10 A una solución de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (484 mg) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio al 60% (110 mg) y se calentó la mezcla a reflujo durante 25 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente se le añadió 4,6-dicloro-2-[[2,3-difluorobencil]tio]pirimidina (el producto de la etapa (ii) (75 mg) y se calentó la reacción a reflujo durante a 90 minutos adicionales. Se permitió que se enfriara la mezcla de reacción, se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo (x3). Se secaron las capas orgánicas combinadas con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando una mezcla en proporción 95:5 a 90:10 de iso-hexano y acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 350 mg

MS: APCI (+ve) 451 [M+H⁺]

iv) N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida

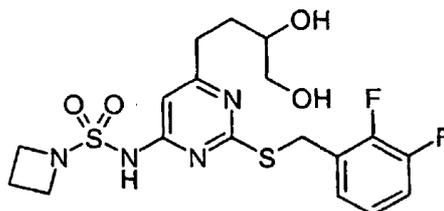
- 20 Se calentó una mezcla de azetidina-1-sulfonamida (420 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (71 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (37 mg), carbonato de cesio (380 mg) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(2-fenil-1,3-dioxan-5-il)oxi]-pirimidina (350 mg) en dioxano anhidro (8 ml) a reflujo en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 10 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno, se filtró a través de arbocel y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando una mezcla en proporción 80:20 a 70:30 de iso-hexano y acetato de etilo como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco.

Rendimiento: 220 mg.

MS: APCI (+ve) 551 [M+H⁺]

Ejemplo 2

- 30 (R,S) N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[3,4-dihidroxitil]pirimidin-4-il]azetidina-1-sulfonamida



- 35 Se calentó una solución de N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[2-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-pirimidin-4-il]azetidina-1-sulfonamida (el producto de la etapa iii) (43 mg) y piridinio para-toluenosulfonato (43 mg) en metanol (1 ml) y una gota de agua a 60°C durante 1,5 h. Se enfrió la solución y se evaporó el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el sólido amarillo residual por medio de cromatografía en placa preparativa eluyendo con acetato de etilo. Se disolvió el producto aislado en diclorometano y se evaporó el solvente a temperatura ambiente a presión reducida para producir el producto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento 20 mg.

MS: APCI (-ve) 459 [M-1]

- 40 RMN ¹H: δ (DMSO) 11.18 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (q, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.57(d, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.93 (t, 4H), 3.41 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.12 (p, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.53 (m, 1H).

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) (cis/trans) 4-Cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[2-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-vinil]-pirimidina

5 Se calentó una mezcla de 4,6-dicloro-2-[[[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (producto del ejemplo 1 etapa ii) (0,5 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (45 mg), 2,2-dimetil-4-vinil-1,3-dioxolano (630 mg), tri-n-butilamina (610 mg) y cloruro de cloruro de tetra-n-butilamonio (460 mg) en N,N-dimetilformamida anhidra (6,5 ml) a 90°C durante 3 h luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se hizo partición de la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con éter dietílico al 10% en iso-hexano para producir el compuesto del subtítulo como un aceite viscoso de color amarillo. Rendimiento: 10 98 mg.

MS: APCI (+ve) 399 [M+1]

ii) (R,S) 4-Cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[2-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)etil]- pirimidina

15 Se hidrogenó una solución del producto de la etapa i) (96,8 mg) en etanol (10 ml) sobre óxido de platino (5 mg) a 3 atmósferas durante 2 días. Se añadió óxido de platino adicional (20 mg) y se hidrogenó la mezcla durante 3 días más a 5 atmósferas. Se filtró el catalizador (Celite) y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con éter dietílico al 10% en iso-hexano para producir el compuesto del subtítulo como un aceite viscoso. Rendimiento: 33 mg.

MS: APCI (+ve) 401 [M+1]

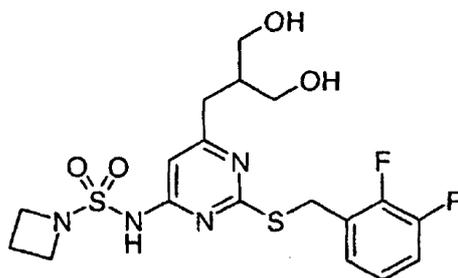
iii) (R,S) N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[2-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il)-etil]-pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida

20 Se calentó una solución del producto de la etapa ii) (47 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (6 mg), azetidín-1-sulfonamida (62 mg), 2-diciclohexil-fosfino-2',4',6'-tri-isopropil,1,1'-bifenilo (XPHOS) (6 mg) y carbonato de cesio (52 mg) en dioxano anhidro (1 ml) a 100 °C durante 45 min. Se hizo partición de la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se añadió ácido acético (0,2 ml) y se lavó la fase orgánica separada con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40% en iso-hexano para producir el compuesto del subtítulo como un aceite viscoso de color amarillo. Rendimiento: 46 mg.

MS: APCI (+ve) 501 [M+1]

Ejemplo 3

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil] pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida



30 Se calentó una solución de N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[[2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]-4-pirimidinil]azetidín-1-sulfonamida (el producto de la etapa ii) (78 mg) y piridinio para-toluenosulfonato (79 mg) en metanol (1,8 ml) y una gota de agua a 60°C durante 15 min. Se enfrió la solución y se evaporó el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con ácido clorhídrico 2 N y agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó el solvente a presión reducida para producir un aceite viscoso de color amarillo (17 mg). Se combinaron los lavados acuosos, se ajustó el pH en 5 con bicarbonato de sodio acuoso y luego se extrajo con acetato de etilo. Se secó la solución orgánica (MgSO₄) y se evaporó el solvente a presión reducida. Se disolvió el aceite viscoso residual en diclorometano y se evaporó el solvente a temperatura ambiente a presión reducida para producir el producto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento 62 mg.

40 MS: APCI (-ve) 459 [M-1]

RMN ¹H: δ (DMSO) 11.17 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.45 (s, 4H), 3.92 (t, 4H), 3.38 (m, 4H), 2.57 (d, 2H), 2.12 (p, 2H), 1.98 (m, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]pirimidina

- 5 Se calentó una solución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano 0,5 M (9-BBN) en tetrahidrofurano (17,12 ml) y 2,2-dimetil-5-metilen-1,3-dioxano (Tet. Lett. (1988) 29 (45) 5703 - 5706) (1,3 g) a 45°C durante 18 h. Se enfrió la solución y añadió a una mezcla de acetato de paladio (II), fosfato de potasio (1,16 g), (bifenil-2-il)diciclohexil-fosfina (0,14 g) y 4,6-dicloro-2-[[[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (1,5 g) agitada bajo atmósfera de nitrógeno. Se calentó la mezcla en un microondas a 70°C, 250 W durante un total de 1,5 h, luego a 70°C en una placa de calentamiento durante 2 días. Se adsorbió la mezcla de reacción sobre gel de sílice, se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en iso-hexano para producir un aceite de color amarillo. Se purificó adicionalmente el aceite por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con diclorometano para producir el producto del subtítulo como un aceite viscoso

Rendimiento: 110 mg.

15 MS: APCI (-ve) 399 [M-1]

ii) N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-il)metil]-4-pirimidinil]azetidín-1-sulfonamida

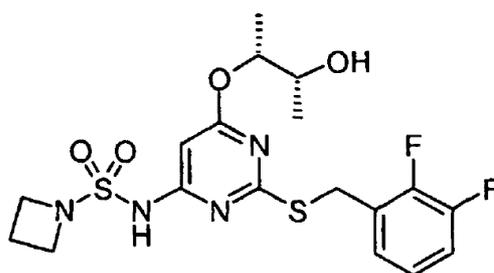
- 20 Se calentó una solución del producto de la etapa i) (109 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (14 mg), azetidín-1-sulfonamida (145 mg), 2-diciclohexil-fosfina-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (14 mg) y carbonato de cesio (120 mg) en dioxano anhidro (2,3 ml) a 100 °C durante 45 min. Se hizo partición de la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se añadió ácido acético (0,2 ml) y se lavó la fase orgánica separada con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40% en iso-hexano para producir el compuesto del subtítulo como un aceite viscoso de color amarillo.

Rendimiento: 78 mg.

25 MS: APCI (-ve) 499 [M-1]

Ejemplo 4

N-(2-[[[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[[[(1R,2R)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida



- 30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (150 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (25 mg), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (25 mg), carbonato de cesio (244 mg) y (2R,3R)-3-((6-cloro-2-[[[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il]oxi]butan-2-ol) (200 mg) en dioxano anhidro (10 ml). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa eluyendo con mezclas de acetonitrilo / acetato de amonio acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 79 mg

35 MS: APCI (+ve) 461 [M+1]

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 7.26 - 7.22 (1H, m), 7.10 - 6.99 (2H, m), 6.33 (1H, s), 5.07 - 5.00 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.02 (4H, t), 3.89 - 3.82 (1H, m), 2.25 (2H, quinteto), 1.26 - 1.21 (6H, m)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

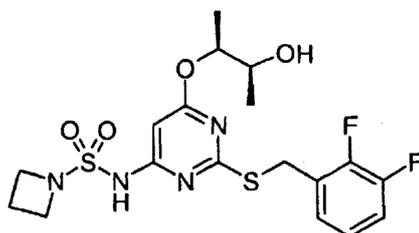
i) (2R,3R)-3-((6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)oxi)butano-2-ol

5 A una solución de (2R,3R)-butano-2,3-diol (250 mg) y 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa (ii)) (427 mg) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidruro de sodio al 60% (33,4 mg). Después de agitar durante 15 minutos se hizo partición de la mezcla de reacción entre solución acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo. Se recolectaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se removieron los solventes al vacío para producir el compuesto del subtítulo como una goma incolora. Rendimiento: 525 mg.

MS: APCI (+ve) 361 [M+H⁺]

10 Ejemplo 5

N-[2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1S,2S)-2-hidroxi-1-metilpropil]oxi]pirimidin-4-il)azetidina-1-sulfonamida



15 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 4 usando una mezcla de azetidina-1-sulfonamida (150 mg), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (25 mg), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (25 mg), carbonato de cesio (244 mg) y (2S,3S)-3-((6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)oxi)butano-2-ol (200 mg) en dioxano anhidro (10 ml). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa eluyendo con mezclas de acetonitrilo / acetato de amonio acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 60 mg

MS: APCI (+ve) 461 [M+1]

20 RMN ¹H: δ (CDCl₃) 7.25 - 7.21 (1H, m), 7.10 - 6.99 (2H, m), 6.32 (1H, s), 5.07 - 5.00 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.02 (4H, t), 3.88 - 3.81 (1H, m), 2.26 (2H, quinteto), 1.26 - 1.21 (6H, m)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

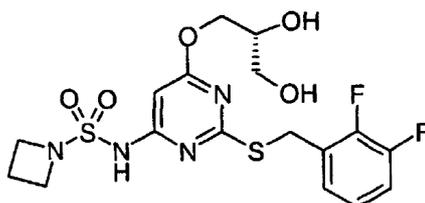
i) (2S,3S)-3-((6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)oxi)butano-2-ol

25 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 4 etapa (i) usando (2S, 3S)-butano-2,3-diol (250 mg) y 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa (ii)) (427 mg) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) e hidruro de sodio al 60% (33,4 mg) para producir el compuesto del subtítulo como una goma incolora. Rendimiento: 440 mg.

MS: APCI (+ve) 361 [M+H⁺]

Ejemplo 6

30 N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-propil]oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



A una solución de N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2S)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-ilmetoxi]-4-pirimidinil]-1-

azetidinsulfonamida (el producto de la etapa ii) (0,34 g) en metanol (5 mL)/ H₂O (0,1 mL) se le añadió piridinio p-toluenosulfonato (78 mg) y se agitó la mezcla a reflujo durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 20 h. Se evaporó la mezcla de reacción, se suspendió en H₂O y se extrajo con EtOAc (x2). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/MeOH (98:2) como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,15 g

MS: APCI (+ve) 463 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.13 (quinteto, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.82 (t, 4H), 4.16 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.67 (t, 1H), 4.97 (d,1H), 6.16 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.44 (m 1H), 11.13 (br s, 1H);

10 Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2S)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-ilmetoxi]-pirimidina

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iii) usando (2S)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-2-metanol (0,46 g) y 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa (ii) (0,75 g) en THF (8 mL) e hidruro de sodio al 60% (39 mg) para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,70 g.

MS: APCI (+ve) 403/405 [M+H⁺]

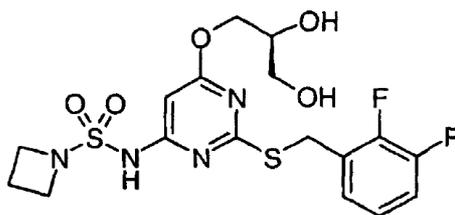
ii) N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2S)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-ilmetoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iv) usando una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,25 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (83 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (43 mg), carbonato de cesio (0,44 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2S)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-ilmetoxi]-pirimidina (0,40 g) en dioxano (8 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:9 a 1:2) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,34 g

MS: APCI (+ve) 543 [M+H⁺]

Ejemplo 7

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2S)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



A una solución de N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida (el producto de la etapa ii) (0,48 g) en metanol (5 mL)/ H₂O (0,1 mL) se le añadió piridinio p-toluenosulfonato (0,12 g) y se agitó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se evaporó la mezcla de reacción, se suspendió en H₂O y se extrajo con EtOAc (x2). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se trituró el residuo con DCM para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,30 g

MS: APCI (+ve) 463 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.15 (quinteto, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.90 (t, 4H), 4.17 (dd, 1H), 4.35 (dd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.67 (t, 1H), 4.98 (d,1H), 6.16 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 11.13 (br s, 1H);

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-pirimidina

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iii) usando 2,2-dimetil-(4R)-1,3-dioxolano-4-metanol (0,26 g) y 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii) (0,50 g) en THF (5 mL) e hidruro de sodio al 60% (79 mg) para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 0,47 g.

5 MS: APCI (+ve) 403/405 [M+H⁺]

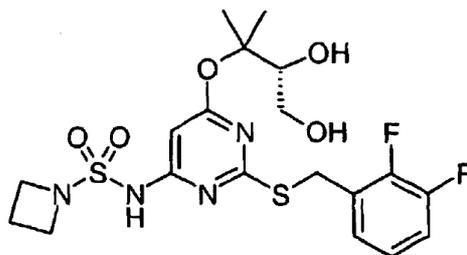
ii) N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida

10 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iv) usando una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,24 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,11 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (55 mg), carbonato de cesio (0,57 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-pirimidina (0,47 g) en dioxano (8 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando EtOAc / iso-hexano (3:7) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,49 g

MS: APCI (+ve) 503 [M+H⁺]

15 Ejemplo 8

N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2R)-2,3-dihidroxi-1,1-dimetilpropil]oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



20 A una suspensión de N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida (el producto de la etapa iii) 0,34 g) en DCM (9 mL) se le añadió cloruro de hierro (III) hexahidratado (0,61 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 35 min. Se diluyó la mezcla de reacción con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con DCM (x3). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH/DCM (gradiente de 99:1 a 98:2) como eluyente para producir el compuesto del título como una espuma de color blanco. Rendimiento: 0,20 g

25 MS: APCI (+ve) 489 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.41 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.16 (quinteto, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.91 (t, 4H), 4.46 (m, 3H), 4.98 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 11.06 (br s, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) α,α-2,2-tetrametil-(4R)-1,3-dioxolano-4-metanol

30 A cloruro de cerio (III) anhidro (8,1 g de heptahidrato secado al alto vacío a 150°C durante 20 h) se le añadió THF (10 mL) luego metilítio (1,6 M, 11,7 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una solución de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-(4R)-1,3-dioxolan-4-carboxílico (1 g) en THF (5 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se detuvo la mezcla de reacción por medio de adición lenta de H₂O (10 mL) y luego se extrajo con Et₂O (x2). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,40 g.

35 RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.16 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.96 (m, 2H)

ii) 4-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-metiletoxi]-pirimidina

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iii) usando

α,α -2,2-tetrametil-(4R)-1,3-dioxolano-4-metanol (0,32 g) y 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii) (0,56 g) en THF (5 mL) e hidruro de sodio al 60% (80 mg) para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,43 g.

5 RMN ^1H : δ (CDCl_3) 1.16 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.26 (m, 1H)

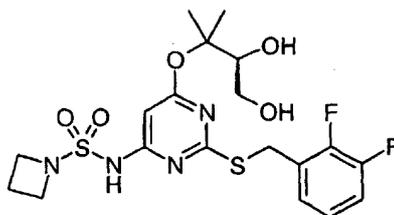
iii) N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-metiletoxil-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida

10 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iv) usando una mezcla de azetidina-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,20 g), tris(dibencilideno)fosfina (0) (91 mg), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (42 mg), carbonato de cesio (0,49 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-metiletoxil]-pirimidina (0,43 g) en dioxano (8 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como una espuma de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,43 g

15 MS: APCI (-ve) 529 [M+H]

Ejemplo 9

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2S)-2,3-dihidroxi-1,1-dimetilpropil]oxil]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



20 A una suspensión de N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-metiletoxil]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida (el producto de la etapa iii) (0,37 g) en DCM (10 mL) se le añadió cloruro de hierro (III) hexahidratado (0,66 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con DCM (x3). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una MeOH/DCM (gradiente de 99:1 a 98:2) como eluyente para producir el compuesto del título

25 como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,16 g

MS: APCI (+ve) 489 [M+H $^+$]

RMN ^1H : δ (DMSO) 1.42 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.15 (quinteto, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.90 (t, 4H), 4.44 (m, 3H), 4.98 (d, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 11.06 (br s, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

30 i) α,α -2,2-tetrametil-(4S)-1,3-dioxolano-4-metanol

A cloruro de cerio (III) anhidro (8,1 g del heptahidrato secados bajo alto vacío a 150 °C durante 20 h) se le añadió THF (10 mL) luego metilítio (1,6 M, 11,7 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió una solución de éster metílico del ácido 2,2-dimetil-(4S)-1,3-dioxolano-4-carboxílico (1 g) en THF (5 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se detuvo la mezcla de reacción por medio de la adición lenta de H_2O (10 mL) y luego se extrajo con Et_2O (x2). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo.

35

Rendimiento: 0,75 g.

RMN ^1H : δ (CDCl_3) 1.15 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 3.97 (m, 2H)

ii) 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-metiletoxil]-pirimidina

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iii) usando α -2,2-tetrametil-(4S)-1,3-dioxolano-4-metanol (0,32 g) y 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii) (0,56 g) en THF (5 mL) e hidruro de sodio al 60% (80 mg) para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 0,37 g.

5 RMN ^1H : δ (CDCl_3) 1.15 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); 1.57 (s, 3H), 3.88 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.35 (t, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.26 (m, 1H)

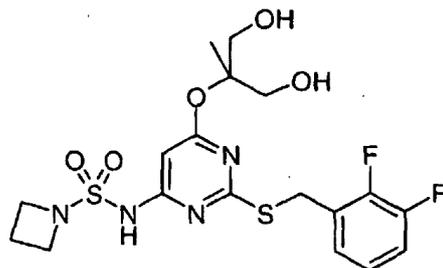
iii) N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-metiletoxil-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida

10 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iv) usando una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,17 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (78 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (40 mg), carbonato de cesio (0,42 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]-1-metiletoxil]-pirimidina (0,37 g) en dioxano (8 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 2:8 a 3:7) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,37 g

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

Ejemplo 10

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[2-hidroxi-1-(1-hidroximetil)-1-metiletoxil]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



20 A una suspensión de N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)oxil]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida (el producto de la etapa ii) (0,46 g) en DCM (15 mL) se le añadió cloruro de hierro (III) hexahidratado (0,85 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y luego se extrajo con DCM (x4). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando una MeOH/DCM (gradiente de 99:1 a 98:2) como eluyente para producir el compuesto del título como una espuma de color blanco. Rendimiento: 100 mg

MS: APCI (-ve) 475 [M+H]

RMN ^1H : δ (DMSO) 1.43 (s, 3H), 2.15 (quinteto, 2H), 3.63 (dd, 2H), 3.73 (dd, 2H), 3.92 (t, 4H), 4.44 (s, 2H), 4.78 (t, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 11.06 (s, 1H)

30 Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)oxil]-pirimidina

35 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iii) usando 2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-ol (como se prepara en Synthesis, 1998, página 879) (0,29 g) y 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii) (0,51 g) en THF (5 mL) e hidruro de sodio al 60% (80 mg) para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo.

Rendimiento: 0,44 g.

RMN ^1H : δ (CDCl_3) 1.16 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 4.14 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.26 (m, 1H)

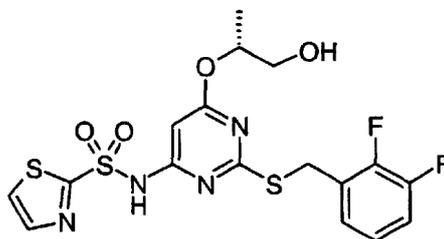
ii) N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,22 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (97 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,52 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(2,2,5-trimetil-1,3-dioxan-5-il)oxi]-pirimidina (0,44 g) en dioxano (10 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 2:8 a 3:7) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,46 g

MS: APCI (+ve) 517 [M+H⁺]

10 Ejemplo 11

N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-2-tiazolsulfonamida



A una solución del éster etílico del ácido 2-[[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(2-tiazolilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]oxi]- (2R)-propanoico (el producto de la etapa ii) (0,11 g) en THF (3 mL) se le añadió borohidruro de litio (solución 2 M en THF, 0,23 mL) y se realizó la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, se detuvo la reacción con solución de HCl 0,5 M y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x2). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH/DCM (gradiente de 99:1 a 98:2) como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 15 mg

MS: APCI (+ve) 475 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.44 (d, 3H), 3.72 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 5.25 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.98 (s, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) Éster etílico del ácido 2-[[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]- (2R)-propanoico

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iii) usando éster etílico del ácido 2-hidroxi-(2R)-propanoico (1,45 mL) y 4,6-dicloro-2-[[2,3-difluorobencil]tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii) (3 g) en THF (40 mL) e hidruro de sodio al 60% (0,55 g) para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 2,85 g.

MS: APCI (+ve) 389/391 [M+H⁺]

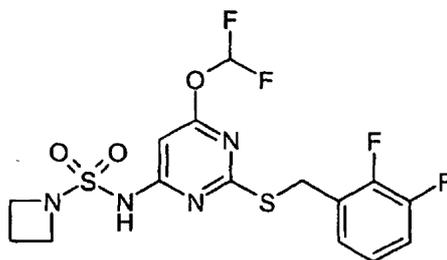
ii) Éster etílico del ácido 2-[[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(2-tiazolilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]oxi]- (2R)-propanoico

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de 2-tiazolsulfonamida (0,17 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (64 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (33 mg), carbonato de cesio (0,34 g) y éster etílico del ácido 2-[[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]- (2R)-propanoico (0,27 g) en dioxano (5 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:9 a 1:1) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,11 g

MS: APCI (+ve) 517 [M+H⁺]

Ejemplo 12

N-[6-(difluorometoxi)-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



5 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de azetidina-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,11 g),
 10 tris(dibencilidena) dipaladio (0) (0,10 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (60 mg), carbonato de cesio (0,26 g), 4-cloro-6-(difluorometoxi)-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-pirimidina (producto de la etapa ii) (0,18 g) y dioxano anhidro (5 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (3:7) como eluyente y se evaporaron las fracciones relevantes. Se trituró el aceite resultante con éter dietílico/iso-hexano para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco.
 Rendimiento: 70 mg

MS: APCI (+ve) 439 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.13 (quinteto, 2H), 3.93 (t, 4H), 4.50 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 7.45 - 7.30 (m, 2H), 7.79 (t, 1H), 11.53 (s, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

15 i) 6-(difluorometoxi)-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinol

A una solución de 2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4,6-pirimidinadiol (3 g) en DMF (30 mL), se le añadió carbonato de cesio (4,3 g) y sal sódica del ácido clorodifluoro acético (1,9 g). Se calentó la mezcla resultante a 100°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla de reacción y se diluyó luego con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con H₂O y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,4 g

MS: APCI (+ve) 421 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 4.53 (s, 2H), 7.13 - 7.22 (m, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 2H), 7.75 (t, 1H)

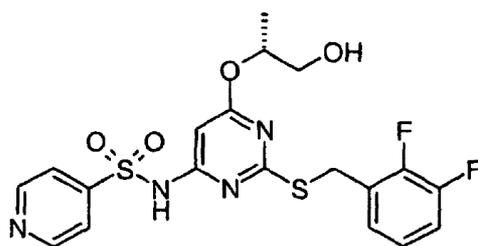
ii) 4-cloro-6-(difluorometoxi)-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-pirimidina

25 A una solución de 6-(difluorometoxi)-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinol (producto de la etapa i) (0,4 g) en 1,2-dimetoxietano se le añadió cloruro de benciltrietilamonio (3 mg) y oxiclورو de fósforo (0,23 mL). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 16 horas. Se enfrió la mezcla de reacción luego se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con H₂O y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 0,35 g

RMN ¹H: δ (DMSO) 4.54 (s, 2H), 7.12 - 7.22 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 2H), 7.81 (t, 1H)

Ejemplo 13

N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-4-piridinsulfonamida



5 A una solución de N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetoxi)etoxi]-4-pirimidinil]-4-piridinsulfonamida (el producto de la etapa iv), (100 mg) en MeOH (10 mL) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (31 mg) y anisol (0,15 g). Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se hizo partición de la reacción entre EtOAc (100 mL) y H₂O (100 mL). Se extrajo luego adicionalmente la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa usando TFA (0,2%) / MeCN para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 50 mg.

MS: APCI (+ve) 496 [M+H⁺]

10 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.13 (d, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.06-5.12 (m, 1H), 6.0 (s, 1H), 7.07-7.38 (m, 3H), 7.84 (d, 2H), 8.86 (d, 2H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 4-piridinsulfonamida

15 Una solución de 4-piridintiona (3,33 g) en HCl concentrado (22,5 mL) y H₂O (6 mL) se le burbujeó gas cloro a temperatura ambiente durante 3 h. Se vertió luego la mezcla de reacción sobre hielo (15 g), y se transfirió luego la suspensión a amoniaco 0,88 enfriado sobre hielo (120 mL). Se agitó luego la mezcla a temperatura ambiente durante la noche antes de ser concentrada al vacío hasta que comenzó a precipitar un sólido. En este punto, se enfrió la mezcla de reacción durante la noche en el refrigerador y se recolectó el sólido por filtración como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1,51 g.

20 RMN ¹H: δ (DMSO) 7.73 (s, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.84 (d, 2H)

ii) (2R)-1-(trifenilmetoxi)-2-propanol

25 A una suspensión de (2R)-1,2-propanediol (1,9 mL) en tolueno (20 mL) se le añadió trietilamina (8,3 mL) y 4-dimetilaminopiridina (32 mg). Se enfrió la mezcla en hielo y se le añadió 1,1',1''-(clorometilidín)tris-benceno (6,6 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluyó la mezcla de reacción con tolueno luego se extrajo con solución de cloruro de amonio (x2), luego salmuera (x1) y se secó la capa orgánica (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se trituró el aceite resultante con iso-hexano para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 4 g

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.09 (d, 3H), 2.34 (d, 1H), 2.97 (dt, 1H), 3.15 (dd, 1H), 3.97 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.28 (m, 6H), 7.45 (m 6H)

30 iii) 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetoxi)etoxi]-pirimidina

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iii) usando (2R)-1-(trifenilmetoxi)-2-propanol (1,35 g) y 4,6-dicloro-2-[[[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa (ii) (1 g) en THF (15 mL) e hidruro de sodio al 60% (0,18 g) para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 1,8 g.

35 MS: APCI (+ve) 589 [M+H⁺]

iv) N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetoxi)etoxi]-4-pirimidinil]-4-piridinsulfonamida

40 Una mezcla de 4-piridinsulfonamida (el producto de la etapa i) (0,21 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,66 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetoxi)etoxi]-pirimidina (el producto de la etapa iii) (0,40 g) en dioxano (20 mL) se calentó a reflujo en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante

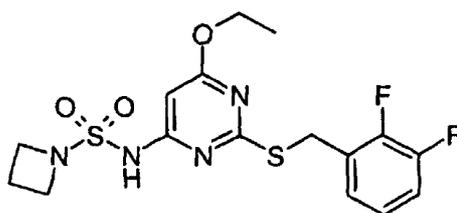
3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se filtró a través de arbolcel y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa usando un sistema de TFA (0,2%) / MeCN para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,21 g.

MS: APCI (+ve) 711 [M+H⁺]

- 5 RMN ¹H: δ (DMSO) 8.85 - 8.76 (m, 2H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 18 h), 6.03 (s, 1H), 5.44 - 5.35 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 3H)

Ejemplo 14

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]l-6-etoxi-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



- 10 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iv) usando una mezcla de azetidina-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,17 g), tris(dibencilidena)fosfina (0) (75 mg), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (40 mg), carbonato de cesio (0,40 g) 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]l-6-etoxi-pirimidina (el producto de la etapa i) (0,26 g) en dioxano (5 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/ (1:9) como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,17 g.

MS: APCI (+ve) 417 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.27 (t, 3H), 2.13 (quinteto, 2H), 3.90 (t, 4H), 4.34 (q, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 11.11 (br s, 1H)

- 20 El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

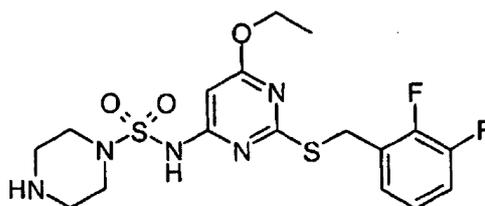
i) 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]l-6-etoxi-pirimidina

- 25 A una solución de 4,6-dicloro-2-[[[(2,3-difluorobencil)tio]l-6-etoxi-pirimidina (0,50 g) en etanol (5 mL) se le añadió hidruro de sodio al 60% (72 mg) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Se diluyó la mezcla con H₂O y se extrajo con EtOAc (x2). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 0,53 g

MS: APCI (+ve) 317/319 [M+H⁺]

Ejemplo 15

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]l-6-etoxi-4-pirimidinil]-1-piperazinsulfonamida



- 30 A una solución de 1,1-dimetil éster del ácido 4-[[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]l-6-etoxi-4-pirimidinil]amino]sulfonyl]-1-piperazincarboxílico (el producto de la etapa ii) (0,24 g) en DCM (2 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h. Se evaporó la mezcla de reacción, se formó un azeótropo con el residuo con DCM (x2) y luego se purificó por medio de HPLC en fase inversa eluyendo con

mezclas de acetonitrilo / ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,18 g

MS: APCI (+ve) 446 [M+H⁺]

5 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.28 (t, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 4.36 (q, 2H), 4.47 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 8.73 (br s, 1H), 11.33 (br s, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

i) 4-(aminosulfonil)-1,1-dimetiletil éster del ácido 1-piperazincarboxílico

10 A una solución de 1,1-dimetiletil éster del ácido 1-piperazincarboxílico (2,94 g) en dioxano (40 mL) se le añadió sulfamida (4,0 g). Se calentó luego la mezcla de reacción a reflujo durante 24 h. Se permitió que se enfriara la mezcla de reacción antes de ser reducida al vacío. Se separó el residuo entre EtOAc (300 mL) y H₂O (300 mL) y se extrajo adicionalmente la fase acuosa (2 x 300 mL) con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,03 g.

15 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.41 (s, 9H), 2.89 (t, 4H), 3.40 (t, 4H), 6.81 (s, 2H)

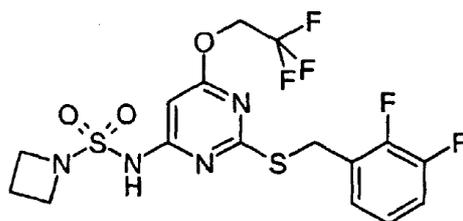
ii) 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[[[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-etoxi-4-pirimidinil]amino]sulfonil]-1-piperazin carboxílico

20 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-(aminosulfonil)-1-piperazincarboxílico (el producto de la etapa i) (0,29 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (67 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (35 mg), carbonato de cesio (0,36 g) y 4-cloro-2-[[[2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-etoxi-pirimidina (el producto del ejemplo 14, etapa i) (0,23 g) en dioxano (5 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:9 a 1:3) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,25 g

25 MS: APCI (-ve) 544 [M+H]

Ejemplo 16

N-[2-[[[2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de azetidina-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,14 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (60 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (30 mg), carbonato de cesio (0,32 g) 4-cloro-2-[[[2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidina (el producto de la etapa i) (0,24 g) en dioxano (5 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:9 a 2:8) como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,11 g

35

MS: APCI (+ve) 471 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.1 (quinteto, 2H), 3.83 (t, 4H), 4.51 (s, 2H), 5.03 (q, 2H), 6.22 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.36 (m 1H), 7.42 (m 1H), 11.33 (s, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

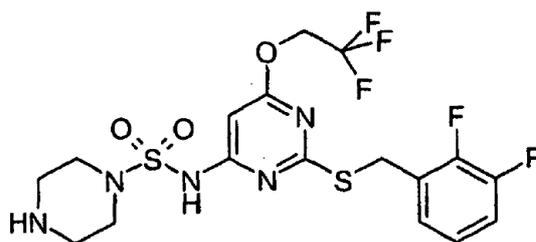
i) 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidina

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iii) usando 2,2,2-trifluoroetanol (0,16 mL) y 4,6-dicloro-2-[[[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii) (0,60 g) en THF (6 mL) e hidruro de sodio al 60% (94 mg) para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 0,6 g.

RMN ¹H: δ (DMSO) 4.54 (s, 2H), 5.14 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.37 (m, 2H)

Ejemplo 17

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-piridinil]-1-piperazinsulfonamida



10 A una solución de 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-piridinil]amino]sulfonil]-1-piperazincarboxílico (el producto de la etapa i) (0,21 g) en DCM (2 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporó la mezcla de reacción, se formó un azeótropo con el residuo con Et₂O (x2) y luego se purificó por medio de HPLC en fase inversa eluyendo con mezclas de acetonitrilo / ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,14 g

MS: APCI (+ve) 500 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 3.17 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 5.06 (q, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.96-7.42 (m, 3H), 8.82 (br s, 2H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

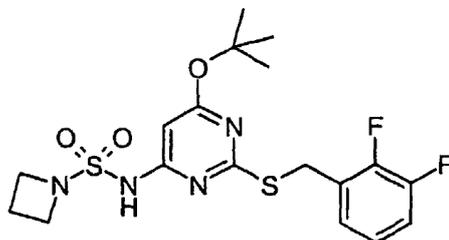
20 i) 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-4-piridinil]amino]sulfonil]-1-piperazincarboxílico

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-(aminosulfonil)-1-piperazincarboxílico (el producto del ejemplo 15, etapa i), 0,40 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (91 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (48 mg), carbonato de cesio (0,49 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidina (el producto del ejemplo 16, etapa i) (0,37 g) en dioxano (6 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:9 a 2:8) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,22 g

MS: APCI (-ve) 598 [M+H⁺]

30 Ejemplo 18

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-(1,1-dimetiletoxi)-4-piridinil]-1-azetidinsulfonamida



5 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iv) usando una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,16 g), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (70 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (36 mg), carbonato de cesio (0,37 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-(1,1-dimetiletoxi)-pirimidina (el producto de la etapa i) (0,26 g) en dioxano (6 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:9 a 2:8) como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,28 g

MS: APCI (-ve) 443 [M+H]

10 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.48 (s, 9H), 2.16 (quinteto, 2H), 3.92 (t, 4H), 4.46 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 11.05 (br s, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

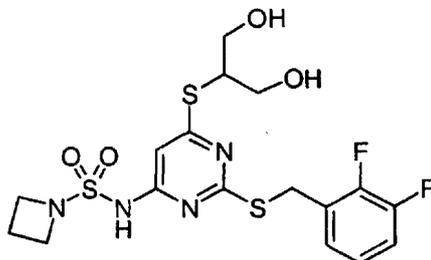
i) 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-(1,1-dimetiletoxi)-pirimidina

15 A una solución de 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii) (2 g) en THF (20 mL) se le añadió tert-butoxido de potasio (0,8 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió más tert-butoxido de potasio (0,8 g) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla con H₂O y se extrajo con EtOAc (x3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H₂O y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el aceite resultante por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH/DCM (gradiente de 99:1 a 98:2) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 0,68 g

20 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.50 (s, 9H), 4.47 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.37 (m, 2H)

Ejemplo 19

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]tio]-pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida



25 Se calentó una solución de N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[[2-fenil-1,3-dioxan-5-il]tio] pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida (el producto de la etapa ii) (0,11 g) y piridinio para-toluenosulfonato (99 mg) en metanol (5 mL) y H₂O (2 gotas) a 60 °C durante 1 h. Se enfrió la solución y se evaporó el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄) y se filtró. Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano (8:2) para producir el producto del subtítulo como una goma de color amarillo. Se disolvió la goma en DCM y metanol, se filtró a través de carbón vegetal y se evaporó el filtrado a presión reducida. Se secó el sólido residual al alto vacío a 40°C para producir el producto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 50 mg

MS: APCI (-ve) 477 [M-H]

30 RMN ¹H: δ (DMSO) 2.13 (m, 2H), 3.66 (octeto, 4H), 3.92 (t, 5H), 4.49 (s, 2H), 4.99 (t, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 11.18 (s, 1H).

35 Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 4-Cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[[2-fenil-1,3-dioxan-5-il]tio]pirimidina

Se añadió metóxido de sodio (0,1 mL de una solución de metanol al 25 - 30%) a una solución de etil S-(2-fenil-1,3-dioxan-5-il)etanotioato (0,12 g; preparado de acuerdo con el procedimiento en Chem. Pharm. Bull., 2000, 48, (5), páginas 694 - 707) en THF (2 mL). Después de agitar durante 15 min, se añadió el producto del Ejemplo 1, etapa ii)

(0,12 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el solvente a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con Et₂O /iso-hexano (1:9) para producir el producto del subtítulo como un sólido de color beige. Rendimiento: 0,18 g.

MS: APCI (+ve) 467/469 [M+H]

5 ii) N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2-fenil-1,3-dioxan-5-il)tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida

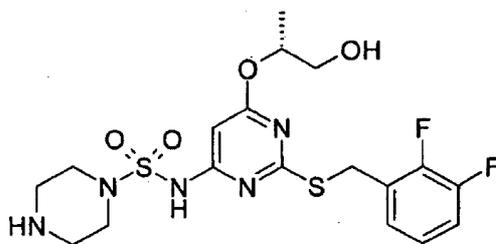
Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,11 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(2-fenil-1,3-dioxan-5-il)tio]pirimidina (el producto de la etapa i) (0,17 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con EtOAc/iso-hexano (2:8) para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

Rendimiento: 0,11 g

MS: APCI (+ve) 567 [M+H]

Ejemplo 20

N-12-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1-piperazinsulfonamida



15 A una solución de 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-etoxi-1-metil-2-oxoetoxi]-4-pirimidinil]amino]sulfonil]-1-piperazincarboxílico (el producto de la etapa ii) (0,23 g) en DCM (3 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (3 mL). Se agitó luego la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se removió el solvente y se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa usando un método con TFA (0,2%) / MeCN para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 77 mg

MS: APCI (+ve) 476 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.13 (d, 3H), 3.01 - 3.05 (m, 4H), 3.13 - 3.17 (m, 4H), 4.34 - 4.41 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.97 - 5.05 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.10 - 7.16 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

25 (i) 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]amino]sulfonil]-1-piperazincarboxílico

30 Se calentó a reflujo una mezcla de ácido 4-(aminosulfonil)-1,1-dimetiletil éster-1-piperazincarboxílico (el producto del ejemplo 15 etapa i) (0,40 g), tris(dibencilideno)acetato de paladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (50 mg), carbonato de cesio (1 g) y 2-[[[6-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]etil éster del ácido (2R)-propanoico (el producto del ejemplo 11 etapa i) (0,40 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 20 min. Se filtró la reacción a través de arbocel y luego se separó entre EtOAc (200 mL) y H₂O (200 mL) y se extrajo luego adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (2 x 200 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un aceite claro. Rendimiento: 0,93 g.

35 MS: APCI (+ve) 618 [M+H⁺]

(ii) 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]amino]sulfonil]-1-piperazincarboxílico

A una solución de 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-[[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-

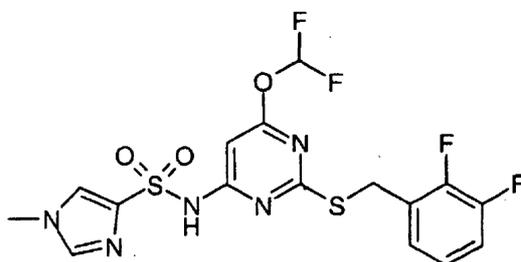
5 pirimidinil]amino]sulfonil]-1-piperazincarboxílico (el producto de la etapa i) (0,93 g) en THF (20 mL) se le añadió LiBH_4 2 M en THF (3,0 mL). Se calentó luego la mezcla de reacción en un microondas a 50 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 10 min. Se detuvo luego la mezcla de reacción con HCl 2 N y se evaporaron los volátiles. Se separó luego el residuo entre EtOAc (200 mL) y H_2O (200 mL), se extrajo luego adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (2 x 200 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtró y se evaporó y se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa usando un método con TFA (0,2%) / MeCN para producir el compuesto del título como un aceite claro.

Rendimiento: 0,23 g.

MS: APCI (+ve) 576 $[\text{M}+\text{H}^+]$

10 Ejemplo 21

N-[6-(difluorometoxi)-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



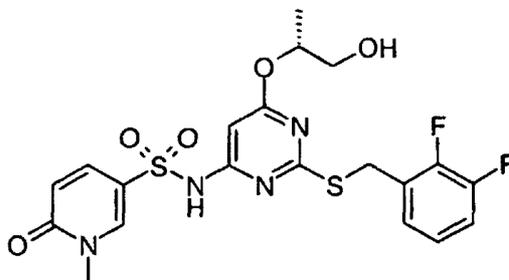
15 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (0,25 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,10 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (60 mg), carbonato de cesio (0,26 g), 4-cloro-6-(difluorometoxi)-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-pirimidina (producto del ejemplo 12, etapa ii) (0,18 g) y dioxano anhidro (5 ml). Se hizo la purificación mediante trituración con metanol / DCM. Se diluyó el sólido de color blanco resultante con H_2O y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con H_2O (x2) luego con salmuera y se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. Se trituró el aceite resultante con metanol / DCM para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 15 mg

MS: APCI (+ve) 464 $[\text{M}+\text{H}^+]$

RMN ^1H : δ (DMSO) 3.67 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 1H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.08 (s, 1H)

Ejemplo 22

25 N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinsulfonamida



30 A una solución de N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetoxi)etoxi]-4-pirimidinil]-1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinsulfonamida (el producto de la etapa ii) (0,16 g) en MeOH (10 mL) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (50 mg) y anisol (0,22 g). Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se hizo partición de la reacción entre EtOAc (100 mL) y H_2O (100 mL). Se extrajo luego adicionalmente la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa usando TFA (0,2%) / MeCN para producir un sólido de color blanco.

Rendimiento: 9 mg.

MS: APCI (+ve) 499 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (CD₃OD) 1.12 (d, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.50 - 3.53 (m, 2H), 4.30 - 4.33 (m, 2H), 5.08 - 5.19 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.93 - 7.11 (m, 2H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.69 - 7.74 (m, 1H), 8.39 (d, 1H)

5 Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 1,1-dimetiletil éster del ácido [(1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinil)sulfonil]-carbámico

10 Se añadió gota a gota clorosulfonil isocianato (6 mL) a una solución de 2-metil-2-propanol (6,5 mL) en DCM (75 mL) a 0°C. Después de 5 min, se añadió 1-metil-2(1H)-piridinona (9 mL) gota a gota seguido por N,N-diisopropiletamina (14,5 mL) también añadida gota a gota. Luego se permitió que se calentara la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió H₂O (100 mL) a la mezcla de reacción y se separó la capa orgánica. Se extrajo adicionalmente luego la capa acuosa con DCM (2 x 100 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 7 g

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 3.62 (s, 3H), 6.60 - 6.64 (m, 1H), 7.69 - 7.74 (m, 1H), 8.21 - 8.24 (m, 1H)

15 ii) 4-piridinsulfonamida-N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetoxi)etoxi]-4-pirimidinilo]

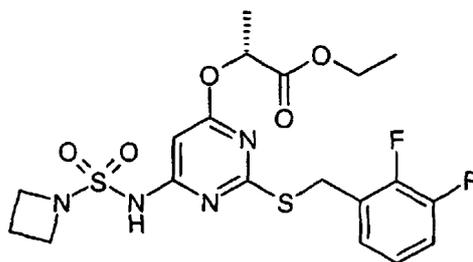
20 Se calentó a reflujo una mezcla de 1,1-dimetiletil éster del ácido [(1,6-dihidro-1-metil-6-oxo-3-piridinil)sulfonil]-carbámico (el producto de la etapa i) (0,60 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (1 g) y 4- cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetoxi)etoxi]-pirimidina (el producto del ejemplo 13 etapa iii), 0,40 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se filtró a través de arbolcel y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa usando un sistema de TFA (0,2%) / MeCN para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,12 g.

MS: APCI (+ve) 741 [M+H⁺]

25 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.16 - 1.23 (m, 3H), 3.06 (d, 2H), 3.35 (s, 3H), 4.33 - 4.41 (m, 2H), 5.39 - 5.47 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.47 (d, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 2H), 7.17 - 7.34 (m, 17H), 7.67 - 7.71 (m, 1H), 8.54 - 8.56 (m, 1H)

Ejemplo 23

Etil éster del ácido 2-[[6-[(1-azetidinisulfonil)amino]-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico



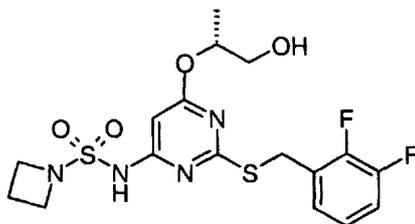
30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,61 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,15 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (105 mg), carbonato de cesio (0,77 g), etil éster del ácido 2-[[6-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del ejemplo 11, etapa i) (0,61 g) y dioxano (15 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH/DCM (5:95) como eluyente, seguido por medio de HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 46 mg

MS: APCI (+ve) 489 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.12 (t, 3H), 1.49 (d, 3H), 2.14 (quinteto, 2H), 3.92 (t, 4H), 4.05 - 4.16 (m, 2H), 4.42 (dd, 2H), 5.26 (q, 1H), 6.21 (s, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 11.24 (s, 1H)

Ejemplo 24

N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



5

A una suspensión de etil éster del ácido 2-[[6-[(1-azetidinsulfonyl)amino]-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico, (el producto del ejemplo 23) (0,40 g) en THF (10 mL) se le añadió borohidruro de litio 2 M en THF (0,82 mL) gota a gota y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se detuvo con ácido clorhídrico acuoso 1 M. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (x2). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con ácido clorhídrico acuoso 1 M, luego con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente. Se trituró el aceite resultante con DCM para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,25 g

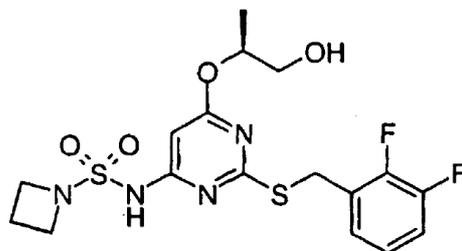
10

MS: APCI (-ve) 445 [M-H]

15 RMN ¹H δ (CD₃OD) 1.15 (d, 3H), 2.11 (quinteto, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.88 (t, 4H), 4.36 (dd, 2H), 5.16 (dt, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.93 - 7.12 (m, 2H), 7.22 - 7.31 (m, 1H)

Ejemplo 25

N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



20 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 24 usando etil éster del ácido 2-[[6-[(1-azetidinsulfonyl)amino]-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2S)-propanoico, (el producto de la etapa ii) (0,28 g), THF (8 mL) y borohidruro de litio 2 M en THF (0,57 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando EtOAc / iso-hexano (2:3) como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,15 g

25 MS: APCI (-ve) 445 [M-H]

RMN ¹H: δ (CD₃OD) 1.27 (d, 3H), 2.23 (quinteto, 2H), 3.66 (d, 2H), 4.00 (t, 4H), 4.48 (dd, 2H), 5.28 (q, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.05 - 7.23 (m, 2H), 7.33 - 7.43 (m, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2S)-propanoico

30 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iii) usando 4,6-dicloro-2-[[2,3-difluorobencil]tio]pirimidina (producto del ejemplo 1 etapa ii) (0,77 g), THF (15 mL), etil éster del ácido 2-hidroxi-(2S)-propanoico (0,40 mL) e hidruro de sodio al 60% (0,14 g) para producir el compuesto del

subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 1 g

MS: APCI (+ve) 389/391 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.13 (t, 3H), 1.51 (d, 3H), 3.99 - 4.17 (m, 2H), 4.37 - 4.50 (m, 2H), 5.28 - 5.38 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.13 - 7.23 (m, 1H), 7.28 - 7.42 (m, 2H)

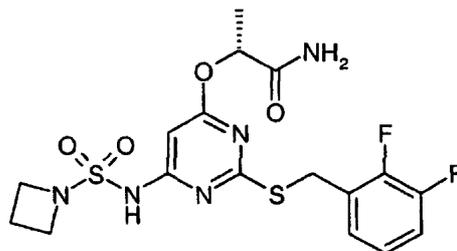
5 ii) etil éster del ácido 2-[[6-[(1-azetidinisulfonil)amino]-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2S)-propanoico

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,13 g), tris(dibencilidenaetona)dipaladio (0) (58 mg), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (42 mg), carbonato de cesio (0,31 g), etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2S)-propanoico (producto de la etapa i) (0,25 g) y dioxano (10 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (3:7) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 0,28 g

MS: APCI (+ve) 489 [M+H⁺]

Ejemplo 26

15 2-[[6-[(1-azetidinisulfonil)amino]-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanamida



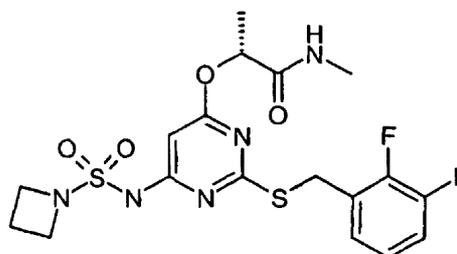
A una solución de etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del ejemplo 23) (103 mg) en metanol (8 mL) se le burbujeó a través suyo gas amoníaco a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 48 h. Se evaporó el solvente a presión reducida y se trituró el sólido resultante con éter para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 88 mg

MS: APCI (+ve) 460 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.43 (d, 3H), 2.13 (quinteto, 2H), 3.91 (t, 4H), 4.45 (dd, 2H), 5.21 (q, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 11.17 (s, 1H)

25 **Ejemplo 27**

2-[[6-[(1-azetidinisulfonil)amino]-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-N-metil-(2R)-propanamida



A una solución de etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del ejemplo 23) (100 mg) en etanol (1,5 mL) se le añadió metilamina 8 M en etanol. Se agitó la mezcla resultante en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 16 h. Se evaporó el solvente a presión reducida. La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como

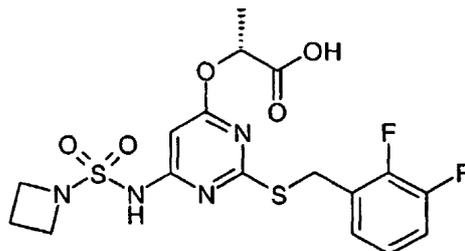
la fase móvil) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 60 mg

MS: APCI (+ve) 474 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.41 (d, 3H), 2.14 (quinteto, 2H), 2.57 (d, 3H), 3.92 (t, 4H), 4.43 (dd, 2H), 5.26 (q, 1H), 6.23 (s, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 7.30 - 7.41 (m, 2H), 8.00 - 8.07 (m, 1H), 11.18 (s, 1H)

5 Ejemplo 28

Ácido 2-[[6-[(1-azetidinisulfonil)amino]-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico



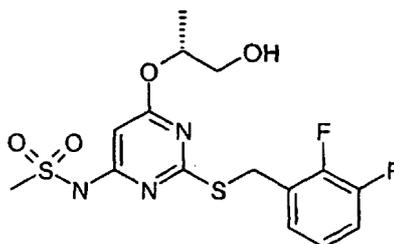
- 10 A una solución de etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del ejemplo 23) (0,24 g) en metanol (1 mL) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1 M (1 mL). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se aciduló la mezcla de reacción usando HCl acuoso 2 M, luego se extrajo con EtOAc (x2). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera luego se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se trituró el aceite resultante con DCM/iso-hexano para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,20 g

MS: APCI (-ve) 459 [M-H]

- 15 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.49 (d, 3H), 2.13 (quinteto, 2H), 3.91 (t, 4H), 4.43 (dd, 2H), 5.23 (q, 1H), 6.19 (s, 1H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 2H)

Ejemplo 29

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-metanosulfonamida



- 20 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 24 usando una mezcla de etil éster del ácido 2-[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(metilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico, (el producto de la etapa i) (0,28 g), THF (8 mL) y borohidruro de litio 2 M en THF (1,3 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil). Se trituró el aceite resultante con tolueno, DCM, luego éter / iso-hexano para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,18 g

MS: APCI (-ve) 440 [M-H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.17 (d, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.47 - 3.50 (m, 3H), 4.47 (dd, 2H), 5.09 - 5.18 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 2H), 11.14 (s, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

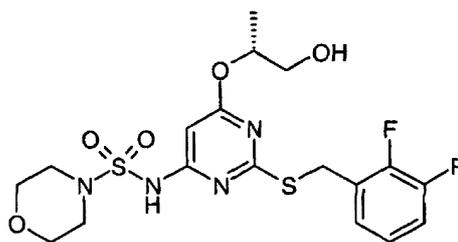
- 30 i) etil éster del ácido 2-[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(metilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico

5 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iv) usando una mezcla de metanosulfonamida (93 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (71 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (52 mg), carbonato de cesio (0,38 g), etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del Ejemplo 23 etapa i) (0,30 g) y dioxano (10 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 0,28 g

MS: APCI (+ve)448 [M+H⁺]

Ejemplo 30

N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-4-morfolinosulfonamida



10

15 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 24 usando una mezcla de etil éster del ácido 2-[[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(4-morfolinilsulfonyl)amino]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico, (el producto de la etapa i) (0,34 g), THF (8 mL) y borohidruro de litio 2 M en THF (1 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y acetato de amonio / acetonitrilo como la fase móvil) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,25 g

MS: APCI (-ve) 475 [M-H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.16 (d, 3H), 3.11 (s, 4H), 3.42 - 3.53 (m, 2H), 3.59 (t, 4H), 4.43 (dd, 2H), 4.84 (t, 1H), 5.10 (q, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.29 - 7.37 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

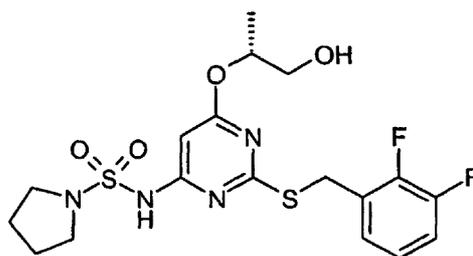
20 i) etil éster del ácido 2-[[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(4-morfolinilsulfonyl)amino]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico

25 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iv) usando una mezcla de 4-morfolinosulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,19 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (71 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (52 mg), carbonato de cesio (0,38 g), etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del Ejemplo 23 etapa i) (0,30 g) y dioxano (10 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 0,34 g

MS: APCI (+ve) 519 [M+H⁺]

Ejemplo 31

30 N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1-pirrolidinsulfonamida



5 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 24 usando una mezcla de etil éster del ácido 2-[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1-pirrolidinilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto de la etapa i) (0,38 g), THF (8 mL) y borohidruro de litio 2 M en THF (1,3 L). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil). Se trituró el aceite resultantes con metanol, tolueno, DCM, luego éter / iso-hexano para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,15 g

MS: APCI (-ve) 459 [M-H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.16 (d, 3H), 1.75 - 1.82 (m, 4H), 3.27 - 3.38 (m, 4H), 3.44 - 3.51 (m, 2H), 4.45 (dd, 2H), 5.10 - 5.18 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 1H), 7.29 - 7.42 (m, 2H), 10,91 (s, 1H)

10 El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

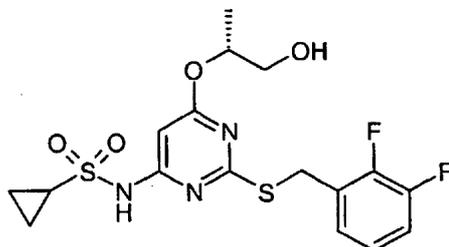
i) etil éster del ácido 2-[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1-pirrolidinilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico

15 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1, etapa iv) usando una mezcla de 1-pirrolidinsulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,19 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (71 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (52 mg), carbonato de cesio (0,38 g), etil éster del ácido 2-[[[6-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del Ejemplo 23 etapa i) (0,30 g) y dioxano (10 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 0,38 g

MS: APCI (+ve) 475 [M+H+]

20 Ejemplo 32

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-ciclopropanosulfonamida



25 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 24 usando etil éster del ácido 2-[[6-[(ciclopropilsulfonil)amino]-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico, (el producto de la etapa i) (0,30 g), THF (8 mL) y borohidruro de litio 2 M en THF (2 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil). Se trituró el aceite resultante con metanol, tolueno, DCM, luego éter / iso-hexano para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,20 g

MS: APCI (-ve) 430 [M-H]

30 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.00 - 1.10 (m, 4H), 1.17 (d, 3H), 2.93 - 3.04 (m, 1H), 3.47 - 3.50 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.08 - 5.20 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 7.11 - 7.21 (m, 1H), 7.28 - 7.45 (m, 2H), 11.10(s, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

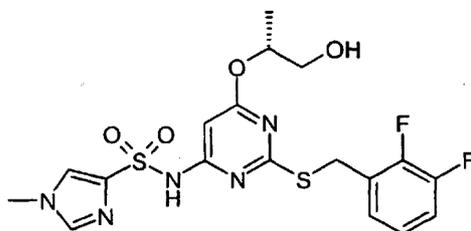
i) etil éster del ácido 2-[[6-[(ciclopropilsulfonil)amino]-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico

35 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1, etapa iv) usando una mezcla de ciclopropanosulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2003/099274, 0,14 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (71 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (52 mg), carbonato de cesio (0,38 g), etil éster del ácido 2-[[[6-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del Ejemplo 23 etapa i) (0,30 g) y dioxano (10 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 0,30 g

MS: APCI (+ve) 503 [M+H⁺]

Ejemplo 33

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



- 5 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 24 usando etil éster del ácido 2-[[2-[[[(2,3-difluorofenil) metil]tio]-6-[[[(1-metil-1H-imidazol-4-il) sulfonil] amino]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto de la etapa i) (0,28 g), THF (8 mL) y borohidruro de litio 2 M en THF (0,81 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil). Se trituró el aceite resultante con tolueno, metanol, luego éter / iso-hexano para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,12 g
- 10

MS: APCI (-ve) 470 [M-H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.14 (d, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 4.39 (t, 2H), 5.01 - 5.14 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.09 - 7.19 (m, 1H), 7.27 - 7.42 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 11.55 (s, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

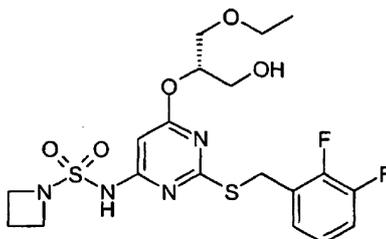
- 15 i) etil éster del ácido 2-[[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[[[(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico

- Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1, etapa iv) usando una mezcla de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (0,19 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (71 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (52 mg), carbonato de cesio (0,38 g), etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del Ejemplo 23 etapa i) (0,30 g) y dioxano (10 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 0,28 g.
- 20

MS: APCI (+ve) 514 [M+H⁺]

25 Ejemplo 34

N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1S)-2-etoxi-1-(hidroximetil)etoxi]-4-pirimidinil]-1-zetidinsulfonamida



- A una solución de N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-1-(etoximetil)etoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida, (producto de la etapa v) (0,79 g) en THF (10 mL) se le añadió una solución 1 M de fluoruro tetrabutilamonio en THF (2,4 mL) con agitación, a temperatura ambiente, durante 72 h. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc (x2). Se lavó la capa orgánica con H₂O luego con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el aceite resultante por medio de HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con DCM seguido por éter / iso-hexano
- 30

para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,28 g

MS: APCI (-ve) 489 [M-H]

5 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.06 (t, 3H), 2.13 (quinteto, 2H), 3.36 - 3.46 (m, 2H), 3.54 - 3.59 (m, 4H), 3.91 (t, 4H), 4.46 (dd, 2H), 4.88 (t, 1H), 5.25 (quinteto, 1H), 6.12 (s, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 11.14 (s, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) (4R)-4-(etoximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

10 A una solución de 2,2-dimetil-1, 3-dioxolano-4-metanol (1,5 g), en dimetilformilamida (30 mL), se le añadió en porciones hidruro de sodio al 60% (0,50 g) a 0°C luego se calentó a temperatura ambiente. Se añadió yodoetano (3,5 mL) a la mezcla a 0°C luego se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción luego se diluyó el filtrado con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con H₂O (x2) luego con salmuera y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/Et₂O (1:1) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 1 g

15 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.10 (t, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 3.32 - 3.50 (m, 4H), 3.54 - 3.62 (m, 1H), 3.93 - 4.01 (m, 1H), 4.11 - 4.20 (m, 1H)

ii) (2S)-3-etoxi-1,2-propanodiol

20 Se agitó una solución de (4R)-4-(etoximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (producto de la etapa i) (1 g) en ácido acético glacial al 80% (30 mL) a temperatura ambiente durante 48 h. Se evaporó el solvente, se formó un azeótropo con metanol, etanol y tolueno, luego se disolvió nuevamente en DCM, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,55 g.

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.10 (t, 3H), 3.22 - 3.44 (m, 6H), 3.54 (quinteto, 1H), 4.45 (t, 1H), 4.58 (d, 1H)

iii) (2R)-1-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-3-etoxi-2-propanol

25 A una solución de (2S)-3-etoxi-1,2-propanodiol (producto de la etapa ii) (0,50 g) en DCM (30 mL) se le añadió cloruro de tert-butildimetilsililo (0,88 g), trietilamina (0,43 mL) y 4-(dimetilamino)piridina (31 mg) a 0°C. Se calentó luego la solución a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se evaporó. Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite. Rendimiento: 0,69 g

30 RMN ¹H: δ (DMSO) 0,07 (s, 6H), 0,90 (s, 9H), 1.14 (t, 3H), 3.28 - 3.65 (m, 7H), 4.70 (d, 1H)

iv) 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-2-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-1-(etoximetil)etoxi]-pirimidina

35 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iv) usando 4,6-dicloro-2-[[2,3-difluorobencil]tio]pirimidina (producto del ejemplo 1 etapa ii) (0,43 g), (2R)-1-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-3-etoxi-2-propanol (producto de la etapa iii) (0,47 g), THF (20 mL) e hidruro de sodio al 60% (67 mg), para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 0,7 g

MS: APCI (+ve) 505/507 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 0,03 (s, 6H), 0,80 (s, 9H), 1.09 (t, 3H), 3.39 - 3.50 (m, 2H), 3.60 (d, 2H), 3.75 - 3.81 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 5.35 - 5.44 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 7.14 - 7.23 (m, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 2H)

40 v) N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-2-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxil]-1-(etoximetil)etoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidín sulfonamida

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,29 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,13 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (93 mg), carbonato de cesio (0,68 g), 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-2-[[1,1-dimetiletil]dimetilsilil]oxi]-1-

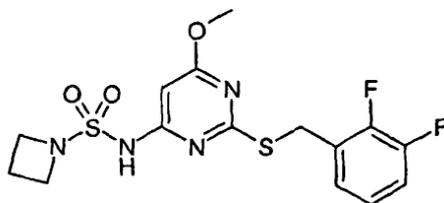
(etoximetil)etoxi]-pirimidina (el producto de la etapa iv) (0,70 g) y dioxano (15 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (3:7) 70:30 como eluyente, para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,22 g

MS: APCI (+ve) 605 [M+H⁺]

5 RMN ¹H: δ (DMSO) 0,02 (s, 6H), 0,84 (s, 9H), 1,04 - 1,11 (m, 3H), 2,08 - 2,18 (m, 2H), 3,53 - 3,59 (m, 2H), 3,72 - 3,77 (m, 2H), 3,86 - 3,94 (m, 4H), 3,99 - 4,07 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,34 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 1H), 7,29 - 7,45 (m, 2H), 11,17 (s, 1H)

Ejemplo 35

N-[2-[[2,3-Difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida



10

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1, etapa iv). Una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,15 g), tris(dibencilideno)acetato de paladio (0) (44 mg), 2-diciclohexilfosfino-2'4'6'-tri-iso-propil-1,1'bifenilo (44 mg), carbonato de cesio (0,36 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto de la etapa i) (0,23 g) en dioxano (7,2 mL). Se añadió ácido acético (0,67 mL) y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (x3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (3:7) como eluyente. Se purificó adicionalmente el sólido resultante por medio de trituración con iso-hexano y se secó al alto vacío a 40°C para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,29 g.

15

20

MS: APCI (+ve) 403 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.12 (m, 2H), 3.9 (m, 7H), 4.49 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 11.12 (s, 1H).

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

i) 4-Cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidina

25

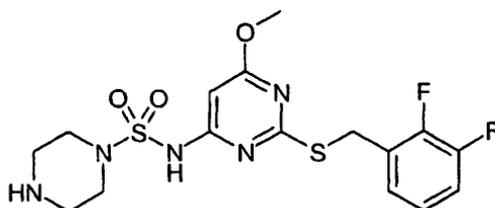
A una solución agitada de 4,6-dicloro-2-[[2,3-difluorobencil]tio]pirimidina (el producto del Ejemplo 1, etapa ii) (5 g) en metanol seco (40 mL) se le añadió hidruro de sodio al 60% (0,68 g) por lotes durante 5 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h, se añadió H₂O y se evaporaron parcialmente los solventes. Se extrajo el residuo con EtOAc que se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄) y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con Et₂O / iso-hexano (5:95) para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 4,05 g.

30

MS: APCI (+ve) 303/305 [M+H]

Ejemplo 36

Sal trifluoroacetato de N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]piperazín-1-sulfonamida



Se agitaron 1,1-dimetiletil 4-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il sulfamoil]piperazin-1-carboxilato (el producto de la etapa i) (0,36 g) y ácido trifluoroacético (1 mL) en diclorometano (4 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó el solvente a presión reducida y se formó un azeótropo con el residuo con tolueno (3x).
 5 Se trituró el sólido residual de color amarillo pálido con EtOAc, se filtró y se secó a 40°C al alto vacío para producir el compuesto del título como un sólido cremoso. Rendimiento: 0,24 g.

MS: APCI (+ve) 432 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 3.17 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.38 (m, 2H).

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 1,1-Dimetiletil 4-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxi pirimidin-4-il sulfamoil]piperazin-1-carboxilato.

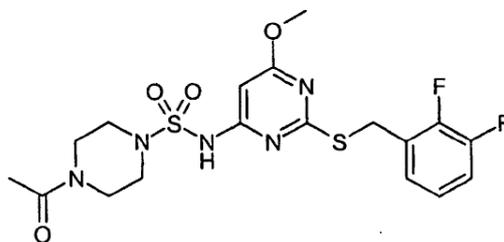
10 Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de 1,1-dimetiletil 4-sulfamoil]piperazin-1-carboxilato (el producto del ejemplo 15, etapa i), 0,22 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del Ejemplo 35, etapa i) (0,25 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente. Rendimiento: 0,36 g

15 MS: APCI (-ve) 530 [M-H]

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 3.27 (t, 4H), 3.48 (t, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.23 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.22 (m, 1H).

Ejemplo 37

4-Acetil-N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida



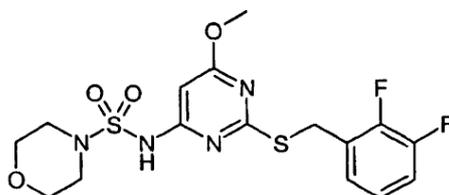
20 Se añadió anhídrido acético (0,78 mL) a una mezcla de N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida, sal trifluoroacetato (el producto del título del Ejemplo 36, 0,84 g) y N,N-diisopropilamina (1 mL) en DCM (5 mL). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min y se evaporó el solvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en EtOAc que se lavó con ácido cítrico acuoso, H₂O, se secó
 25 (MgSO₄) y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con EtOAc para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 78 mg.

MS: APCI (+ve) 474 [M+H]

30 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.98 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.32 (br d, 4H), 4.48 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 11.18 (s, 1H).

Ejemplo 38

N-[2-[[2,3-Difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]morfolin-4-sulfonamida



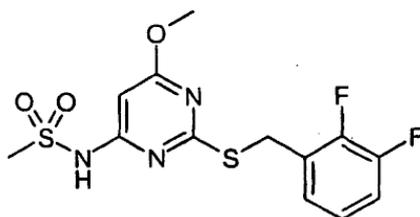
Se preparó el compuesto del título a partir de morfolin-4-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,20 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del Ejemplo 35, etapa i) (0,25 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente. Rendimiento: 0,26 g.

5 MS: APCI (+ve) 433 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 3.17 (t, 4H), 3.59 (t, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 11.17 (s, 1H).

Ejemplo 39

N-[2-[[2,3-Difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]metano-sulfonamida



10

Se preparó el compuesto del título a partir de metano sulfonamida (0,11 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del Ejemplo 35, etapa i) (0,25 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente.

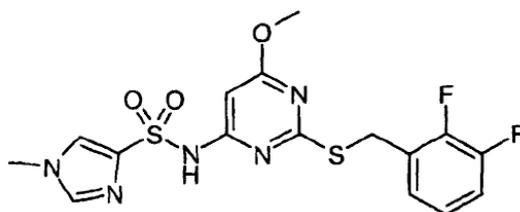
15 Rendimiento: 0,12 g.

MS: APCI (+ve) 362 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 3.28 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 11.14 (s, 1H).

Ejemplo 40

N-[2-[[2,3-Difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida



20

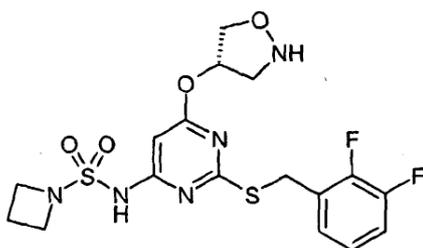
Se preparó el compuesto del título a partir de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (0,19 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del Ejemplo 35, etapa i) (0,25 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente. Rendimiento: 0,11 g.

25 MS: APCI (+ve) 428 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 3.67 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 11.55 (s, 1H)

Ejemplo 41

N-[2-[[2,3-Difluorofenil]metil]tio]-6-[(S)-isoxazolidin-4-il]oxi]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida



- 5 Se agitaron 1,1-Dimetiletil (S)-4- [6-(azetidin-1 -sulfonilamino) -2-[[2,3 -difluorofenil] metil] tio] pirimidin-4-iloxi] isoxazolidin-2-carboxilato (el producto de la etapa ii) (0,14 g) y ácido trifluoroacético (1 mL) en diclorometano (2 mL) a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó el solvente a presión reducida y se formó un azeótropo con el residuo con tolueno (3x). Se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa eluyendo con mezclas de acetonitrilo / acetato de amonio acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 80 mg.

MS: APCI (+ve) 458 [M+H]

- 10 RMN ¹H: δ (DMSO) 7.37 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.65 (bm, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.91-3.81 (bs+t, 6H), 3.01 (bs, 1H), 2.13 (m, 2H).

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

- i) 1,1-Dimetiletil (S)-4-[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]pirimidin-4-iloxi]-isoxazolidin-2-carboxilato.

- 15 A una solución agitada de 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del Ejemplo 1, etapa ii) (0,25 g) y 1,1-dimetiletil (S)-4-hidroxiisoxazolidin-2-carboxilato (0,16 g) en THF seco (5 mL) se le añadió hidruro de sodio al 60% (0,034 g) durante 5 min. Se agitó la mezcla de reacción y calentó a 60°C durante 7 días, se le añadió H₂O y se evaporaron parcialmente los solventes. Se extrajo el residuo con EtOAc que se lavó con H₂O, se secó (MgSO₄) y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en gel de sílice, eluyendo con Et₂O /iso-hexano (1:9) para producir el compuesto del subtítulo como una goma. Rendimiento: 0,15 g.

- 20 MS: APCI (+ve) 460/462 [M+H]

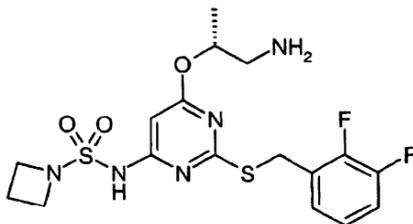
- ii) 1,1-Dimetiletil (S)-4-[6- (azetidin-1- sulfonilamino) -2-[[2,3 -difluorofenil] metil] tio] pirimidin-4-iloxi] isoxazolidin-2-carboxilato.

- 25 Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de azetidin-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,22 g) y 1,1-dimetiletil (S)-4-[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]pirimidin-4-iloxi]-isoxazolidin-2-carboxilato (el producto de la etapa i) (0,13 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente. Rendimiento: 0,14 g

MS: APCI (-ve) 558 [M-H]

Ejemplo 42

- 30 N-[6-((R)-2-amino-1-metiletoxi)-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]pirimidin-4-il]azetidin-1-sulfonamida



Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dimetiletil [(R)-2-[6-azetidin-1-sulfonil amino]-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]pirimidin-4-iloxi]propil}carbamato (0,26 g) (el producto de la etapa ii) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 41. Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna

usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente. Rendimiento: 0,11 g

MS: APCI (+ve) 446 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.19 (d, 3H), 1.97 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.58 (t, 4H), 4.38 (q, 2H), 5.15 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.49 (br s, 3H).

5 Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 1,1-Dimetiletil [(R)-2-[6-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]pirimidin-4-iloxi]propil]carbamato

10 Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de 1,1-dimetiletil ((R)-2-hidroxi)propil] carbamato (0,15 g) y 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del Ejemplo 1, etapa ii) (0,25 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 41, etapa i) con calentamiento a 45°C durante 18 h Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente. Rendimiento: 0,23 g.

MS: APCI (-ve) 444/446 [M-H]

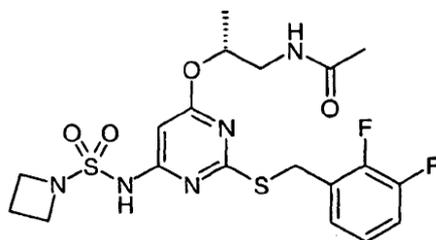
ii) 1,1-Dimetiletil [(R)-2-[6-azetidín-1-sulfonilamino)-2-[(2,3-difluorofenil) metil]tio]pirimidin-4-iloxi]propi]carbamato

15 Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,11 g) y 1,1-dimetiletil [(R)-2-[6-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]pirimidin-4-iloxi]propil]carbamato (el producto de la etapa i) (0,2 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente. Rendimiento: 0,14 g

MS: APCI (-ve) 544 [M-H]

Ejemplo 43

20 N-[(R)-2-[6-[azetidín-1-sulfonilamino)-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]pirimidin-4-iloxil]propil]acetamida



25 A una suspensión de N-[6-((R)-2-amino-1-metiletoxi)-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida (el producto del título del Ejemplo 42) (0,05 g) en diclorometano (10 mL) se le añadió piridina (0,02 mL), seguido por anhídrido acético (0,02 mL). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron piridina (0,02 mL) y anhídrido acético (0,02 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h. Se añadieron piridina (1,0 mL) y anhídrido acético (0,50 mL) y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h adicionales. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se lavó con ácido cítrico acuoso, H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc al 40% en iso-hexano como eluyente. Se purificó adicionalmente el producto aislado por medio de HPLC en fase inversa eluyendo con mezclas de acetonitrilo / acetato de amonio acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 55 mg.

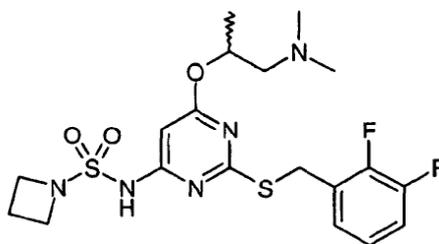
30

MS: APCI (-ve) 486 [M-H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.11 (d, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.55 (t, 4H), 4.34 (q, 2H), 5.02 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.99 (t, 1H).

35 Ejemplo 44

N-[2-[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[(R,S)-2-dimetilamino-1-metiletoxi] pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida



5 Se preparó el compuesto del título a partir de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,15 g) y 2-[[6-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-N,N-dimetil-1-propanamina (el producto de la etapa i) (0,29 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el producto de la reacción por medio de HPLC en fase inversa eluyendo con mezclas de acetonitrilo / acetato de amonio acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,30 g

MS: APCI (+ve) 474 [M+H]

10 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.17 (d, 3H), 2.07 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.44 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 3.79 (t, 4H), 4.24 (t, 2H), 5.27 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (t, 1H).

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

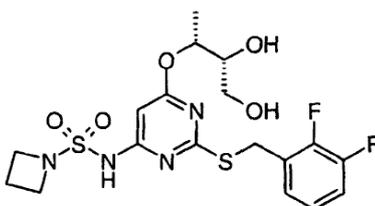
i) 2-[[6-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-N,N-dimetil-1-propanamina

15 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 41 etapa i) usando 1-dimetilamino-2-propanol (80 mg), 4,6-dicloro-2-[[[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del Ejemplo 1 etapa ii) (0,25 g) e hidruro de sodio al 60% (30 mg) en THF (2 mL) a temperatura ambiente durante 2 d para producir el compuesto del subtítulo como una goma de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,29 g.

MS: APCI (+ve) 374 [M+H]

Ejemplo 45

N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[[[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



20 A una solución de N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[[[(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida (el producto de la etapa vi) (0,13 g) en DCM (5 mL) se le añadió cloruro de hierro (III) hexahidratado (0,26 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h, luego se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 mL). Se separaron las capas y se extrajo el material acuoso con DCM (x3) y acetato de etilo (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se precipitó lentamente el sólido residual de color amarillo pálido a partir de DCM, se filtró y se lavó el material resultante con DCM mínimo frío (2 x 1 mL) para producir el compuesto del título como un polvo de color blanco. Rendimiento: 64 mg.

MS: APCI (+ve) 477 [M+H+]

30 RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.33 (d, 3H), 2.27 (quinteto, 2H), 2.55 (d, 1H), 3.61 - 3.70 (m, 2H), 3.74 - 3.82 (m, 1H), 4.02 (t, 4H), 4.31 - 4.41 (m, 2H), 5.32 (quinteto, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.98 - 7.24 (m, 3H).

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) ácido (2S,3R)-3-(Benciloxi)-2-hidroxi-butanoico

5 A una solución de ácido (2S,3R)-2-amino-3-benciloxi-butírico (1,1 g) en ácido sulfúrico 2 M (6,31 mL) se le añadió gota a gota durante 2 h una solución de nitrito de sodio (0,65 g) en agua (6 mL), manteniendo la temperatura interna de la reacción por debajo de 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a -5°C durante 6 h luego se permitió que se calentara a temperatura ambiente durante la noche. Se ajustó la mezcla a pH 4 con hidróxido de sodio acuoso al 50%, luego se añadió acetato de etilo. Se agitó vigorosamente la mezcla y aciduló hasta pH 2 con ácido sulfúrico concentrado. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con más acetato de etilo (x2). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un sólido cristalino de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 0,84 g.

10 MS: APCI (+ve) 211, [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (300 MHz, CDCl₃) 1.31 (d, 3H), 3.99 - 4.05 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 5H).

ii) (2R,3R)-3-(Benciloxi)butano-1,2-diol

15 A una solución de ácido (2S,3R)-3-(benciloxi)-2-hidroxi-butanoico (el producto de la etapa i) (0,79 g) y trimetil borato (0,67 mL) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL) a 0°C se le añadió gota a gota complejo de borano-sulfuro de dimetilo (3 mL, 2 M en tetrahidrofurano). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, luego se añadió más complejo de borano-sulfuro de dimetilo (3 mL, 2 M en tetrahidrofurano) a 0°C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 d adicionales. Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió lentamente metanol (10 mL). Cuando había cesado la efervescencia, se evaporaron los volátiles, se añadió más metanol y se concentró nuevamente la mezcla para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 0,68 g.

MS: APCI (+ve) 197, [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.25 (d, 3H), 2.17 (t, 1H), 2.77 (d, 1H), 3.52 - 3.77 (m, 4H), 4.43 (d, 1H), 4.69 (d, 1H), 7.27 - 7.39 (m, 5H).

25 iii) (4R)-4-[(1R)-1-(Benciloxi)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxotano

30 Se calentó a reflujo una solución agitada de (2R,3R)-3-(benciloxi)butano-1,2-diol (el producto de la etapa ii) (0,68 g), ácido p-tolueno sulfónico monohidratado (34 mg) y 2,2-dimetoxipropano (0,43 mL) en tolueno (10 mL) durante 30 min, luego se le añadió sulfato de sodio anhidro y se continuó el reflujo durante 2,5 h. Se permitió que se enfriara la mezcla de reacción y se diluyó con EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso saturado y se separaron las capas. Se lavó el extracto orgánico con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:9 a 1:1) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un líquido incoloro. Rendimiento: 0,46 g.

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.13 (d, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.60 (quinteto, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.15 (quinteto, 1H), 4.64 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 7.24 - 7.38 (m, 5H).

35 iv) (1R)-1-[(4R)-2,2-Dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol

40 Se condensó amoníaco (aproximadamente 50 mL) a -78°C en un matraz de tres bocas que había sido secado en horno durante la noche, y se le añadió una solución de (4R)-4-[(1R)-1-(benciloxi)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (el producto de la etapa iii) (0,39 g) en tetrahidrofurano (7,5 mL). Se le añadió sodio en pequeñas piezas hasta que la mezcla de reacción era de color azul oscuro, luego se permitió que se calentara a -40°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1,5 h, durante las cuales se le añadió sodio adicional cuando desaparecía el color azul. Se detuvo la mezcla de reacción con cloruro de amonio sólido en exceso y se permitió que se calentara a temperatura ambiente. Se añadió éter (20 mL) seguido por agua, en forma cuidadosa (10 mL). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con éter adicional (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un líquido de color amarillo pálido que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 0,24 g.

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.16 (d, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 3.67 - 3.77 (m, 2H), 3.93 (q, 1H), 4.00 - 4.05 (m, 1H).

v) 4-Cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]pirimidina

A una solución de (1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol (el producto de la etapa iv) (0,24 g) en THF seco (10 mL) a 0°C se le añadió en porciones hidruro de sodio (91 mg como una dispersión al 60% en aceite mineral)

seguido por porciones de 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii) (0,50 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h luego se la detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con más acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:19 a 1:9) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,42 g.

MS: APCI (+ve) 417/419 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.24 (d, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 3.74 (dd, 1H), 4.03 (dd, 1H), 4.21 (q, 1H), 4.40 (s, 2H), 5:28 (quinteto, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.98 - 7.11 (m, 2H), 7.26 - 7.31 (m, 1H).

vi) N- [2- [(2,3-Difluorofenil) metil] tio] -6- [(1R)-1- [(4R)- 2,2-dimetil-1,3- dioxolan-4-il] etoxi] -4-pirimidinil] -1-azetidín sulfonamida

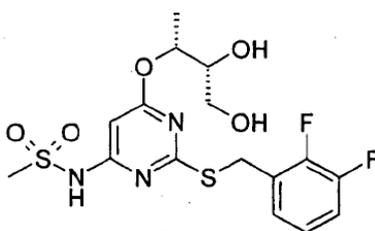
Se calentó a reflujo una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,20 g), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (33 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (17 mg), carbonato de cesio (0,18 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]-pirimidina (el producto de la etapa v) (0,15 g) en dioxano (5 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 25 min. Se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:19 a 3:7) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,14 g.

MS: APCI (+ve) 517 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.23 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.25 (quinteto, 2H), 3.77 (dd, 1H), 3.98 - 4.09 (m, 5H), 4.24 (q, 1H), 4.37 (s, 2H), 5.30 (quinteto, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.98 - 7.11 (m, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 1H).

25 Ejemplo 46

N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[[[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi]-4-pirimidinil]-metanosulfonamida



A una solución de N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]-4-pirimidinil]-metanosulfonamida (el producto de la etapa i) (0,23 g) en DCM (5 mL) se le añadió cloruro de hierro (III) hexahidratado (0,25 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h luego se añadió bicarbonato de sodio saturado acuoso (2 mL). Se separaron las capas y se extrajo el material acuoso con DCM (x3) y acetato de etilo (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se precipitó el sólido de color amarillo residual a partir de DCM al 10% en Et₂O, se filtró y se lavó el material resultante con Et₂O mínimo (2 x 1 mL) para producir el compuesto del título como un polvo de color blanco. Rendimiento: 24 mg.

MS: APCI (+ve) 436, [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.19 (d, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.36 - 3.40 (m, 2H), 3.46 - 3.53 (m, 1H), 4.43 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.54 - 4.57 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 5.16 - 5.24 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 2H), 11.10 (s, 1H).

40 El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

i) N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]-4-pirimidinil]-metanosulfonamida

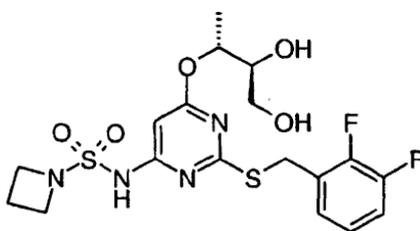
5 Se calentó a reflujo una mezcla de metanosulfonamida (0,11 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (26 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (14 mg), carbonato de cesio (0,14 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]-pirimidina (el producto del subtítulo of ejemplo 45 etapa v) (0,12 g) en dioxano (6 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 15 min. Se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:19 a 3:7) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,12 g.

10 MS: APCI (+ve) 476 [M+H⁺]

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1.23 (d, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.76 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.23 (q, 1H), 4.38 (s, 2H), 5.30 (quinteto, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.97 - 7.11 (m, 2H), 7.22 - 7.28 (m, 1H).

Ejemplo 47

N-[2-[[2,3-Difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



15

20 A una solución de N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida (el producto de la etapa ii) (0,13 g) en DCM (5 mL) se le añadió cloruro de hierro (III) hexahidratado (0,24 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió bicarbonato e sodio acuoso saturado (10 mL). Se separaron las capas y se extrajo el material acuoso con DCM (3 x 10 mL) y EtOAc (3 x 10 mL). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se precipitó lentamente el sólido residual de color amarillo pálido a partir de DCM, se filtró y se lavó el material resultante con DCM mínimo frío (2 x 1 mL) para producir el compuesto del título como un polvo de color blanco. Rendimiento: 45 mg.

20

MS: APCI (+ve) 477 [M+H⁺]

25 RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.36 (d, 3H), 2.27 (quinteto, 2H), 2.34 (br s, 1H), 2.67 (d, 1H), 3.59 - 3.65 (m, 1H), 3.67 - 3.78 (m, 2H), 4.02 (t, 4H), 4.36 (s, 2H), 5.23 (quinteto, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H).

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 4-cloro-2-[[2,3-difluorobencil]tio]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]pirimidina

30 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iii) usando (1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etanol (preparado de acuerdo con Liebigs Ann. Chem. 1987, 7 - 14) (0,25 g) y 4,6-dicloro-2-[[2,3-difluorobencil]tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii) (0,53 g) en THF (20 mL) e hidruro de sodio al 60% (80 mg). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (1:3) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 0,37 g.

35 MS: APCI (+ve) 417/419 [M+H⁺]

ii) N- [2- [[2,3-Difluorofenil] metil] tio] -6- [(1R)-1- [(4S) -2,2- dimetil-1,3- dioxolan-4-il] etoxi] -4- pirimidinil] -1-azetidin sulfonamida

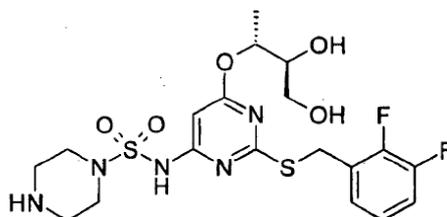
40 Se calentó a reflujo una mezcla de azetidin-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,16 g), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (33 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (17 mg), carbonato de cesio (0,28 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorobencil]tio]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]pirimidina (el producto de la etapa i) (0,25 g) en dioxano (10 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 20 min. Se le añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo la mezcla

resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (3:7) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,13 g.

5 MS: APCI (+ve) 517 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Ejemplo 48

N-[2-[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi]-4-pirimidinil]-1-piperazinsulfonamida



10 Se agitó una solución de tert-butil 4-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]pirimidin-4-il)amino]sulfonil]piperazin-1-carboxilato (el producto de la etapa i) (0,23 g) en 10% de ácido trifluoroacético / DCM (5 mL) a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad al vacío. Se purificó el aceite resultante sin purificar por medio de HPLC en fase inversa (gradiente de 75% a 5% de acetato de amonio acuoso al 0,1 % en acetonitrilo como eluyente) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 40 mg.

15 MS: APCI (+ve) 506 $[\text{M}+\text{H}^+]$

RMN ^1H δ (DMSO) 1.14 (d, 3H), 2.99 - 3.05 (m, 4H), 3.11 - 3.17 (m, 4H), 3.25 - 3.40 (m, 2H), 3.54 - 3.61 (m, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 4.54 (br s, 1H), 4.81 (d, 1H), 5.03 (dq, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.09 - 7.16 (m, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.43 (dd, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

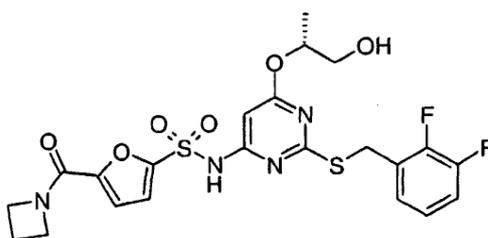
20 i) tert-butil 4-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]pirimidin-4-il)amino]sulfonil]piperazin-1-carboxilato

25 Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de 1,1-dimetiletil 4-sulfamoylpiperazin-1-carboxilato (el producto del ejemplo 15, etapa i), 0,26 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]pirimidina (el producto del Ejemplo 47, etapa i) (0,21 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Rendimiento: 0,28 g

MS: APCI (-ve) 644 $[\text{M}-\text{H}]$

Ejemplo 49

5-(azetidín-1-ilcarbonil)-N-[2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]pirimidin-4-il]furan-2-sulfonamida



30 A una solución de 5-(azetidín-1-ilcarbonil)-N-[2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetiloxi)etoxi]pirimidin-4-il]furan-2-sulfonamida (el producto de la etapa iv) (0,24 g) en metanol (5 mL) se le añadió ácido para-toluenosulfónico hidratado (58 mg) y anisol (0,34 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 d, se añadió H_2O (5 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con

salmuera (10 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío. Se purificó el sólido resultante sin purificar por medio de HPLC en fase inversa (gradiente de 50% a 5% de acetato de amonio acuoso al 0,1% en acetonitrilo como eluyente) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 10 mg.

5 MS: APCI (+ve) 541 [M+H⁺]

RMN ¹H δ (CDCl₃) 1.28 (d, 3H), 2.39 (quinteto, 2H), 3.70 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 4.20 (t, 4H), 4.33 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.51 (t, 2H), 5.31 (quinteto d, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.99 - 7.08 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.21 (d, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

10 i) metil 5-[(tert-butilamino)sulfonyl]-2-furoato

A una solución de metil 5-(clorosulfonyl)-2-furoato (3,0 g) en DCM (100 mL) se le añadió tert-butilamina (3,6 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite, lavando con DCM (2 x 10 mL). Se evaporó el filtrado hasta sequedad al vacío. Se purificó el residuo resultante sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento: 2,75 g.

15

MS: APCI (-ve) 260 [M-H]

ii) 5-(azetidin-1-ilcarbonyl)-N-(tert-butil)furan-2-sulfonamida

A una solución de metil 5-[(tert-butilamino)sulfonyl]-2-furoato (el producto de la etapa i) (2,15 g) en metanol (80 mL) se le añadió azetidina (1,15 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h se evaporó la mezcla hasta sequedad al vacío. Se hizo partición del residuo resultante entre EtOAc (50 mL) y H₂O (50 mL). Se secó la capa orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío. Se purificó el material resultante sin purificar por medio de cromatografía en columna (EtOAc como eluyente) para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 3 g.

20

MS: APCI (+ve) 287 [M+H⁺]

25 iii) 5-(azetidin-1-ilcarbonyl)furan-2-sulfonamida

Se agitó una solución de 5-(azetidin-1-ilcarbonyl)-N-(tert-butil)furan-2-sulfonamida (el producto de la etapa ii) (3 g) en ácido trifluoroacético (90 mL) a temperatura ambiente. Después de 18 h se evaporó la mezcla hasta sequedad al vacío. Se trituró el aceite resultante con Et₂O y se filtró para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,75 g.

30 MS: APCI (+ve) 231 [M+H⁺]

iv) 5-(azetidin-1-ilcarbonyl)-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetiloxi)etoxi]pirimidin-4-il}furan-2-sulfonamida

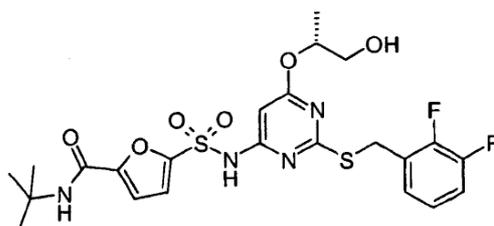
Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de 5-(azetidin-1-ilcarbonyl)furan-2-sulfonamida (el producto de la etapa iii) (0,40 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetiloxi)etoxi]-pirimidina (el producto del Ejemplo 13, etapa iii) (0,41 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Rendimiento: 0,25 g

35

MS: APCI (-ve) 781 [M-H]

Ejemplo 50

N-(tert-butil)-5-[[2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]pirimidin-4-il]amino)sulfonyl]-2-furamida



5 A una solución de etil (2R)-2-((6-((5-((tert-butilamino)carbonil)-2-furil)sulfonyl)amino)-2-[(2,3-difluorobencil)tio] pirimidin-4-il)oxi)propanoato (el producto de la etapa iii) (0,25 g) en THF (10 mL) se le añadió una solución de borohidruro de litio (0,6 mL, 2,0 M en hexanos) gota a gota a 0°C. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después de enfriar a 0°C, se añadió lentamente HCl 1 N (20 mL), y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 20 mL). Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío. Se purificó el aceite resultante sin purificar por medio de HPLC en fase inversa (gradiente de 75% a 5% de ácido trifluoroacético acuoso al 0,2% en acetonitrilo como eluyente) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 90 mg.

10 MS: APCI (-ve) 555 [M-H]

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1.27 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 3.69 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 5.26 - 5.33 (m, 1H), 6.23 (br s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.98 - 7.08 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.17 - 7.21 (m, 1H), 7.23 (d, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) N-(tert-butil)-5-cianofuran-2-sulfonamida

15 Se calentó una solución de sal sódica del ácido 5-formilfuran-2-sulfónico (2,97 g), y clorhidrato de hidroxilamina (1,05 g) en H₂O (1,35 mL) y ácido acético (21 mL) a 60°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se removió el solvente al vacío. Se trituró el residuo sin purificar con Et₂O (3 x 50 mL) y se secó al alto vacío para producir un sólido de color marrón pálido sin purificar. Se calentó una solución de este material (3,7 g) en oxocloruro de fósforo (100 mL) a 60°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se hizo partición de la mezcla
20 entre hielo-agua (100 mL) y EtOAc (100 mL). Se separó la capa acuosa y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío para producir un aceite de color marrón sin purificar. A una solución de este aceite sin purificar (1,6 g) en DCM (85 mL) se le añadió tert-butilamina (1,8 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días se filtró la mezcla a través de Celite, lavando con DCM (2 x 20 mL). Se evaporó el filtrado hasta
25 sequedad al vacío. Se purificó el material resultante sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 1,0 g.

MS: APCI (-ve) 227 [M-H]

ii) 5-(aminosulfonyl)-N-(tert-butil)-2-furamida

30 Se agitó una solución de N-(tert-butil)-5-cianofuran-2-sulfonamida (el producto de la etapa i) (1,0 g) en ácido trifluoroacético (30 mL) a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad al vacío para obtener un aceite amarillo sin purificar que fue triturado con Et₂O y se filtró para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,25 g.

MS: APCI (-ve) 245 [M-H]

35 iii) etil (2R)-2-((6-((5-((tert-butilamino) carbonil) -2-furil) sulfonyl) amino) -2-[(2,3-difluorobencil)tio] pirimidin-4-il) oxil) propanoato

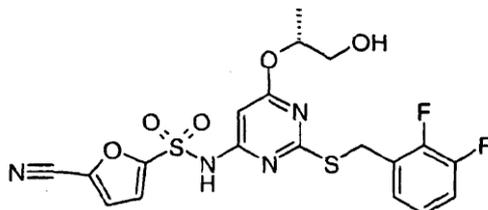
Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de 5-(aminosulfonyl)-N-(tert-butil)-2-furamida (0,25 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (58 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (30 mg), carbonato de cesio (0,65 g) y etil éster del ácido
40 2-[[6-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxil)-(2R)- propanoico (producto del Ejemplo 11 etapa i) (0,26 g) en dioxano (10 mL). La purificación fue una trituración con Et₂O para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco.

Rendimiento: 0,25 g

MS: APCI (+ve) 599 [M+H⁺]

Ejemplo 51

5-ciano-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]pirimidin-4-il}furan-2-sulfonamida



- 5 A una solución de 5-ciano-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetiloxi)etoxi]pirimidin-4-il}furan-2-sulfonamida (el producto de la etapa ii) (0,15 g) en metanol (5 mL) se le añadió ácido para-toluenosulfónico hidratado (39 mg) y anisol (0,23 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h, se le añadió H₂O (5 mL) y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 mL). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (10 mL), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío. Se purificó el sólido resultante sin purificar por medio de HPLC en fase inversa (gradiente de 75% a 5% de acetato de amonio acuoso al 0,1% en acetonitrilo como eluyente) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 20 mg.

MS: APCI (-ve) 481 [M+H]

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1.28 (d, 3H), 3.71 (dd, 1H), 3.76 (dd, 1H), 4.34 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 5.29 - 5.33 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 7.00 - 7.11 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.18 - 7.21 (m, 1H), 7.24 (d, 1H)

- 15 Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 5-cianofuran-2-sulfonamida

- 20 Se agitó una solución de N-(tert-butil)-5-cianofuran-2-sulfonamida (el producto del ejemplo 50, etapa i) (1,0 g) en ácido trifluoroacético (30 mL) a temperatura ambiente durante 24 h. Se evaporó la mezcla hasta sequedad al vacío para producir un aceite de color amarillo sin purificar que fue triturado con Et₂O y se filtró. Se evaporó el filtrado hasta sequedad al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,29 g.

MS: APCI (-ve) 171 [M-H]

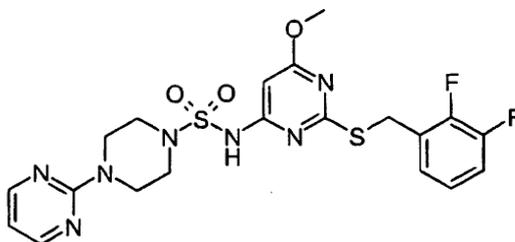
ii) 5-ciano-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetiloxi)etoxi]pirimidin-4-il}furan-2-sulfonamida

- 25 Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de 5-cianofuran-2-sulfonamida (el producto de la etapa i) (0,29 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetoxi)etoxi]-pirimidina (el producto del Ejemplo 13; etapa ii) (0,15 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:4 a 2:3) para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,25 g

MS: APCI (-ve) 723 [M-H]

30 Ejemplo 52

N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-pyridin-2-ilpiperazin-1-sulfonamida



- 5 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de 4-pirimidin-2-ilpiperazin-1-sulfonamida (0,24 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (60 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (31 mg), carbonato de cesio (0,32 g) y 4-cloro-2-[[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del Ejemplo 35, etapa i) (0,20 g) en dioxano (6 ml). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 2:8 a 1:1) como eluyente para producir el compuesto del título como una espuma de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,19 g.

MS: APCI (+ve) 510 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 3.26 (m, 4H), 3.77(m, 4H), 3.86 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.67 (t, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.40 (dt, 1H), 8.37 (d, 2H), 11.16 (bs, 1H)

- 10 El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

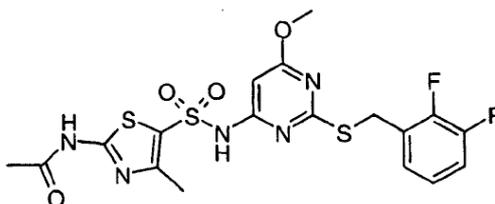
i) 4-Pirimidin-2-ilpiperazin-1-sulfonamida

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 15 etapa i) usando 2-piperazin-1-ilpirimidina (3,0 g) y sulfamida (1,2 g) en dioxano (30 mL) para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,06 g.

- 15 RMN ¹H: δ (DMSO) 3.00 (t, 2H), 3.83 (t, 2H), 6.68 (t, 1H), 6.81 (bs, 1H), 8.39 (d, 2H)

Ejemplo 53

N-{5-[[{(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il]amino)sulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il}acetamida



- 20 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de N-[5-(aminosulfonyl)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]acetamida (0,25 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (64 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (33 mg), carbonato de cesio (0,69 g) y 4-cloro-2-[[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del Ejemplo 35, etapa i) (0,21 g) en dioxano (6 ml). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 2,5:7,5 a 4:6) como eluyente para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido.
- 25 Rendimiento: 85 mg.

MS: APCI (+ve) 502 [M+H]

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 2.26 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.32 (s, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.19 (dt, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) N-[5-[(tert-Butilamino)sulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]acetamida

- 30 A una suspensión de cloruro de 2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonilo (1,0 g) en DCM (10 mL) se le añadió tert-butilamina (0,92 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 d. Se diluyó la mezcla con H₂O y se extrajo con DCM (x3). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtró y evaporó para producir el compuesto del subtítulo como una espuma de color beige. Rendimiento 1,1 g.

MS: APCI (+ve) 292 [M+H]

- 35 ii) N-[5-(Aminosulfonyl)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]acetamida

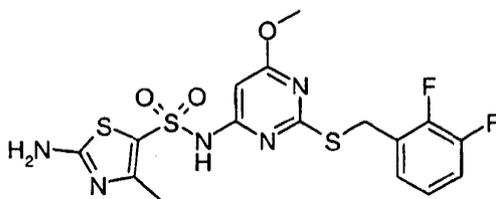
Se agitó una solución de N-[5-[(tert-butilamino)sulfonyl]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]acetamida (1,1 g) en TFA (10 mL) a temperatura ambiente durante 3 d. Se evaporó la mezcla, se redisolvió en TFA (10 mL) y se agitó durante 1 d adicional. Después de la evaporación se formó un azeótropo del aceite resultante con DCM (x2) y se trituró con Et₂O

para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color beige. Rendimiento 0,7 g.

MS: APCI (+ve) 236 [M+H]

Ejemplo 54

2-Amino-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tiol-6-metoxipirimidin-4-il]-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida



5

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de 2-amino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida (0,23 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (73 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (38 mg), carbonato de cesio (0,39 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del Ejemplo 35, etapa i) (0,24 g) en dioxano (6 ml). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 2:8 a 4,5:5,5) como eluyente y trituración con Et₂O para producir el compuesto del título como un sólido de color beige. Rendimiento: 0,15 g.

10

MS: APCI (+ve) 460 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.42 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.18 (dq, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.55 (bs, 2H), 11.91 (bs, 1H)

15

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

i) 2-Amino-4-metil-1,3-tiazol-5-sulfonamida

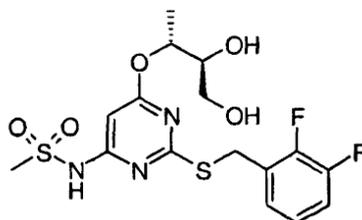
Se agitó una suspensión de N-[5-(aminosulfonyl)-4-metil-1,3-tiazol-2-il]acetamida (el producto del Ejemplo 53, etapa ii) (0,44 g) en hidrato de hidracina (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. Se diluyó la mezcla con H₂O y se extrajo con EtOAc (x4). Se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtró y evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blancuzco. Rendimiento 0,23 g.

20

MS: APCI (+ve) 194 [M+H]

Ejemplo 55

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tiol]-6-[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi)pirimidin-4-il)metanosulfonamida



25

A una solución de N-(2-[(2,3-difluorobencil)tiol]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]pirimidin-4-il)metanosulfonamida (0,23 g) en MeOH (2 ml) se le añadió TFA (0,4 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se evaporó la mezcla, se suspendió en solución saturada de carbonato de sodio y luego se aciduló nuevamente hasta pH 5 con ácido acético glacial y agitación. Se recolectó el sólido resultante, se lavó con H₂O y se secó para producir el compuesto del título como un sólido cremoso. Rendimiento 0,17 g.

30

MS: APCI (+ve) 436 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.18 (d, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.36 (t, 2H), 3.62 (quinteto, 1H), 4.45 (quinteto, 2H), 4.60 (t, 1H), 4.93

(d, 1H), 5.17 (quinteto, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.40 (m, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

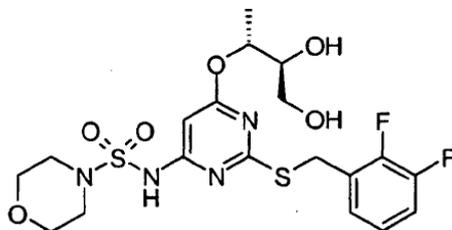
i) N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-((1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi)pirimidin-4-il) metano sulfonamida

5 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de metano sulfonamida (0,25 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (55 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (29 mg), carbonato de cesio (0,30 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-((1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi)pirimidina (el producto del Ejemplo 47, etapa i) (0,25 g) en dioxano (5 ml). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,25 g.

10 MS: APCI (+ve) 476 [M+H]

Ejemplo 56

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tiol]-6-[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi)pirimidin-4-il)morfolino-4-sulfonamida



15 A una solución de N-(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-((1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi)pirimidin-4-il)morfolino-4-sulfonamida (0,20 g) en MeOH (2 ml) se le añadió TFA (0,4 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se evaporó la mezcla, se suspendió en solución saturada de carbonato de sodio y luego se aciduló nuevamente hasta pH 5 con ácido acético glacial y agitación. Se recolectó el sólido resultante, se lavó con H₂O y se secó para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento 0,15 g.

MS: APCI (+ve) 507 [M+H]

20 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.18 (d, 3H), 3.18 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 4.44 (q, 2H), 4.60 (t, 1H), 4.89 (d, 1H), 5.20 (quinteto, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 11.13 (bs, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

i) N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-((1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi)pirimidin-4-il)morfolino-4-sulfonamida

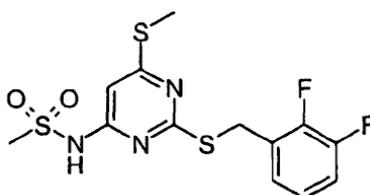
25 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de 4-morfolino sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443) (0,15 g), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (55 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (29 mg), carbonato de cesio (0,30 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-((1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi)pirimidina (el producto del Ejemplo 47, etapa i) (0,25 g) en dioxano (5 ml). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:9 a 2,5:7,5) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como una espuma de color blancuzco. Rendimiento: 0,20 g.

30

MS: APCI (+ve) 547 [M+H]

Ejemplo 57

N-[2-[(2,3-Difluorobencil)tiol]-6-(metiltio)pirimidin-4-il]metanosulfonamida



- 5 Se calentó una mezcla de metano sulfonamida (0,22 g), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (33 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (17 mg), carbonato de cesio (0,58 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-(metiltio)pirimidina (el producto de la etapa i) (0,38 g) en dioxano (10 mL) a 100 °C durante 18 h. Se enfrió la mezcla y se le añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa eluyendo con mezclas de acetonitrilo / TFA acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 30 mg.

MS: APCI (+ve) 378 [M+H⁺]

- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ 2.52 (3H, s), 3.21 (3H, s), 4.44 (2H, s), 6.73 (1H, s), 6.99 - 7.10 (2H, m), 7.21 - 7.24 (1H, m)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

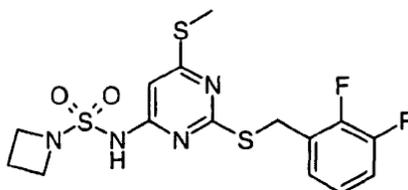
i) 4-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-(metiltio)pirimidina

- 15 A una solución de 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii) (1,54 g) en THF (50 mL) se le añadió metanotiolato de sodio (0,39 g). Se permitió que se calentara la mezcla a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 2 h. Se le añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 1,51 g.

MS: APCI (-ve) 317/319 [M-H]

20 Ejemplo 58

N-[2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-(metiltio)pirimidin-4-il]azetidime-1-sulfonamida



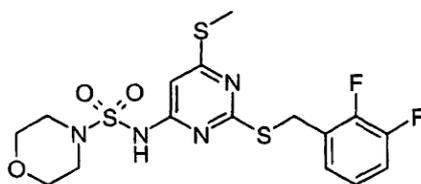
- 25 Se calentó una mezcla de azetidina-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,32 g), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (33 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (17 mg), carbonato de cesio (0,58 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-(metiltio)pirimidina (el producto del ejemplo 57, etapa i) (0,38 g) en dioxano (10 mL) a 100 °C durante 18 h. Se enfrió la mezcla y se le añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa eluyendo con mezclas de acetonitrilo / acetato de amonio acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 50 mg.

MS: APCI (+ve) 419 [M+H⁺]

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2.25 (2H, quinteto), 2.51 (3H, s), 4.01 (4H, t), 4.43 (2H, s), 6.81 (1H, s), 6.98 - 7.10 (2H, m), 7.21 - 7.24 (1H, m)

Ejemplo 59

- 35 N-[2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-(metiltio)pirimidin-4-il]morfolino-4-sulfonamida



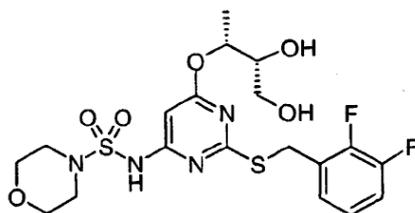
5 Se calentó una mezcla de 4-morfolinosulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,39 g), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (33 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (17 mg), carbonato de cesio (0,58 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-(metiltio)pirimidina (el producto del ejemplo 57, etapa i) (0,38 g) en dioxano (10 mL) a 100 °C durante 18 h. Se enfrió la mezcla y se le añadió cloruro de amonio saturado y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y evaporó. Se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa eluyendo con mezclas de acetonitrilo / acetato de amonio acuoso al 0,1% para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 30 mg.

10 MS: APCI (+ve) 449 [M+H⁺]

RMN ¹H (CDCl₃) δ 2.51 (3H, s), 3.30 (4H, t), 3.72 (4H, t), 4.43 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.00 - 7.10 (2H, m), 7.21 - 7.24 (1H, m)

Ejemplo 60

N-[2-[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxil-4-pirimidinil]-1-morfolinosulfonamida



15

20 A una solución de N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]-4-pirimidinil]-1-morfolinosulfonamida (el producto de la etapa i) (0,17 g) en DCM (5 ml) se le añadió cloruro de hierro (III) hexahidratado (0,25 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h después de las cuales se añadió más cloruro de hierro (III) hexahidratado (0,25 g). Después de 3 h adicionales se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 ml). Se separaron las capas y se extrajo el material acuoso con DCM (x3) y EtOAc (x3). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el sólido residual por medio de HPLC en fase inversa (gradiente de 25-95% de acetonitrilo en TFA acuoso al 0,2%) para producir el compuesto del título como un polvo de color blanco. Rendimiento: 23 mg

25 MS: APCI (+ve) 507 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (400 MHz, CDCl₃) 1.31 (d, 3H), 3.29 - 3.32 (m, 4H), 3.60 - 3.80 (m, 7H), 4.36 (1/2 Abq, 1H), 4.36 (1/2 Abq, 1H), 5.31 (quinteto, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 2H), 7.20 - 7.23 (m, 1H).

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

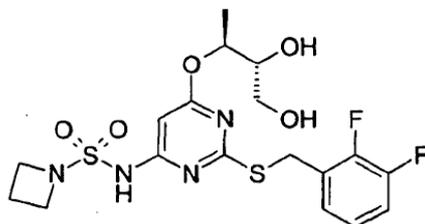
30 i) N- [2- [[(2,3- Difluorofenil) metil] tio] -6- [(1R)-1- [(4R) 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il] etoxi] -4-pirimidinil] -1-morfolino sulfonamida

35 Se calentó a reflujo una mezcla de morfolino-4-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,239 g), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (33 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (17 mg), carbonato de cesio (0, 176 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-[(4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]pirimidina (el producto del ejemplo 45 etapa vi) (0,150 g) en dioxano anhidro (6 ml) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 20 min. Se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando una mezcla 1:19 a 2:3 de EtOAc e iso-hexano como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como una goma de color amarillo. Rendimiento: 0,165 g

MS: APCI (+ve) 547 [M+H⁺]

Ejemplo 61

N-[2-[[2,3-Difluorofenil]metil]tio]-6-((1S,2R)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi)-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida



- 5 A una solución de N-(2-[[2,3-difluorobencil]tio]-6-((1S)-1-[(2R)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-2-il]etoxi)pirimidin-4-il)azetidina-1-sulfonamida (el producto de la etapa ii) (43 mg) en DCM (4 ml) se le añadió cloruro de hierro (III) hexahidratado (73 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h después de las cuales se añadió más cloruro de hierro (III) hexahidratado (40 mg). Después de 3 d a -18 °C, se añadieron H₂O y DCM. Se separaron las capas y se extrajo el material acuoso con más DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se añadieron TFA (1 ml) y DCM (4 ml) al residuo y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 d. Se hizo partición de la mezcla entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y DCM, luego se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 2 M, se separaron las capas y se extrajo el material acuoso con más DCM. Se permitió que se evaporaran lentamente los extractos en DCM y se lavó el sólido resultante con DCM mínimo frío para producir el compuesto del título como un polvo de color blanco. Rendimiento: 11 mg

MS: APCI (+ve) 477 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (300 MHz, CDCl₃) 1.36 (d, 3H), 2.27 (quinteto, 2H), 3.59 - 3.65 (m, 1H), 3.68 - 3.78 (m, 2H), 4.02 (t, 4H), 4.37 (s, 2H), 5.23 (quinteto, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.99 - 7.11 (m, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 1H).

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

- 20 i) 4-Cloro-2-[[2,3-difluorobencil]tio]-6-((1S)-1-[(2R)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-2-il]etoxi)pirimidina

- Se enfrió una solución de (1S)-1-[(2R)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-2-il]etanol (preparado de acuerdo con J. Org. Chem. 1995, 60, 585 - 587, 0,183 g de una mezcla -2:1 de diastereómeros) en THF seco (5 ml) a 0 °C y se le añadió (en porciones) hidruro de sodio (46 mg como una dispersión al 60% en aceite mineral) seguido en porciones por 4,6-dicloro-2-((2,3-difluorobencil)sulfanyl)-pirimidina (producto del ejemplo 1 etapa ii, 0,252 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h luego se la detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml) y se diluyó con EtOAc. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con más EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dejar un aceite de color amarillo que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando una mezcla de 0,5 a 4% de EtOAc en iso-hexano como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,10 g

MS: APCI (+ve) 457/459 [M+H⁺]

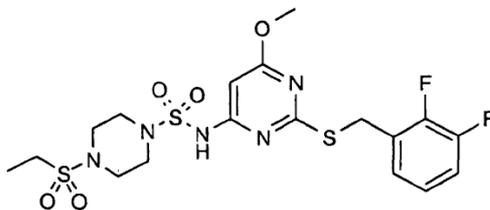
- ii) N-(2-[[2,3-Difluorobencil]tio]-6-((1S)-1-[(2R)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-2-il]etoxi)pirimidin-4-il)azetidina-1-sulfonamida

- Se calentó a reflujo una mezcla de azetidina-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,131 g), tris(dibencilideno)acetona-dipaladio (0) (22 mg), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil(XPHOS)(11 mg), carbonato de cesio (0,117 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorobencil]tio]-6-((1S)-1-[(2R)-1,4-dioxaespiro[4.5]dec-2-il]etoxi)pirimidina (el producto de la etapa i) (0,100 g) en dioxano anhidro (5 ml) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 15 min. Se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando una mezcla 1:19 a 3:7 de EtOAc e iso-hexano como eluyente y luego por medio de HPLC en fase inversa (gradiente de 25 - 95% de acetonitrilo en acetato de amonio al 0,1%) para producir el compuesto del subtítulo como una goma incolora. Rendimiento: 43 mg

MS: APCI (+ve) 557 [M+H⁺]

Ejemplo 62

N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]-4-etanosulfonilpiperazin-1-sulfonamida



- 5 Se preparó el compuesto del título a partir de 4-etanosulfonilpiperazin-1-sulfonamida (el producto de la etapa i) (0,31 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del Ejemplo 35, etapa i) (0,25 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente. Rendimiento: 0,37 g

MS: APCI (+ve) 524 [M+H⁺]

- 10 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.17 (t, 3H), 3.06 (q, 2H), 3.23 (d, 4H), 3.28 (d, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 11.22 (bs, 1H).

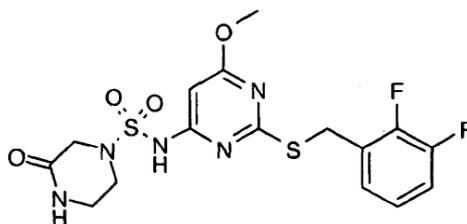
El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

i) 4-Etanosulfonilpiperazin-1-sulfonamida

- 15 A una solución de 1-etanosulfonilpiperazina (1,0 g) en dioxano (10 mL) se le añadió sulfamida (0,51 g). Se calentó luego la reacción a 100 °C durante 24 h. Se permitió que se enfriara la reacción antes de concentrarla al vacío. Se agitó el residuo en Et₂O durante 4 h y se filtró la mezcla para producir el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,3 g.

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.21 (t, 3H), 3.02 (t, 4H), 3.09 (q, 2H), 3.28 (t, 4H), 6.89 (s, 2H).**Ejemplo 63**

N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]-3-oxopiperazin-1-sulfonamida



- 20 Se preparó el compuesto del título a partir de 3-oxopiperazin-1-sulfonamida (el producto de la etapa i) (0,22 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del Ejemplo 35, etapa i) (0,25 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente para producir un sólido de color blanco. Se disolvió este sólido en EtOAc y Et₂O y se extrajo con hidróxido de sodio 1 N. Se lavó la solución básica con Et₂O, se aciduló con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con EtOAc. Se lavó la solución orgánica con H₂O, se secó (MgSO₄) y se evaporó el solvente al vacío para producir el producto como una espuma de color amarillo.

Rendimiento: 40 mg

MS: APCI (+ve) 446 [M+H⁺]

- 30 RMN ¹H: δ (DMSO) 3.19 (s, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 7.17 (q, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 11.29 (s, 1H).

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

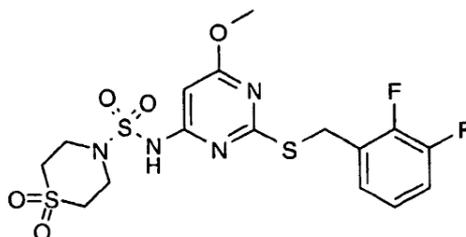
i) 3-Oxopiperazin-1-sulfonamida

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 62 etapa i) usando 2-oxopiperazina (0,5 g) y sulfamida (0,45 g) para producir un sólido de color beige. Rendimiento: 0,83 g.

RMN ¹H: δ (DMSO) 3.14 (t, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 7.02 (s, 2H), 8.04 (s, 1H).

5 **Ejemplo 64**

N-[2-[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]-1,1-dioxotiomorfolino-4-sulfonamida



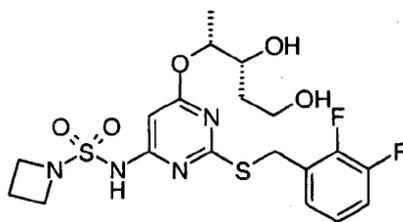
10 Se preparó el compuesto del título a partir de 1,1-dioxotiomorfolino-4-sulfonamida (0,31 g, McManus, J. M. et al., J. Med. Chem (1965) 8: 766 - 776) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorofenil) metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del Ejemplo 35, etapa i) (0,25 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente. Rendimiento: 0,48 g

MS: APCI (+ve) 481 [M+H⁺]

15 RMN ¹H: δ (DMSO) 3.24 (bt, 4H), 3.71 (bm, 4H), 3.89 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.40 (t, 1H).

Ejemplo 65

4-O-{6-[(Azetidin-1-ilsulfonil)amino]-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il}-2,5-didesoxi-D-treo-pentitol



20 A una solución de 4-O-{6-[(azetidin-1-ilsulfonil)amino]-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il}-2,5-dideoxi-1,3-O-(4-metoxibenciliden)-D-treo-pentitol (el producto de la etapa vii) en MeOH (9 ml) se le añadió TFA (1 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se redujo la mezcla de reacción al vacío y se redisolvió el residuo en EtOAc (20 mL) antes de reducir al vacío directamente sobre sílice y purificando por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice 50% de EtOAc / 50% de iso-hexano para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 32 mg

25 MS: APCI (-ve) 489 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.25 - 1.29 (m, 3H), 1.73 - 1.80 (m, 2H), 2.25 (q, 2H), 3.88 - 3.96 (m, 3H), 4.02 (t, 4H), 4.32 - 4.40 (m, 2H), 5.12 - 5.20 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 2H), 7.21 - 7.25 (m, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) Ácido (2R)-2-[(tert-Butil(difenil)silil]oxi]propanoico

30 A una solución de ácido (2R)-2-hidroxiopropanoico (5 g) en DMF (20 mL) se le añadió TBDPSCI (33,0 g) e imidazol (16,4 g). Se agitó luego la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se hizo partición de la reacción entre

5 EtOAc (200 mL) y H₂O (200 mL). Se recuperaron los compuestos orgánicos y se lavó con ácido cítrico al 10% (200 mL), H₂O (200 mL) y finalmente salmuera (200 mL). Se recolectaron luego los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) antes de reducirlos al vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (200 mL), se enfrió en un baño de hielo y se añadió carbonato de potasio (6,9 g) en H₂O. Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 h se removió el solvente al vacío y se diluyó el residuo con H₂O (100 mL). Se ajustó luego el pH hasta pH 4 con ácido cítrico al 10%, y se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc (3 x 200 mL). Se recolectaron los compuestos orgánicos, se secó MgSO₄ antes de reducir al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 7,5 g

MS: APCI (-ve) 327, [M+H⁺]

10 ii) Etil (4R)-4-[[tert-butil(difenil)silil]oxi]-3-oxopentanoato

15 A una solución de ácido (2R)-2-[[tert-butil(difenil)silil]oxi]propanoico (el producto de la etapa i, 7,85 g) en THF (300 ml) se le añadió CDI (4,26 g) y se agitó la reacción a temperatura ambiente aproximadamente durante 15 min. En un matraz separado (71,7 ml) se añadió una solución de heptano 1 M a una solución de etil hidrógeno malonato (9,47 g) en THF (300 ml) a 0°C. Se permitió que esta solución se calentara luego a temperatura ambiente. Se transfirió luego la solución de acil imidazol al matraz que contenía la sal de magnesio y se hizo seguimiento a la reacción durante los próximos 2 d. Cuando se completó la reacción se la detuvo por medio de la adición de 250 mL de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Se extrajo luego la mezcla de reacción con Et₂O (3 x 200 mL). Se secaron los compuestos orgánicos combinados (MgSO₄), se filtró y redujo para producir un aceite claro que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice 4% de EtOAc / 96% de iso-hexano. Esto produjo el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 2,0 g

20 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.03 (m, 9H), 1.11 - 1.19 (m, 6H), 3.31 (s, 2H), 4.07 (q, 2H), 4.23 - 4.31 (m, 1H), 7.37 - 7.52 (m, 6H), 7.57 - 7.66 (m, 4H)

iii) 4-O-[tert-Butil(difenil)silil]-2,5-didesoxi-D-glicero-pentitol

25 A una solución de Etil (4R)-4-[[tert-butil(difenil)silil]oxi]-3-oxopentanoato (el producto de la etapa ii) (2,0 g) en THF (100 mL) se le añadió LiBH₄ 2 M en THF (12 ml). Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió cloruro de amonio saturado (200 mL) a la mezcla de reacción para detener cualquier LiBH₄ restante. Se extrajo luego la mezcla de reacción usando EtOAc (3 x 200 mL). Se recuperaron los compuestos orgánicos y se secó (MgSO₄) antes de reducir al vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice 30% de EtOAc / 70% de iso-hexano para producir el compuesto del subtítulo como un aceite claro. Rendimiento: 540 mg

30 RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.00 - 1.03 (m, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.61-1.68 (m, 2H), 3.63 - 3.84 (m, 4H), 7.36 - 7.47 (m, 6H), 7.65 - 7.70 (m, 4H)

iv) 4-O-[tert-Butil(difenil)silil]-2,5-didesoxi-1,3-O-(4-metoxibenciliden)-D-glicero-pentitol

35 A una solución de 4-O-[tert-butil(difenil)silil]-2,5-didesoxi-D-glicero-pentitol (el producto de la etapa iii) (0,60 g) y 1-(dimetoximetil)-4-metoxibenceno (0,30 g) en DCM (60 mL) se le añadió ácido tósico (60 mg). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 h antes de la adición de más 1-(dimetoximetil)-4-metoxibenceno (0,61 g) y una agitación adicional durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se desarrolló por reducción directa sobre sílice y se purificó por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice 10% de EtOAc / 90% de iso-hexano. Esto produjo el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 0,45 g

40 MS: APCI (+ve) 477, [M+H⁺]

v) (1R)-1-[2(4-Metoxifenil)-1,3-dioxan-4-il]etanol

45 A una solución de 4-O-[tert-Butil(difenil)silil]-2,5-didesoxi-1,3-O-(4-metoxibenciliden)-D-glicero-pentitol (el producto de la etapa iv, 0,40 g) en THF se le añadió TBAF (2,76 ml). Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se redujo luego la mezcla de reacción directamente sobre sílice y se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice 25% de EtOAc / 75% de iso-hexano. Esto produjo el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 0,19 g

MS: APCI (+ve) 239 [M+H⁺]

vi) 2-O-{6-Cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il}-1,4-didesoxi-3,5-O-(4-metoxibenciliden)-D-treo-pentitol 4-O-{6-Cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il}-2,5-didesoxi-1,3-O-(4-metoxibenciliden)-D-eritro-pentitol

5 A una solución de (0,18 g) (1R)-1-[2-(4-Metoxifenil)-1,3-dioxan-4-il]etanol y 4,6-Dicloro-2-[(2,3-difluorobencil) tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa (ii), 0,25 g) en THF anhidro (10 mL) a temperatura ambiente se le añadió hidruro de sodio al 60% (38 mg). Después de agitar durante 18 h se hizo partición de la mezcla de reacción entre solución H₂O (50 ml) y EtOAc (150 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 150 mL). Se recolectaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se removieron los solventes al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Se purificó luego el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice. 10% de EtOAc / 90% de iso-hexano separó los dos diastereoisómeros

2-O-{6-Cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tiolpirimidin-4-il]-1,4-didesoxi-3,5-O-(4-metoxibenciliden)-D-treo-pentitol

10 RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.36 (d, 3H), 1.52 - 1.59 (m, 1H), 1.83 - 1.96 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.90 - 3.98 (m, 1H), 4.26 - 4.30 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.28 - 5.33 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 6.96 - 7.10 (m, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 1H), 7.37 (d, 2H). Rendimiento: 0,15 g.

4-O-(6-Cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tiolpirimidin-4-il]-2,5-didesoxi-1,3-O-(4-metoxibenciliden)-D-eritro-pentitol

15 RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.32 (d, 3H), 1.52 - 1.59 (m, 1H), 1.86 - 1.98 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.91 - 4.01 (m, 1H), 4.26 - 4.31 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.35 - 5.41 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.86 (d, 2H), 6.96 - 7.09 (m, 2H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.34 (d, 2H). Rendimiento: 0,20 g.

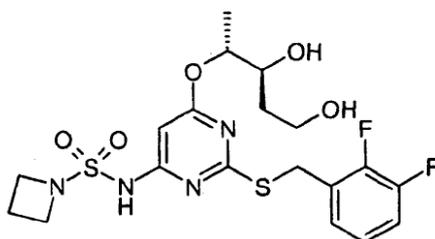
vii) 2-O-{6- [(Azetidín-1-ilsulfonil) amino] -2- [(2,3 -difluorobencil) tio] pirimidin-4-il} -1,4-didesoxi- 3,5-O- (4- metoxi benciliden)-D-treo-pentitol

20 Se calentó a reflujo una mezcla de azetidino-1-sulfonamida (73 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,14 g) y 2-O-{6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tiolpirimidin-4-il]-1,4-didesoxi-3,5-O-(4-metoxibenciliden)-D-treo-pentitol (el producto del ejemplo 65 etapa vi el diastereoisómero que eluyó primero) (0, 145 g) en dioxano (10 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se hizo partición de la mezcla de reacción entre solución acuosa de cloruro de amonio (50 mL) y EtOAc (150 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 150 ml). Se recolectaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se removieron los solventes al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,45 g.

MS: APCI (+ve) 609 [M+H⁺]

Ejemplo 66

30 4-O-{6-[(Azetidín-1-ilsulfonil)amino]-2-[(2,3-difluorobencil)tiolpirimidin-4-il]-2,5-didesoxi-D-eritro-pentitol



35 A una solución de 4-O-{6-[(azetidín-1-ilsulfonil)amino]-2-[(2,3-difluorobencil)tiolpirimidin-4-il]-2,5-didesoxi-1,3-O-(4-metoxibenciliden)-D-eritro-pentitol (el producto de la etapa i) en MeOH (9 ml) se le añadió TFA (1 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se redujo la mezcla de reacción al vacío y se redisolvió el residuo en EtOAc (20 mL) antes de reducir al vacío directamente sobre sílice y se purifica por medio de cromatografía en columna sobre sílice 50% de EtOAc / 50% de iso-hexano para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 12 mg

MS: APCI (+ve) 489 [M+H⁺]

40 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.29 (d, 3H), 1.72 - 1.77 (m, 2H), 2.26 (q, 2H), 3.83 - 3.94 (m, 2H), 3.99 - 4.07 (m, 5H), 4.37 (s, 2H), 5.18 - 5.24 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 2H), 7.20 - 7.24 (m, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

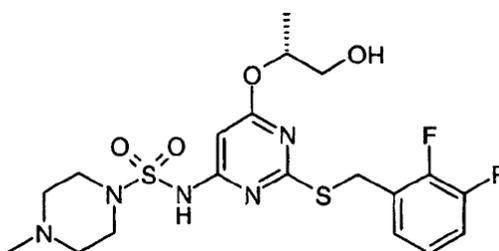
i) 4-O-{6-[(Azetidín-1-ilsulfonil)amino]-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidín-4-il}-2,5-didesoxi-1,3-O-(4-metoxibenciliden)-D-eritro-pentitol

Se calentó a reflujo una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (0,13 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,23 g) y 4-O-{6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidín-4-il}-2,5-didesoxi-1,3-O-(4-metoxibenciliden)-D-eritro-pentitol (el producto del ejemplo 65 etapa vi el diastereoisómero que eluyó en segundo lugar) (0,20 g) en dioxano (10 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se hizo partición de la mezcla de reacción entre solución acuosa de cloruro de amonio (50 mL) y EtOAc (150 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 150 ml). Se recolectaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se removieron los solventes al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,50 g.

MS: APCI (+ve) 609.9 [M+H⁺]

Ejemplo 67

N-[2-[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-4-metil-piperazin-1-sulfonamida



A una solución de N-[2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(tritoloxi)etoxi] pirimidín-4-il]-4-metilpiperazin-1-sulfonamida (el producto de la etapa ii) (100 mg) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3 ml) gota a gota. Se dejó luego agitando la reacción a temperatura ambiente durante las siguientes 3 h hasta que se completó la reacción. Se redujo luego la reacción al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 45 mg

MS: APCI (+ve) 490 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.27 (d, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.50 (t, 4H), 3.36 (t, 4H), 3.67 - 3.77 (m, 2H), 4.31 - 4.41 (m, 2H), 5.26 - 5.32 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 4-Metilpiperazin-1-sulfonamida

A una solución de 1-Metilpiperazina (1,58 g) en dioxano se le añadió sulfamida (4,0 g) y se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción en dioxano durante 18 h. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 640 mg

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.18 (s, 3H), 2.37 (t, 4H), 2.94 (t, 4H), 6.74 (s, 2H)

ii) N-[2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(tritoloxi)etoxi]pirimidín-4-il]-4-metilpiperazin-1-sulfonamida

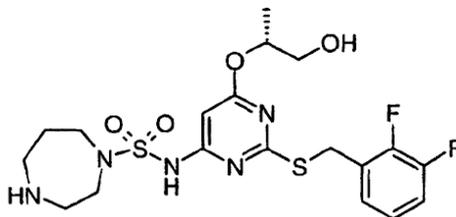
Se calentó a reflujo una mezcla de 4-metilpiperazin-1-sulfonamida (el producto de la etapa i) (0,64 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,55 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetoxi)etoxi]-pirimidina (el producto del ejemplo 13 etapa iii), 0,50 g) en dioxano (40 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se filtró a través de arbocel y se evaporó el filtrado. Se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa usando un sistema de TFA (0,2%) / MeCN para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,22 g.

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 1.27 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.33 - 2.47 (m, 4H), 3.24 - 3.35 (m, 4H), 4.29 - 4.42 (m, 2H), 5.42 -

5.54 (m, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.93 - 7.08 (m, 2H), 7.18 - 7.31 (m, 10H), 7.37 - 7.41 (m, 6H)

Ejemplo 68

N-[2-[[[2,3-Difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-1,4-diazepan-1-sulfonamida



- 5 A una solución de tert-butil éster del ácido N-[2-[[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(tritoloxi)etoxi]-4-pirimidinil]-sulfamoil-1,4-diazepan-1-carboxílico (el producto de la etapa ii, 100 mg) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (3 ml) gota a gota. Se dejó luego agitando la reacción a temperatura ambiente durante las siguientes 3 h hasta que se completó la reacción. Se redujo luego la reacción al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 62 mg

- 10 MS: APCI (+ve) 490 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (DMSO) 1.13 (d, 3H), 1.90 - 1.97 (m, 2H), 3.34 - 3.55 (m, 10H), 4.36 - 4.42 (m, 2H), 5.02 - 5.08 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.29 - 7.36 (m, 1H), 7.37 - 7.44 (m, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) Tert-butil éster del ácido 4-sulfamoil-1,4-diazepan-1-carboxílico

- 15 A una solución de tert-butil éster del ácido 1,4-diazepan-1-carboxílico (3,16 g) en dioxano (40 mL) se le añadió sulfamida (4.0 g) y se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción durante 18 h. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 4,27 g

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.40 (s, 9H), 1.70 - 1.77 (m, 2H), 3.12 - 3.23 (m, 4H), 3.32 - 3.44 (m, 2H), 6.72 (s, 2H)

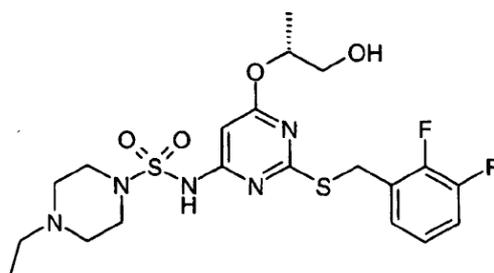
ii) Tert-butil éster del ácido N-{2-[[[2,3-difluorobencil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(tritoloxi)etoxi]pirimidin-4-il]-4-pirimidinil] sulfamoil-1,4-diazepan-1-carboxílico

- 25 Se calentó a reflujo una mezcla de tert-butil éster del ácido 4-sulfamoil-1,4-diazepan-1-carboxílico (el producto de la etapa i) (0,84 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,55 g) y 4-cloro-2-[[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-1-metil-2-(trifenilmetoxi)etoxi]-pirimidina (el producto del ejemplo 13 etapa iii), 0,50 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 3 h. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre EtOAc (100 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 0,11 g

- 30 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1.27 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.88 (quinteto, 2H), 3.09 - 3.16 (m, 1H), 3.24 - 3.30 (m, 1H), 3.34 - 3.53 (m, 8H), 4.28 - 4.44 (m, 2H), 5.47 - 5.54 (m, 1H), 6.03 - 6.11 (m, 2H), 6.93 - 7.08 (m, 2H), 7.18 - 7.30 (m, 10H), 7.35 - 7.41 (m, 6H)

Ejemplo 69

N-[2-[[[2,3-Difluorofenil]metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-4-etil-piperazin-1-sulfonamida



5 A una solución de etil(2R)-2-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[[4-etilpiperazin-1-il]sulfonyl]amino)pirimidin-4-il]oxi]propanoato (el producto de la etapa i) (0,72 g) en THF (10 ml) se le añadió LiBH_4 2 M en THF (1,3 ml). Se agitó luego la reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió luego NH_4Cl saturado (150 ml) a la mezcla de reacción que se extrajo luego con DCM (3 x 150 ml). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO_4) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco.

Rendimiento: 45 mg

MS: APCI (+ve) 504 $[\text{M}+\text{H}^+]$

10 RMN ^1H : (CDCl_3) δ 1.15 (d, 3H), 1.24 (t, 3H), 3.13 (q, 2H), 2.50 (t, 4H), 3.36 (t, 4H), 3.67 - 3.77 (m 2H), 4.31 - 4.41 (m, 2H), 5.32 - 5.26 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 7.00 - 7.10 (m, 2H), 7.19 - 7.24 (m, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

i) Etil (2R)-2-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[[4-etilpiperazin-1-il]sulfonyl]amino)pirimidin-4-il]oxi]propanoato

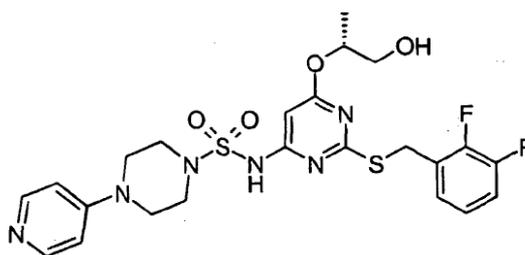
15 A una solución de 1-etilpiperazina (1 g) en dioxano (10 ml) se le añadió sulfamida (0,746 g) y se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción en dioxano durante 72 h. Se purificó la mezcla de reacción cargándola sobre SCX y eluyendo con (200 ml) $\text{MeOH} / \text{NH}_3$. Se redujo luego el eluyente al vacío para producir 4-etilpiperazin-1-sulfonamida como un sólido de color blanco. Se calentó a reflujo una mezcla de 4-etilpiperazin-1-sulfonamida (0,289 g), tris(dibencilidenacetona) dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,628 g) y etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del ejemplo 5 etapa i), (0,50 g) en dioxano (10 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre EtOAc (150 ml) y H_2O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO_4) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo.

25 Rendimiento: 0,720 g

MS: APCI (+ve) 546 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Ejemplo 70

N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxil-4-pirimidinil]-4-(4-piridil)piperazin-1-sulfonamida



30 A una solución de etil(2R)-2-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[[4-piridin-4-ilpiperazin]sulfonyl]amino)pirimidin-4-il]oxi]propanoato (el producto de la etapa i) (0,72 g) en THF (10 ml) se le añadió LiBH_4 2 M en THF (1,3 ml). Se agitó luego la reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió luego NH_4Cl saturado (150 ml) a la mezcla de reacción que se extrajo luego con DCM (3 x 150 ml). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO_4) y

se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 10 mg

MS: APCI (+ve) 553 [M+H⁺]

5 RMN ¹H: (DMSO) δ 1.16 (d, 3H), 3.37 - 3.41 (m, 4H), 3.46 - 3.51 (m, 2H), 3.75 - 3.79 (m, 4H), 4.40 - 4.48 (m, 2H), 5.11 - 5.17 (m, 1H), 6.01 (s, 1H), 7.13 - 7.21 (m, 3H), 7.31 - 7.39 (m, 2H), 8.28 (d, 2H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

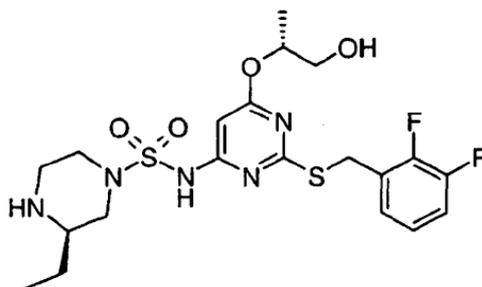
i) Etil (2R)-2-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[[4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)sulfonil]amino]pirimidin-4-il)oxi]propanoato

10 A una solución de 1-piridin-4-ilpiperazina (1,23 g) en dioxano (10 mL) se le añadió sulfamida (0,746 g) y se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción en dioxano durante 72h. Se purificó la mezcla de reacción cargándola sobre SCX y eluyendo con (200 ml) MeOH / NH₃. Se redujo luego el eluyente al vacío para producir 4-pyridin-4-ilpiperazin-1-sulfonamida como un sólido de color blanco. Se calentó a reflujo una mezcla de 4-pyridin-4-ilpiperazin-1-sulfonamida (0,260 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,438 g) y etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto de la etapa i) (0,350 g) en dioxano (10 mL) en un microondas a 100C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre EtOAc (150 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,720 g

20 MS: APCI (+ve) 595 [M+H⁺]

Ejemplo 71

N-[2-[[2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-(3R)-3-etilpiperazin-1-sulfonamida



25 A una solución de etil(2R)-2-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[[3-(3R)-3-etilpiperazin)sulfonil]amino]pirimidin-4-il)oxi]propanoato (el producto de la etapa i) (0,71 g) en THF (10 ml) se le añadió LiBH₄ 2 M en THF (1.3 ml). Se agitó luego la reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió luego NH₄Cl saturado (150 ml) a la mezcla de reacción que se extrajo luego con DCM (3 x 150 ml). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 70 mg

30 MS: APCI (+ve) 504 [M+H⁺]

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H), 1,28 (d, 3H), 1,53 - 1,63 (m, 1H), 1,63 - 1,73 (m, 1H), 2,79 - 2,88 (m, 1H), 2,95 - 3,08 (m, 2H), 3,61 - 3,80 (m, 4H), 3,97 - 4,05 (m, 1H), 4,08 - 4,16 (m, 1H), 4,33 - 4,44 (m, 2H), 5,28 - 5,36 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,99 - 7,12 (m, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

35 i) Etil (2R)-2-[[2-[[2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[[3-(3R)-3-etil-1-piperazinil]sulfonil]amino]-4-pirimidinil]oxi]propanoato

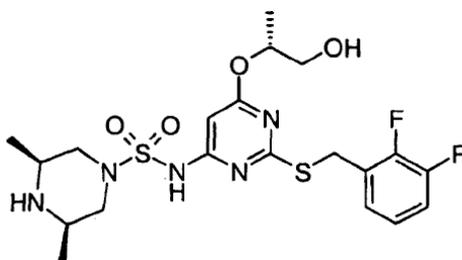
A una solución de (3R)-3-etilpiperazina (0,5 g) en dioxano (10 mL) se le añadió sulfamida (0,373 g) y se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción en dioxano durante 3 d. Se purificó la mezcla de reacción cargándola sobre SCX y eluyendo con (200 ml) MeOH / NH₃. Se redujo luego el eluyente al vacío para producir (3R)-3-etilpiperazin-1-

5 sulfonamida como un sólido de color blanco. Se calentó a reflujo una mezcla de (3R)-3-etilpiperazin-1-sulfonamida (0,260 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,438 g) y etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del ejemplo 5 etapa i), (0,350 g) en dioxano (10 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre EtOAc (150 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,705 g

10 MS: APCI (+ve) 546 [M+H⁺]

Ejemplo 72

N- [2- [[(2,3- Difluorofenil) metil] tio] -6- [(1R) -2-hidroxi-1- metiletoxi] -4- pirimidinil] -(3R, 5S) -3,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida



15 A una solución de etil (2R)-2-[[2-[[2,3-difluorobencil]tio]-6-[[[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin]sulfonyl]amino]pirimidin-4-il]oxi]propanoato (el producto de la etapa i), (0,50 g) en THF (10 ml) se le añadió LiBH₄ 2 M en THF (0,9 ml). Se agitó luego la reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió luego NH₄Cl saturado (150 ml) a la mezcla de reacción que se extrajo luego con DCM (3 x 150 ml). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 80 mg

20

MS: APCI (+ve) 504 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.13 (d, 6H), 3.01 - 3.21 (m, 2H), 3.37 - 3.57 (m, 4H), 4.33 - 4.43 (m, 2H), 4.76 - 4.81 (m, 2H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.39 - 7.45 (m, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

25 i) Etil (2R)-2-[[2-[[2,3-difluorobencil]tio]-6-[[[(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin]sulfonyl]amino]pirimidin-4-il]oxi]propanoato

30 A una solución de (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (1 g) en dioxano (10 mL) se le añadió sulfamida (0,746 g) y se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción en dioxano durante 72 h. Se hizo partición de la mezcla de reacción entre EtOAc (150 mL) y H₂O (150 mL) y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 150 mL). Se recolectaron los compuestos orgánicos, se secó y se redujo al vacío para producir (3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida como un sólido de color blanco (0,29 g). Se calentó a reflujo una mezcla de (3R, 5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida (0,29 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,628 g) y etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del ejemplo 5 etapa i), (0,5 g) en dioxano (10 mL)

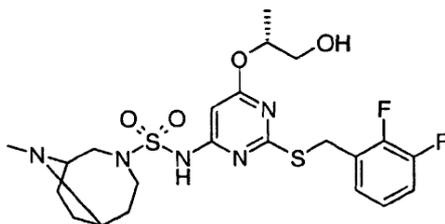
35 en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre EtOAc (150 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,940 g

MS: APCI (+ve) 546 [M+H⁺]

40 Ejemplo 73

N- {2- [(2,3-Difluorobencil) tio] -6- [(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]pirimidin-4-il} -9-metil-3,9-diazabicyclo [4.2.1]nonano-3-

sulfonamida



5 A una solución de etil (2R)-2-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[[9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-il)sulfonyl]amino]pirimidin-4-il)oxi]propanoato (el producto de la etapa i), (0,35 g) en THF (10 mL) se le añadió LiBH₄ 2 M en THF (0,6 ml). Se agitó luego la reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió luego NH₄Cl saturado (150 mL) a la mezcla de reacción que se extrajo con DCM (3 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 20 mg

MS: APCI (+ve) 530 [M+H⁺]

10 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1.27 (d, 3H), 1.32 - 1.40 (m, 2H), 1.65-1.80 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.91 - 3.05 (m, 2H), 3.39 - 3.48 (m, 2H), 3.65 - 3.75 (m, 2H), 4.03 - 4.11 (m, 1H), 4.16 - 4.24 (m, 1H), 4.32 - 4.46 (m, 2H), 5.22 - 5.28 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.98 - 7.08 (m, 2H), 7.20 - 7.32 (m, 1H)

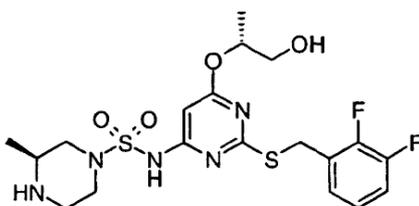
El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

15 i) Etil (2R)-2-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[[9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]non-3-il)sulfonyl]amino]pirimidin-4-il)oxi]propanoato

20 A una solución de 9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano (0,56 g) en 1,4-dioxano (10 mL) se le añadió sulfamida (0,37 g) y se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción en 1,4-dioxano durante 72 h. Se purificó la mezcla de reacción cargándola sobre SCX y eluyendo con NH₃ 7 N / MeOH (200 mL). Se redujo luego el eluyente al vacío para producir 9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-3-sulfonamida (0,13 g) como un sólido de color amarillo. Se calentó a reflujo una mezcla de 9-metil-3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonano-3-sulfonamida (0,13 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-ivopropil- 1, 1'-bifenilo (XPPOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,31 g) y etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del ejemplo 5 etapa i), (0,25 g) en 1,4-dioxano (10 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre EtOAc (150 mL) y H₂O (100 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento 0,35 g

MS: APCI (+ve) 572 [M+H⁺]**Ejemplo 74**

30 N-[2-[[[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]-4-pirimidinil]-(3S)-3-metilpiperazin-1-sulfonamida



35 A una solución de etil (2R)-2-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-sulfonamida)sulfonyl]amino]pirimidin-4-il)oxi]propanoato (el producto de la etapa i) (0,94 g) en THF (10 ml) se le añadió LiBH₄ 2 M en THF (1,8 ml). Se agitó luego la reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió luego NH₄Cl saturado (150 ml) a la mezcla de reacción que se extrajo luego con DCM (3 x 150 ml). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 35 mg

MS: APCI (+ve) 490 [M+H⁺]

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1.36 (d, 3H), 1.61 (d, 3H), 2.81 - 3.03 (m, 3H), 3.20 - 3.39 (m, 4H), 3.67 - 3.84 (m, 2H), 4.22 - 4.44 (m, 2H), 5.29 - 5.37 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 7.02 - 7.11 (m, 2H), 7.13 - 7.19 (m, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

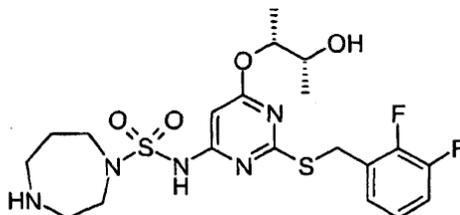
- 5 i) Etil (2R)-2-[(2-[(2,3-difluorobencil)tiol-6-(((3S)-3-metilpiperazin)sulfonil)amino]pirimidin-4-il)oxi]propanoato

A una solución de (2S)-2-metilpiperazina (0,914 g) en dioxano (10 mL) se le añadió sulfamida (0,746 g) y se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción en dioxano durante 3 d. Se hizo partición de la mezcla de reacción entre EtOAc (150 ml) y H₂O (150 mL) y se extrajo nuevamente la fase acuosa con EtOAc (2 x150 mL). Se recolectaron los compuestos orgánicos, se secó y se redujo al vacío para producir (3S)-3-metilpiperazin-1-sulfonamida como un sólido de color blanco (0,27 g). Se calentó a reflujo una mezcla de (3S)-3-metilpiperazin-1-sulfonamida (0,27 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,628 g) y etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del ejemplo 5 etapa i), (0,50 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre EtOAc (150 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,940 g

MS: APCI (+ve) 532 [M+H⁺]

Ejemplo 75

- 20 N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tiol-6-[(1R,2R)-2-hidroxi-metilpropil]oxi]pirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-sulfonamida



Se disolvió N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tiol-6-[(1R,2R)-2-hidroxi-metilpropil]oxi]pirimidin-4-il)-tert-butil-4-(aminosulfonil)-1,4-diazepan-1-carboxilato (1,6 g) en DCM (30 mL) y se agitó hasta disolución. A esta solución se le añadió TFA (30 mL). Se dejó luego agitando la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se redujo luego la reacción al vacío y se purificó el residuo resultante de color amarillo por medio de HPLC para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 76 mg

MS: APCI (+ve) 504 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.04 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.96 - 2.02 (m, 2H), 3.16 - 3.24 (m, 2H), 3.41 - 3.45 (m, 4H), 3.66 - 3.74 (m, 2H), 4.41 - 4.49 (m, 2H), 4.99 - 5.05 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 7.14 - 7.23 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 8.65 - 8.72 (m, 2H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

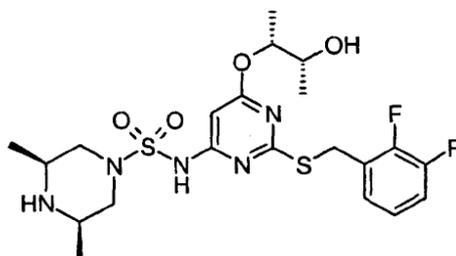
- i) N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tiol-6-[(1R,2R)-2-hidroxi-metilpropil]oxi]pirimidin-4-il)-tert-butil-4-(aminosulfonil)-1,4-diazepan-1-carboxilato

Se calentó a reflujo una mezcla de tert-butil éster del ácido 4-sulfamoil-1,4-diazepan-1-carboxílico (el producto del ejemplo 68 etapa i) (0,541 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,55 g) y (2R,3R)-3-((6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tiol]pirimidin-4-il)oxi)butan-2-ol (el producto del ejemplo 4 etapa i), (0,541 g) en dioxano (40 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 15 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (200 ml) y H₂O (150 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 200 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 1.6 g

MS: APCI (+ve) 604 [M+H⁺]

Ejemplo 76

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1R,2R)-2-hidroxi-metilpropil]oxi)pirimidin-4-il)-(3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida



5

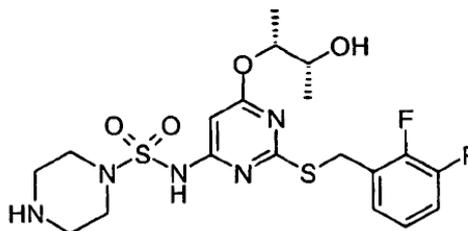
A una solución de (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (1 g) en dioxano (10 mL) se le añadió sulfamida (0,746 g) y se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción en dioxano durante 3 d. Se hizo partición de la mezcla de reacción entre EtOAc (150 ml) y H₂O (150 mL) y se extrajo nuevamente la fase acuosa con EtOAc (2 x 150 mL). Se recolectaron los compuestos orgánicos, se secó y se redujo al vacío para producir (3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida como un sólido de color blanco (1,05 g). Se calentó a reflujo una mezcla de (3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida (0,541 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,731 g) y (2R,3R)-3-((6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)oxi)butan-2-ol (el producto del ejemplo 4 etapa i), (0,541 g) en dioxano (40 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 20 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (200 ml) y H₂O (200 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 200 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 80 mg

20 RMN ¹H: (CD₃OD) δ 1.16 (d, 3H), 1.22 (d, 3H), 1.33 (d, 6H), 2.89 - 2.96 (m, 2H), 3.37 - 3.48 (m, 2H), 3.78 - 3.85 (m, 1H), 3.99 - 4.04 (m, 2H), 4.40 - 4.50 (m, 2H), 5.09 - 5.16 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.07 - 7.21 (m, 2H), 7.30 - 7.36 (m, 2H)

MS: APCI (+ve) 518 [M+H⁺]

Ejemplo 77

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



25

Se disolvió N-(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R,2R)-2-hidroxi-metilpropil]oxi)pirimidin-4-il)-tert-butil-4-(aminosulfonil)piperazin-1-carboxilato (1,45 g) en DCM (10 mL) y agitó a temperatura ambiente hasta homogeneidad. Se añadió luego lentamente TFA (10 mL) y se agitó durante la noche la mezcla de reacción. Se redujo la mezcla de reacción al vacío, se disolvió en MeOH y purificó por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 25 mg

30

MS: APCI (+ve) 490 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.02 (d, 3H), 1.09 (d, 3H), 3.01 - 3.05 (m, 4H), 3.14 - 3.18 (m, 4H), 3.64 - 3.71 (m, 2H), 4.32 - 4.42 (m, 2H), 4.69 - 4.73 (m, 1H), 4.87 - 4.94 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.10 - 7.17 (m, 1H), 7.27 - 7.34 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

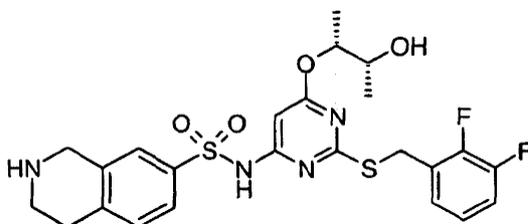
i) N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1R,2R)-2-hidroximetilpropil]oxi)pirimidin-4-il) tert-butil 4-(aminosulfonyl)piperazin-1-carboxilato

5 Se calentó a reflujo una mezcla de ácido 4-(aminosulfonyl)-1,1-dimetiletil éster del ácido 1-piperazincarboxílico (0,663 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,731 g) y (2R,3R)-3-((6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)oxi)butan-2-ol (el producto del ejemplo 4 etapa i), (0,541 g) en dioxano (40 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 1,5 h. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre EtOAc (200 ml) y H₂O (200 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 200 ml). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 1.45 g

MS: APCI (+ve) 590 [M+H⁺]

Ejemplo 78

15 N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1R,2R)-2-hidroximetilpropil]oxi)pirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida



20 Se añadió N-(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R,2R)-2-hidroximetilpropil]oxi)pirimidin-4-il)-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida (el producto de la etapa iii), (0,54 g) a una solución de NH₃ 7 N en MeOH (20 mL), se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se redujo la reacción al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 180 mg

MS: APCI (+ve) 537 [M+H⁺]

25 RMN ¹H: (DMSO) δ 0,98 (d, 3H), 1.04 (d, 3H), 2.95 (t, 2H), 3.30 (t, 2H), 3.60 - 3.67 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.25 - 4.27 (m, 2H), 4.78 - 4.85 (m, 1H), 5.63 (s, 1H), 7.09 - 7.15 (m, 1H), 7.21 - 7.23 (m, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 2H), 7.56 - 7.61 (m, 2H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) N-(tert-Butil)-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

30 A una solución de cloruro de 2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonilo (3 g) en DCM (50 mL) se le añadió 2-metilpropan-2-amina (1,73 g). Se dejó luego agitando la reacción a temperatura ambiente 18 h. Se hizo partición de la reacción entre H₂O (100 mL) y DCM (100 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 200 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 3.56 g

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.10 (s, 9H), 2.95 - 3.02 (m, 2H), 3.80 - 3.86 (m, 2H), 4.79 - 4.86 (m, 2H), 7.37 - 7.49 (m, 2H), 7.63 - 7.72 (m, 1H)

35 ii) 1,2,3,4-Tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

Se disolvió N-(tert-butil)-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida (el producto de la etapa i), 1,78 g) en TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 96 h. Se redujo la reacción al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre sílice gel 50% de EtOAc / 50 % de iso-hexano para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,65 g

RMN ¹H: (DMSO) δ 2.95 - 3.02 (m, 2H), 3.80 - 3.86 (m, 2H), 4.80 - 4.85 (m, 2H), 7.38 - 7.43 (m, 1H), 7.64 - 7.77 (m, 2H)

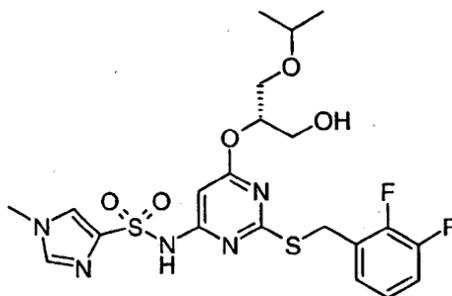
iii) N-(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R,2R)-2-hidroximetilpropil]oxi)pirimidin-4-il) 2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

- 5 Se calentó a reflujo una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida (el producto de la etapa ii), (0,65 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (5 mg), carbonato de cesio (0,731 g) y (2R,3R)-3-((6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)oxi)butan-2-ol (el producto del ejemplo 4 etapa i), (0,432 g) en dioxano (40 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 20 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (100 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 100 ml). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía en columna sobre sílice 50% de EtOAc / 50 % de iso-hexano para producir el compuesto del subtítulo como un aceite claro. Rendimiento: 0,54 g

MS: APCI (+ve) 633 [M+H⁺]

15 Ejemplo 79

N- {2- [(2,3-difluorobencil) tio] -6- [(1S) -2-hidroxi-1- (isopropoximetil) etoxi] pirimidin-4-il} -1-metil- 1H- imidazol -4-sulfonamida



- 20 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 34 usando N-{6-[(1R)-2-[[tert-butil (dimetil) silil]oxi] -1- (isopropoximetil) etoxi] -2- [(2,3-difluorobencil) tio] pirimidin-4-il} -1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida (el producto de la etapa (v) (90mg) en THF (5 mL) y solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF (0,28 mL) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 30 mg.

MS: APCI (+ve) 530 [M+H⁺]

- 25 RMN ¹H:(DMSO) δ 0,98 - 1.04 (m, 6H), 3.47 - 3.56 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 5.14 (q, 1H), 6.17 (s, 1H), 7.07 - 7.18 (m, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 11.57 (s, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) (4R)-4-(iso-propoximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

- 30 A una solución de 2,2-dimetil-1, 3-dioxolano-4-metanol (2 g), en DMSO (50 mL), se le añadió hidróxido de potasio en polvo en porciones a 0°C, luego se calentó a temperatura ambiente. Se le añadió 2-yodo-propano (43 mL) a la mezcla a 0°C, luego se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con H₂O, luego con salmuera (x2) y se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 2 g

RMN ¹H:(DMSO) δ 1.08 (d, 6H), 1.26 (d, 3H), 1.31 (s, 3H), 3.30 - 3.43 (m, 2H), 3.51 - 3.61 (m, 2H), 3.94 - 4.00 (m, 1H), 4.08 - 4.15 (m, 1H)

- 35 ii) (2S)-3-iso-propoxipropano-1,2-diol

Se añadió cloruro de acetilo gota a gota en una solución de MeOH (30 mL) a 0°C con agitación durante 5 min. Se añadió gota a gota una solución de (4R)-4-(isopropoximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (1,7 g) (el producto de la etapa (i), en MeOH (30 mL), a la mezcla de reacción. Se calentó luego la solución a temperatura ambiente y se agitó

durante 2 h. Se evaporó la mezcla de reacción para producir el compuesto del subtítulo como un aceite claro. Rendimiento: 0,8 g

RMN ¹H:(DMSO) δ 1.07 (dd, 6H), 3.21 - 3.37 (m, 4H), 3.47 - 3.55 (m, 2H)

iii) (2R)-1-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]-3-isopropoxipropan-2-ol

- 5 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 34 etapa iii) usando (2S)-3-isopropoxipropano-1,2-diol (0,80 g) (el producto de la etapa (ii)) en DCM (10 mL), cloruro de tert-butildimetilsililo (1,59 g), trietilamina (1,43 mL) y 4-(dimetilamino)piridina (50 mg) a 0°C para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 1,86 g

10 RMN ¹H:(DMSO) δ 0,07 (s, 6H), 0,91 (s, 9H), 1.11 (d, 6H), 3.26 - 3.35 (m, 2H), 3.37 - 3.45 (m, 2H), 3.49 - 3.61 (m, 2H), 4.63 (d, 1H)

iv) 4-[(1R)-2-[[tert-Butil(dimetil)silil]oxi]-1-(isopropoximetil)etoxi]-6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina

- 15 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa iii) usando 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (producto del ejemplo 1 etapa ii) (0,46 g), (2R)-1-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-3-isopropoxipropan-2-ol (producto de la etapa iii) (0,66 g), THF (5 mL) e hidruro de sodio al 60% (80 mg), para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro. Rendimiento: 0,56 g

MS: APCI (+ve) 519/521 [M+H⁺]

v) N-{6- [(1R)-2- [[tert-Butil(dimetil)silil]oxi] -1-(isopropoximetil)etoxi]-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il}-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

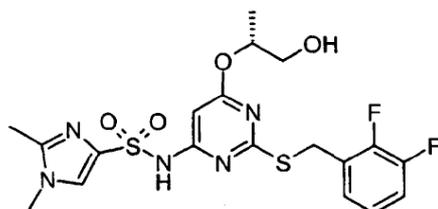
- 20 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de azetidin-1-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443) (0,19 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,53 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (39 mg), carbonato de cesio (0,28 g), 4-[(1R)-2-[[tert-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(isopropoximetil)etoxi]-6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto de la etapa iv) (0,3 g) y dioxano (15 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (2:8) 50:70 como eluyente, para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 90 mg

25

MS: APCI (+ve) 645 [M+H⁺]

Ejemplo 80

N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletoxi]pirimidin-4-il}-1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonamida



- 30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 11 usando una mezcla de etil (2R)-2-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino]pirimidin-4-il)oxi]propanoato (el producto de la etapa (i) (0,25 g), borohidruro de litio (solución 2 M en THF, 0,48 mL) y THF (6 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con tolueno, DCM y luego Et₂O / iso-hexano para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 44 mg

35

MS: APCI (+ve) 486 [M+H⁺]

RMN ¹H:(DMSO) δ 1.14 (d, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.44 - 3.49 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 4.41 (s, 2H), 5.02 - 5.14 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 7.08 - 7.20 (m, 1H), 7.25 - 7.43 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 11.44 (s, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

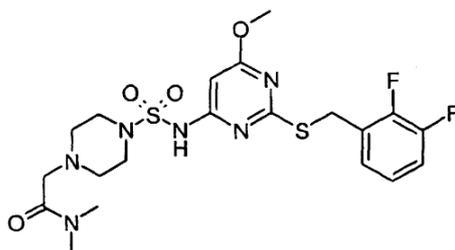
i) Etil (2R)-2-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[[1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino]pirimidin-4-il)oxi]propanoato

5 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de amida del ácido 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfónico (0,19 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (56 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (41 mg), carbonato de cesio (0,32 g), etil éster del ácido 2-[[6-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-4-pirimidinil]oxi]-(2R)-propanoico (el producto del ejemplo 11 etapa i) (0,24 g) y dioxano (20 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM / MeOH (gradiente de 100:11 a 90:10) como eluyente, para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,25 g

MS: APCI (+ve) 528 [M+H⁺]

10 Ejemplo 81

2-{4-[2-(2,3-Difluoro-bencilsulfanil)-6-metoxi-pirimidin-4-il]sulfamoil]-piperazin-1-il}-N,N-dimetil-acetamida



15 A una solución de N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-acetamida (0,51 g), en dioxano (20 mL) se le añadió sulfamida (0,29 g). Se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción durante 24 h. Se permitió que se enfriara la mezcla de reacción antes de reducirla al vacío para producir el compuesto intermedio como un sólido de color blancuzco. Rendimiento: 0,65 g

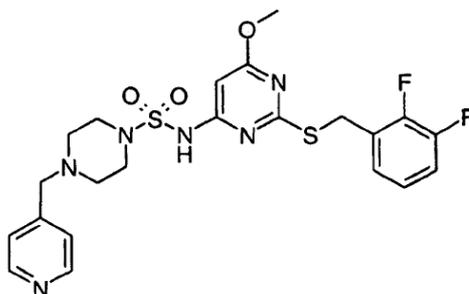
20 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla del compuesto intermedio anterior (0,38 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (67 mg), carbonato de cesio (0,49 g), 4-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i) (0,30 g) y dioxano (10 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con MeOH seguido por DCM para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,24 g

MS: APCI (+ve) 517 [M+H⁺]

25 RMN ¹H:(CD₃OD) δ 3.00 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.41 - 3.53 (m, 4H), 3.64 - 3.80 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 7.08 - 7.25 (m, 2H), 7.33 - 7.41 (m, 1H)

Ejemplo 82

[2-(2,3-difluoro-bencilsulfanil)-6-metoxi-pirimidin-4-il]-amida del ácido 4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-sulfónico



30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 81 usando una mezcla de 1-piridin-4-ilmetil-piperazina (0,53 g), sulfamida (0,29 g) y dioxano (20 mL). Seguido por tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (67 mg),

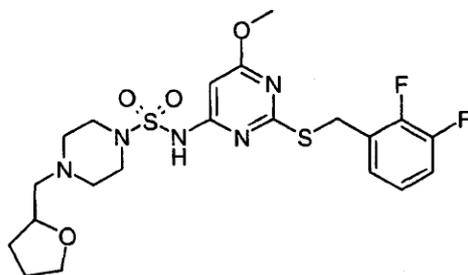
carbonato de cesio (0,49 g), 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metiltio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i) (0,30 g) y dioxano (10 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con MeOH seguido por DCM para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,23 g

5 MS: APCI (+ve) 523 [M+H⁺]

RMN ¹H:(CD₃OD) δ 2.77 (t, 4H), 3.47 (t, 4H), 3.96 (s, 3H), 4.01 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.07 - 7.24 (m, 2H), 7.34 - 7.42 (m, 1H), 7.99 (d, 2H), 8.76 (d, 2H)

Ejemplo 83

10 [2- (2,3-Difluoro- bencilsulfanil) -6-metoxi-pirimidin-4-il] -amida del ácido 4-(tetrahidro -furan-2-ilmetil) -piperazin-1-sulfónico



15 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 81 usando una mezcla de 1-(tetrahidrofurano-2-il)-1-piperazina (0,51 g), sulfamida (0,29 g) y dioxano (20 mL). Seguido por tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (67 mg), carbonato de cesio (0,49 g), 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metiltio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i) (0,30 g) y dioxano (10 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con tolueno, MeOH seguido por DCM para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco.

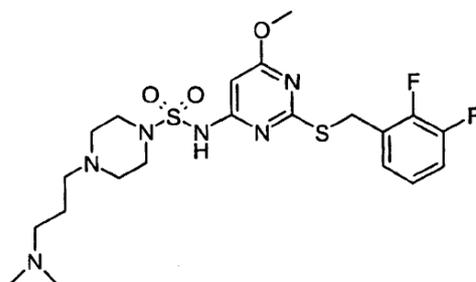
Rendimiento: 0,15 g

20 MS: APCI (+ve) 516 [M+H⁺]

RMN ¹H:(CD₃OD) δ 1.53 - 1.67 (m, 2H), 1.92 - 2.03 (m, 2H), 2.10 - 2.22 (m, 1H), 3.13 - 3.96 (m, 11H), 3.99 (s, 3H), 4.21 - 4.34 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.08 - 7.25 (m, 2H), 7.32 - 7.4.0 (m, 1H)

Ejemplo 84

[2-(2,3-difluoro-bencilsulfanil)-6-metoxi-pirimidin-4-il]-amida del ácido 4-(3-dimetilamino-propil)-piperazin-1-sulfónico



25

30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 81 usando una mezcla de N,N-dimetil-3-piperazin-1-ilpropan-1-amina (0,51 g), sulfamida (0,29 g) y dioxano (20 mL). Seguido por tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (92 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (67 mg), carbonato de cesio (0,49 g), 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metiltio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i) (0,30 g) y dioxano (10 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con tolueno, MeOH seguido por DCM para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco.

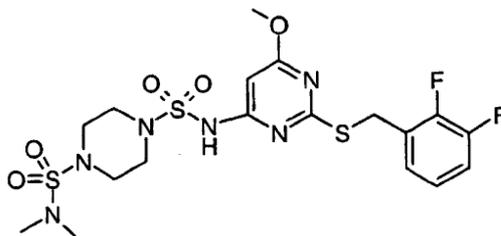
Rendimiento: 0,14 g

MS: APCI (+ve) 517 [M+H⁺]

RMN ¹H:(DMSO) δ 1.85 - 2.00 (m, 2H), 2.48 - 2.53 (m, 10H), 2.78 (s, 6H), 3.02 - 3.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 1H), 7.30 - 7.44 (m, 2H)

5 Ejemplo 85

Dimetilamida de [2-(2,3-difluoro-bencilsulfanil)-6-metoxi-pirimidin-4-il]-amida del ácido piperazin-1,4-disulfónico



- 10 Se preparó el compuesto del título por medio de la adición de cloruro de dimetil sulfamoilo a una solución de N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida, sal trifluoroacetato (el producto del ejemplo 36) (0,25 g) en DCM (5 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con tolueno, DCM seguido por Et₂O para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco.

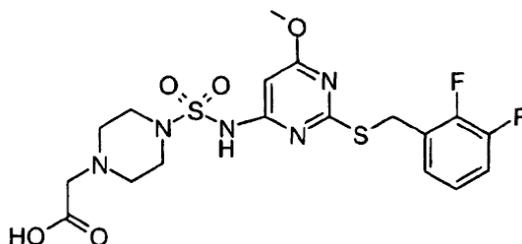
Rendimiento: 0,11 g

MS: APCI (+ve) 539 [M+H⁺]

- 15 RMN ¹H:(DMSO) δ 2.73 (s, 6H), 3.16 - 3.30 (m, 8H), 3.88 (s, 3H), 4.48 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 1H), 7.29 - 7.45 (m, 2H), 11.28 (s, 1H)

Ejemplo 86

Ácido {4-[2-(2,3-Difluoro-bencilsulfanil)-6-metoxi-pirimidin-4-ilsulfamoil]-piperazin-1-il}-acético



- 20 Se preparó el compuesto del título por medio de la adición de NaOH 1 M (1 mL) a una solución de etil éster del ácido {4-[2-(2,3-difluoro-bencilsulfanil)-6-metoxi-pirimidin-4-ilsulfamoil]-piperazin-1-il}-acético (el producto de la etapa i) (0,31 g) en MeOH (1 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con tolueno, DCM seguido por Et₂O para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 85 mg

- 25 MS: APCI (+ve) 490 [M+H₊]

RMN ¹H:(CD₃OD) δ 2.99 - 3.05 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.46 - 3.53 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.05 - 7.24 (m, 3H), 7.35 (t, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

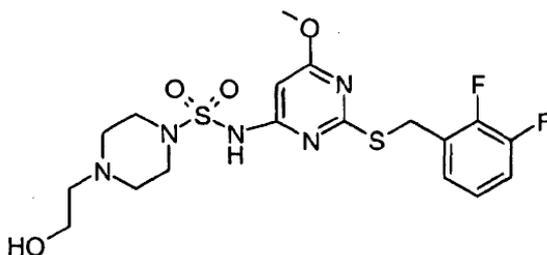
- i) Etil éster del ácido {4-[2-(2,3-difluoro-bencilsulfanil)-6-metoxi-pirimidin-4-ilsulfamoil]-piperazin-1-il}-acético

5 Se preparó el compuesto del subtítulo por medio de la adición de hidruro de sodio al 60% (0,18 g) en porciones a una solución de N-[2-[[2,3-Difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida, sal trifluoroacetato (el producto del ejemplo 36) (0,53 g) y etil 2-bromoacetato (0,36 mL) en THF (10 mL). Se diluyó la mezcla de reacción con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera y evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un aceite.

MS: APCI (+ve) 518 [M+H⁺]

Ejemplo 87

[2-(2,3-Difluoro-bencilsulfanil)-6-metoxi-pirimidin-4-il]-amida del ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-sulfónico



10 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 24 usando una mezcla de etil éster del ácido {4-[2-(2,3-difluoro-bencilsulfanil)-6-metoxi-pirimidin-4-il]sulfamoil]-piperazin-1-il}-acético (el producto del ejemplo 86 etapa i) (0,31 g), borohidruro de litio (solución 1 M en THF) (1,2 mL) en THF (5 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y NH₄OAc/acetoneitrilo como la fase móvil) luego se trituró con tolueno, MeOH seguido por DCM para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 13 mg

15

MS: APCI (+ve) 476 [M+H⁺]

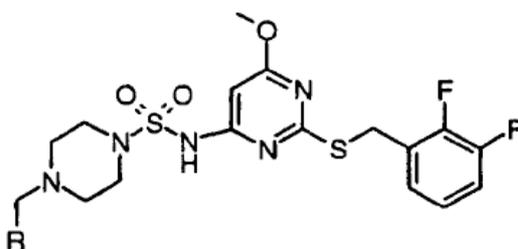
RMN ¹H:(CD₃OD) δ 2.52 - 2.61 (m, 6H), 3.34 (t, 4H), 3.65 (t, 2H), 3.91 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 6.14 (s, 1H), 7.04 - 7.19 (m, 2H), 7.35 (t, 1H)

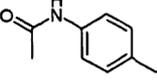
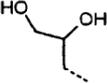
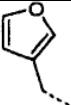
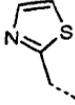
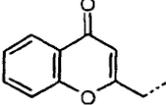
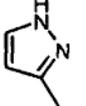
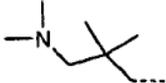
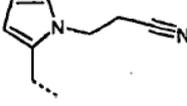
Síntesis de los ejemplos 88 - 107

20 Se sintetizaron los ejemplos 88 - 107 usando el siguiente procedimiento:

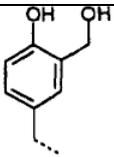
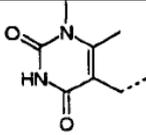
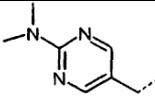
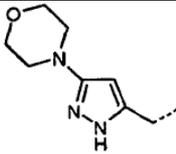
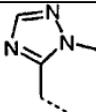
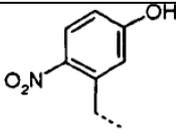
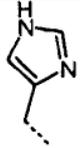
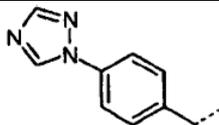
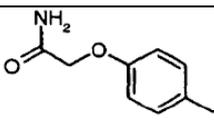
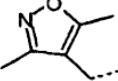
A una solución del aldehído (0,2 mmol) en NMP (0,8 mL), se le añadió sal trifluoroacetato de N-[2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida (el producto del ejemplo 36) (65 mg) como una solución NMP (0,4 ml) seguido por cianoborohidruro enlazado a resina (88 mg) y ácido acético (1,8 mL). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 h, luego se filtró para remover la resina seguido por evaporación centrífuga hasta sequedad. Se purificó el producto por medio de LCMS destinado a la purificación (XTerra como la fase estacionaria y amoniaco / acetoneitrilo como la fase móvil) para producir el compuesto del título.

25



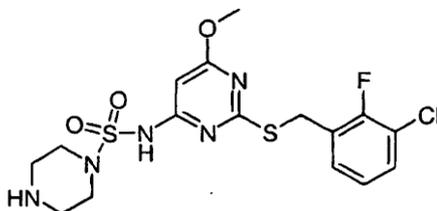
Ejemplo número	Ejemplo	R	M / Z [M + H]
88	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-(1H-imidazol-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonamida		512
89	N-[4-({4-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}amino)sulfonyl]piperazin-1-il}metil}fenil}acetamida		578
90	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-(2,3-dihidroxiopropil)piperazin-1-sulfonamida		505
91	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-(3-furilmetil)piperazin-1-sulfonamida		511
92	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-(1,3-tiazol-2-ilmetil)piperazin-1-sulfonamida		528
93	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-[(4-oxo-4H-cromen-3-il)metil]piperazin-1-sulfonamida		589
94	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-(1H-pirazol-3-ilmetil)piperazin-1-sulfonamida		511
95	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-[3-(dimetilamino)-2,2-dimetilpropil] piperazin-1-sulfonamida		544
96	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-(1,2,3-tiadiazol-4-ilmetil)piperazin-1-sulfonamida		529
97	4-{{1-(2-Cianoetil)-1H-pirrol-2-il}metil}-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}piperazin-1-sulfonamida		563

(continuación)

Ejemplo número	Ejemplo	R	M / Z [M + H]
98	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)bencil] piperazin-1-sulfonamida		567
99	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-[(1,3,6-trimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)metil]piperazin-1-sulfonamida		597
100	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-[[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]metil] piperazin-1-sulfonamida		566
101	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-[(3-morfolin-4-il-1H-pirazol-5-il)metil] piperazin-1-sulfonamida		596
102	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-[(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil] piperazin-1-sulfonamida		526
103	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-(5-hidroxi-2-nitrobencil)piperazin-1-sulfonamida		582
104	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-(1H-imidazol-4-ilmetil)piperazin-1-sulfonamida		511
105	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)bencil]piperazin-1-sulfonamida		5.88
106	2-[4-({4-[(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)amino]sulfonil}piperazin-1-il)metil)fenoxi]acetamida		594
107	N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)metil] piperazin-1-sulfonamida		540

Ejemplo 108

N-{2-[(3-Cloro-2-fluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}piperazin-1-sulfonamida



5

Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 15 usando tert-butil 4-[[2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il]amino]sulfonil]piperazin-1-carboxilato (el producto de la etapa ii) (0,26 g), ácido trifluoroacético (0,5 mL) y DCM (10 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con MeOH seguido por Et₂O para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 40 mg

10

MS: APCI (+ve) 448 [M+H⁺]

RMN ¹H:(DMSO) δ 3.15 - 3.24 (m, 4H), 3.36 - 3.48 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.49 - 7.63 (m, 2H), 8.74 (s, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

15 i) 4-Cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-6-metoxipirimidina

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 35 Etapa (i) usando 4,6-dicloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]pirimidina (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443) (0,65 g), metanol (8 mL) e hidruro de sodio al 60% (88 mg). Rendimiento: 0,57 g.

20

RMN ¹H:(CDCl₃) δ 3.93 (s, 3H), 4.41 - 4.43 (m, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.99 - 7.05 (m, 1H), 7.25 - 7.32 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H)

ii) tert-Butil 4-[[2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il]amino]sulfonil]piperazin-1-carboxilato

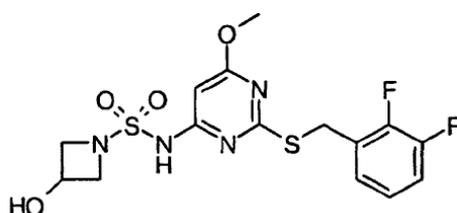
25

Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando 4-cloro-2-[(3-cloro-2-fluorobencil)tio]-6-metoxipirimidina (el producto de la etapa i) (0,26 g), 4-(aminosulfonil)-1,1-dimetiletil éster del ácido 1-piperazincarboxílico (el producto del ejemplo 15 etapa i) (0,23 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (73 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (53 mg), carbonato de cesio (0,33 g), y dioxano (8 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 2:8 a 3:7) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,26 g

MS: APCI (-ve) 546 [M-H]

30 **Ejemplo 109**

N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-3-hidroxiazetidín-1-sulfonamida



5 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 34 usando 3-[[tert-butil(difenil)silil]oxi]-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}azetidín-1-sulfonamida (el producto de la etapa ii) (0,29 g) y solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (5 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con MeOH, Et₂O seguido por iso-hexano para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 40 mg

MS: APCI (+ve) 419 [M+H⁺]

RMN ¹H:(DMSO) δ 3.70 (t, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.97 (t, 2H), 4.29 - 4.39 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.79 (d, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.10 - 7.18 (m, 1H), 7.32 (q, 1H), 7.41 (t, 1H), 11.23 (s, 1H)

10 Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 3-(tert-Butil-difenil-silaniloxi)-azetidín-1-sulfonamida

15 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 15 etapa (i) usando 3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-azetidina (preparada de acuerdo con la patente WO 2003/072557) (0,93 g), dioxano (20 mL) y sulfamida (0,34 g). Se hizo el aislamiento por filtración para remover el exceso de sulfamida, se redujo luego el filtrado al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color marrón. Rendimiento: 1,2 g

MS: APCI (-ve) 389 [M-H]

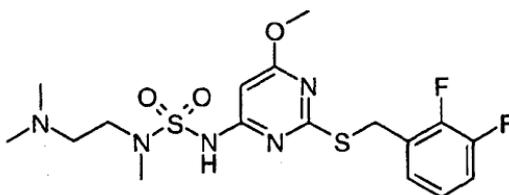
ii) 3-[[tert-Butil(difenil)silil]oxi]-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}azetidín-1-sulfonamida

20 Se preparó el compuesto del subtítulo de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i) (0,16 g), 3-(tert-butil-difenil-silaniloxi)-azetidín-1-sulfonamida (el producto de la etapa i) (0,17 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (33 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (24 mg), carbonato de cesio (0,16 g) y dioxano (8 mL). Se hizo la purificación por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (gradiente de 1:9 a 2:8) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,12 g

25 MS: APCI (+ve) 657 [M+H⁺]

Ejemplo 110

N'-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilsulfamida



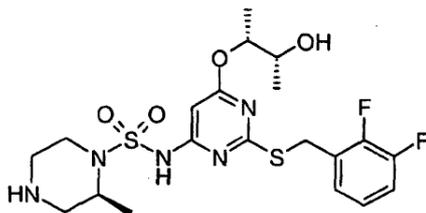
30 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 1 etapa (iv) usando una mezcla de 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i) (0,35 g), N-[2-(dimetilamino)etil]-N-metilsulfamida (preparado de acuerdo con el procedimiento expuesto en Org. Letts 2004, 6 (16), 2705 - 2708) (0,18 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (73 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (53 mg), carbonato de cesio (0,39 g) y dioxano (20 mL). La purificación se hizo mediante HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y TFA / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con MeOH
35 seguido por Et₂O para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,12 g

MS: APCI (+ve) 448 [M+H⁺]

RMN ¹H (DMSO) δ 2.84 (6H, s), 2.86 (3H, s), 3.33 (2H, t), 3.57 (2H, t), 3.93 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.05 (1H, s), 7.16 - 7.24 (1H, m), 7.32 - 7.45 (2H, m)

Ejemplo 111

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[[1R,2R)-2-hidroximetilpropil]oxi]pirimidin-4-il)-(2S)-2-metilpiperazin-1-sulfonamida



5 Se disolvió N-(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[[1R,2R)-2-hidroximetilpropil]oxi]pirimidin-4-il) tert-butil-4-(aminosulfonil) piperazin-1-carboxilato (el producto de la etapa ii), 0,65 g) en DCM (15 ml) y agitó a temperatura ambiente hasta homogeneidad. Se añadió luego lentamente TFA (15 ml) y se agitó durante la noche la mezcla de reacción. Se redujo la mezcla de reacción al vacío, se disolvió en MeOH y purifico mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 105 mg

10 RMN ¹H: (DMSO) δ 1.04 (d, 3H), 1.14 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 2.82 - 2.91 (m, 1H), 2.97 - 3.06 (m, 1H), 3.19 - 3.27 (m, 2H), 3.36 - 3.44 (m, 1H), 3.67 - 3.77 (m, 2H), 4.14 - 4.21 (m, 1H), 4.41 - 4.50 (m, 2H), 4.98 - 5.05 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 11.28 (s, 1H)

MS: APCI (+ve) 504,1 [M+H⁺]

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) tert-Butil (3S)-4-(aminosulfonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato

15 A una solución de (2S)-2-metilpiperazin-1-sulfonamida (0,5 g) en dioxano (40 mL) se le añadió sulfamida (0,288 g) y se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción en el microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 4 h en dioxano. Se hizo partición de la mezcla de reacción entre DCM (100 mL) y H₂O (100 mL) y se extrajo nuevamente la fase acuosa con DCM (2 x 100 mL). Se recolectaron los compuestos orgánicos, se secó y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro (745 mg)

20 RMN ¹H: (DMSO) δ 1.11 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 2.84 - 3.13 (m, 3H), 3.32 (s, 2H), 3.64 - 3.72 (m, 1H), 3.78 - 3.93 (m, 1H), 6.80 (s, 2H)

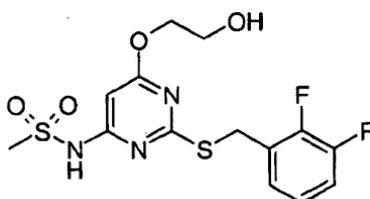
ii) N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[[1R,2R)-2-hidroximetilpropil]oxi]pirimidin-4-il)-tert-butil(3S)-4-(aminosulfonil)-3-metil piperazin -1-carboxilato

25 Se calentó a reflujo una mezcla de tert-butil (3S)-4-(aminosulfonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato ((el producto de la etapa i), (0,373 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,488 g) y (2R,3R)-3-((6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)oxi)butan-2-ol ((el producto del ejemplo 4 etapa i), (0,361 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 1,5 h. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre EtOAc (200 ml) y H₂O (200 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 200 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,65 g

30 MS: APCI (+ve) 604,5 [M+H⁺]

Ejemplo 112

N-[2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il]metanosulfonamida



5 Se calentó a reflujo una mezcla de metanosulfonamida (0,228 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,585 g) y 2-((6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)oxi)etanol (el producto de la etapa i), (0,400 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (150 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 102 mg

10 RMN ¹H: (DMSO) δ 3.28 (s, 3H), 3.63 - 3.68 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 11.12 (s, 1H)

MS: APCI (+ve) 391.9 [M+H⁺]

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

i) 2-((6-Cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)oxi)etanol

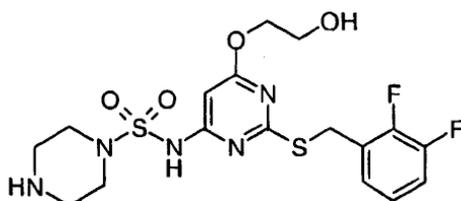
15 A una solución de 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii), (5 g) y etilén glicol (1,517 g) en THF (100 mL) se le añadió NaH (1,3 g) lentamente y se agitó luego la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Luego se hizo partición de la mezcla de reacción entre EtOAc (200 ml) y H₂O (200 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con EtOAc (2 x 200 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice 10% de EtOAc / 90% de iso-Hex para producir el compuesto del subtítulo como un aceite claro. Rendimiento: 2,4 g

20 MS: APCI (+ve) 332/334 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 3.90 - 3.95 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.45 - 4.48 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.98 - 7.10 (m, 2H), 7.24 - 7.30 (m, 1H)

Ejemplo 113

25 N-[2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-(2-hidroxi)etoxi]pirimidin-4-il] piperazin-1-sulfonamida



30 A una solución de N-[2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-(2-hidroxi)etoxi]pirimidin-4-il] tert-butil 4-(aminosulfonil)piperazin-1-carboxilato (el producto de la etapa i), (0,70 g) en DCM (20 mL) se le añadió TFA (20 mL). Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se redujo luego la reacción al vacío y se disolvió el residuo en NH₃ / MeOH 7 N (20 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se redujo luego la reacción al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 33 mg

MS: APCI (+ve) 462 [M+H⁺]

35 RMN ¹H: (DMSO) δ 3.01 - 3.05 (m, 4H), 3.13 - 3.17 (m, 4H), 3.60 - 3.64 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.38 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.09 - 7.17 (m, 1H), 7.26 - 7.35 (m, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

i) N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-(2-hidroxi)etoxi)pirimidin-4-il] tert-butil 4-(aminosulfonil)piperazin-1-carboxilato

40 Se calentó a reflujo una mezcla de 4-(aminosulfonil)-1,1-dimetil-etil éster del ácido 1-piperazincarboxílico (el producto del ejemplo 15 etapa i) (0,637 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,385 g) y 2-((6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-

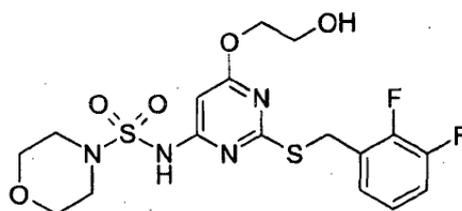
4-il}oxi)etanol (el producto del ejemplo 112 etapa I), (0,400 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (150 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,70 g

MS: APCI (-ve) 560 [M-H⁻]

RMN ¹H: (DMSO) δ 3.28 (s, 3H), 3.63 - 3.68 (m, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.87 (t, 1H), 6.03 (s, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 11.12 (s, 1H)

Ejemplo 114

10 N-[2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il]morfolino-4-sulfonamida



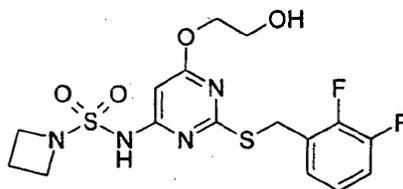
15 Se calentó a reflujo una mezcla de morfolino-4-sulfonamida (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443, 0,399 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,585 g) y 2-[(6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il}oxi)etanol (el producto del ejemplo 112 etapa I), (0,400 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (150 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,15 g

MS: APCI (+ve) 463 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 3.18 (t, 4H), 3.60 (t, 4H), 3.66 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.44 (m, 1H)

25 Ejemplo 115

N-[2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida



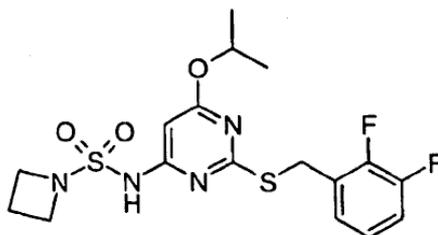
30 Se calentó a reflujo una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (0,33 g, preparada de acuerdo con la patente WO2004/011443), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,585 g) y 2-[(6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il}oxi)etanol (el producto del ejemplo 112 etapa ii), (0,400 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (50 mL) y H₂O (150 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,13 g

MS: APCI (+ve) 433 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 2.13 (quinteto, 2H), 3.65 - 3.68 (m, 2H), 3.91 (t, 4H), 4.30 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.91 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 11.13 (s, 1H)

Ejemplo 116

5 N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-isopropoxipirimidin-4-il}azetidín-1-sulfonamida



10 Se calentó a reflujo una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (0,327 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfínico-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPPOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,585 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-isopropoxipirimidina (el producto de la etapa i), (0,400 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 30 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (150 ml) y H₂O (150 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,18 g

15 MS: APCI (+ve) 432 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.31 (d, 6H), 2.26 (quinteto, 2H), 4.02 (t, 4H), 4.41 (s,2H), 5.33 (septeto, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.98 - 7.10 (m, 2H), 7.18 - 7.28 (m, 1H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

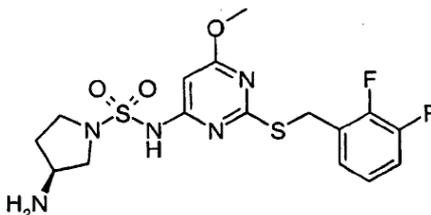
i) 4-Cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-isopropoxipirimidina

20 A una solución de 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina ((el producto del ejemplo 1 etapa ii), 3 g) en propan-2-ol (20 mL) se le añadió NaH (0,43 g) lentamente y luego se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Luego se hizo partición de la mezcla de reacción entre DCM (100 mL) y H₂O (100 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 100 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 1,8 g

25 RMN ¹H: (DMSO) δ 1.26 (d, 6H), 4.45 (s, 2H), 5.23 - 5.32 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.14 - 7.22 (m, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 2H)

Ejemplo 117

(3S)-3-Amino-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}pirrolidín-1-sulfonamida



30 A una solución de tert-butil {(3S)-1-[[{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}amino]sulfonyl]pirrolidín-3-il}carbamato (el producto de la etapa ii), (0,75 g) en DCM (10 mL) se le añadió TFA lentamente. Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se redujo al vacío la reacción y se purificó el residuo por medio de

HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 70 mg

MS: APCI (+ve) 432 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.89 - 2.02 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 3.30 - 3.56 (m, 4H), 3.74 - 3.81 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 2H)

5 Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) tert-Butil [(3S)-1-(aminosulfonyl)pirrolidin-3-il]carbamato

10 A una solución de tert-butil (3S)-pirrolidin-3-ilcarbamato (1,3 g) en dioxano (50 mL) se le añadió sulfamida (1,55 g) y se calentó la reacción a 110 °C durante 18 h. Luego se hizo partición de la mezcla entre DCM (150 mL) y H₂O (100 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 1,44 g

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.39 (s, 9H), 1.67 - 1.77 (m, 1H), 1.98 - 2.07 (m, 1H), 2.82 - 2.87 (m, 1H), 3.06 - 3.13 (m, 1H), 3.15 - 3.22 (m, 1H), 3.30 - 3.35 (m, 1H), 3.93 - 4.00 (m, 1H), 6.72 (s, 2H)

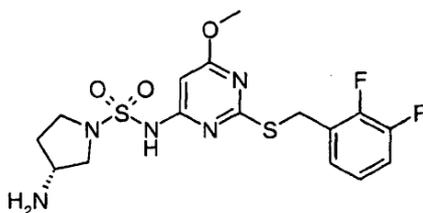
ii) tert-Butil {(3S)-1-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)amino]sulfonyl}pirrolidin-3-il}carbamato

15 Se calentó a reflujo una mezcla de tert-butil [(3S)-1-(aminosulfonyl)pirrolidin-3-il]carbamato (el producto de la etapa i), (0,525 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,429 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i), (0,400 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 40 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (150 ml) y H₂O (150 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,75 g

MS: APCI (-ve) 530 [M-H]

Ejemplo 118

25 (3R)-3-Amino-N-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)pirrolidin-1-sulfonamida



30 A una solución de tert-butil {(3R)-1-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)amino]sulfonyl}pirrolidin-3-il}carbamato (0,75 g) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (10 mL) lentamente. Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se redujo la reacción al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,17 g

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.89 - 2.02 (m, 1H), 2.07 - 2.20 (m, 1H), 3.30 - 3.56 (m, 4H), 3.74 - 3.81 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 7.12 - 7.20 (m, 1H) 7.28 - 7.43 (m, 2H)

MS: APCI (+ve) 431,9 [M+H⁺]

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

35 i) tert-Butil [(3R)-1-(aminosulfonyl)pirrolidin-3-il]carbamato

A una solución de tert-butil (3R)-pirrolidin-3-ilcarbamato (1,3 g) en dioxano (50 mL) se le añadió sulfamida (1,55 g) y se calentó la reacción a 110°C durante 18 h. Luego se hizo partición de la mezcla entre DCM (100 ml) y H₂O (100

ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 100 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 1.69 g

5 RMN ¹H: (DMSO) δ 1.39 (s, 9H), 1.68 - 1.76 (m, 1H), 1.98 - 2.07 (m, 1H), 2.82 - 2.87 (m, 1H), 3.06 - 3.13 (m, 1H), 3.15 - 3.22 (m, 1H), 3.29 - 3.35 (m, 1H), 3.92 - 4.00 (m, 1H), 6.72 (s, 2H)

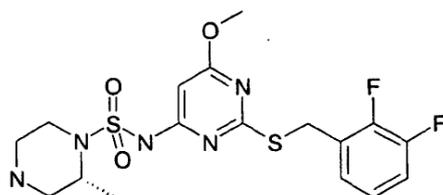
ii) (3S)-3-Amino-N-{{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il} tert-butil [(3S)-1-(aminosulfonil)pirrolidin-3-il] carbamato

10 Se calentó a reflujo una mezcla de tert-butil [(3S)-1-(aminosulfonil)pirrolidin-3-il]carbamato (0,525 g), tris (dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,429 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i), (0,400 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 40 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (150 ml) y H₂O (150 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 ml).
15 Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,77 g

MS: APCI (-ve) 539 [M-H]

Ejemplo 119

(3R)-3-Amino-N-[[[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il]pirrolidin-1-sulfonamida



20 A una solución de tert-butil (3R)-4-[[[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il]amino]sulfonil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,75 g) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (10 mL) lentamente. Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se redujo la reacción al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,27 g

MS: APCI (+ve) 446 [M+H⁺]

25 RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1.43 (d, 3H), 3.07 (t, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 3.60 (t, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.30 - 4.37 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 2H), 7.19 - 7.22 (m, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) tert-Butil (3R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato

30 A una solución de (2R)-2-metilpiperazina (1 g) en THF (10 mL) se le añadió di-tert-butil dicarbonato (1,45 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se hizo partición de la mezcla entre DCM (100 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite claro. Rendimiento: 1,1 g

35 RMN ¹H: (DMSO) δ 0,92 (d, 3H), 1.38 (s, 9H), 2.57 - 2.70 (m, 1H), 2.76 - 2.81 (m, 1H), 2.87 - 2.99 (m, 1H), 3.66 - 3.74 (m, 4H)

ii) tert-Butil (3R)-4-(aminosulfonil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato

40 A una solución de tert-butil (3R)-3-metilpiperazin-1-carboxilato ((el producto de la etapa i), 1.1 g) en dioxano (60 mL) se le añadió sulfamida (1,06 g) y se calentó la reacción a 110°C durante 18 h. Luego se hizo partición de la mezcla entre DCM (150 mL) y H₂O (150 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 1,44 g

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.10 (d, 3H), 1.39 (s, 9H), 3.00 - 3.11 (m, 3H), 3.27 - 3.31 (m, 2H), 3.63 - 3.71 (m, 1H), 3.79 - 3.87 (m, 1H), 6.79 (s, 2H)

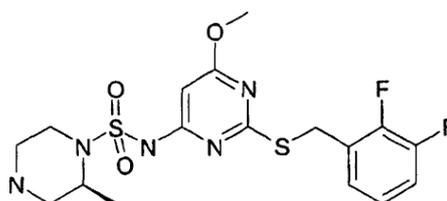
iii) tert-Butil (3R)-4-[[2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il]amino)sulfonyl]-3-metilpiperazin-1-carboxilato

5 Se calentó a reflujo una mezcla de tert-butil (3R)-4-(aminosulfonyl)-3-metilpiperazin-1-carboxilato ((el producto de la etapa ii), 0,554 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,429 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i), (0,400 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 60 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (150 ml) y H₂O (100 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (3 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,75 g

MS: APCI (-ve) 543 [M-H]

Ejemplo 120

(3S)-3-Amino-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-(2S)-2-metilpiperizin-1-sulfonamida



15

20 A una solución de tert-butil (3S)-4-[[2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il]amino)sulfonyl]-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,75 g) en DCM (10 mL) se le añadió TFA (10 mL) lentamente. Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se redujo la reacción al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,18 g

MS: APCI (+ve) 446 [M+H⁺]

RMN ¹H: (CDCl₃) δ 1.43 (d, 3H), 3.07 (t, 1H), 3.15 (d, 1H), 3.26 (d, 1H), 3.33 (d, 1H), 3.60 (t, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.30 - 4.37 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 6.99 - 7.10 (m, 2H), 7.19 - 7.22 (m, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

25 i) tert-Butil (3S)-4-(aminosulfonyl)-3-metilpiperazin-1-carboxilato

30 A una solución de tert-butil (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,5 g) en dioxano (40 mL) se le añadió sulfamida (0,29 g) y se calentó la reacción a 110°C durante 18 h. Luego se hizo partición de la mezcla entre DCM (150 ml) y H₂O (150 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo pálido. Rendimiento: 0,66 g

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.10 (d, 3H), 1.40 (s, 9H), 3.00 - 3.11 (m, 3H), 3.26 - 3.34 (m, 2H), 3.63 - 3.71 (m, 1H), 3.79 - 3.87 (m, 1H), 6.79 (s, 2H)

ii) tert-Butil (3S)-4-[[2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il]amino)sulfonyl]-3-metilpiperazin-1-carboxilato

35 Se calentó a reflujo una mezcla de tert-butil (3S)-4-(aminosulfonyl)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,372 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,286 g) y 4-cloro-2-[[2,3-difluorofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidina ((el producto del ejemplo 35 etapa i), 0,373 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 60 min. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (150 ml) y H₂O (100 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (3 x 150 ml). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del

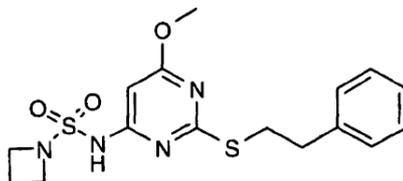
40

subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,65 g

MS: APCI (-ve) 544 [M-H]

Ejemplo 121

N-[6-Metoxi-2-[(2-feniletil)tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida



5

Se agitó una solución de N-[(4-metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[(2-feniletil)tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida (el producto de la etapa iii, 0,17 g) en DCM (1 ml) y TFA (2 ml) a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el solvente a presión reducida. Se recristalizó el residuo a partir de EtOAc e iso-hexano para producir el producto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 50 mg.

10 MS: APCI (+ve) 381 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.12 (quinteto, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.91 (t, 7H), 6.13 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.29 (m, 4H), 11.04 (bs, 1H).

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) N-[2-[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]-N-[(4-metoxifenil)metil]azetidín-1-sulfonamida

15 Se añadió hidruro de sodio al 60% (0,42 g) a una solución de N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida (el producto del Ejemplo 35) (3,82 g) en DMF anhidro (38 ml), se agitó a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min adicionales luego de los cuales se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxibencilo (2,98 g) durante un minuto seguido por yoduro de potasio (1,66 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h se hizo partición de la mezcla de reacción entre EtOAc y H₂O. Se separó la capa acuosa y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente. Se purificó adicionalmente el producto por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando DCM / iso-hexano (6:4) como eluyente para producir el producto del subtítulo como un sólido de color blanco.
20
25 Rendimiento: 2.4 g.

MS: APCI (+ve) 523 [M+H]

ii) N-[2-[(2,3-Difluorofenil)metil]sulfonil]-6-metoxipirimidin-4-il]-N-[(4-metoxifenil)metil]azetidín-1-sulfonamida

30 Se agitó una mezcla del producto de la etapa i) (3,3 g) y mCPBA (1,1 g) en DCM a temperatura ambiente durante 5 h. Se lavó la mezcla de reacción con solución acuosa de tiosulfato de sodio (3 x 100 mL; 15 g/100 mL), NaHCO₃ acuoso, H₂O, se secó (MgSO₄) y se filtró. Se evaporó el solvente a presión reducida para producir el producto del subtítulo como una espuma de color amarillo. Rendimiento: 3,18 g.

MS: APCI (+ve) 555 [M+H]

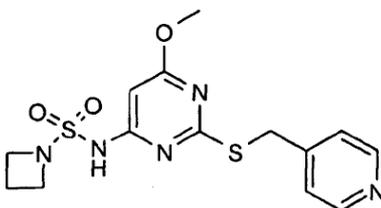
iii) N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[(2-feniletil)tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida

35 Se añadió hidruro de sodio al 60% (29 mg) a una solución del producto de la etapa ii) (0,36 g) y 2-feniletiltiol (0,1 g) en DMF anhidro (4 ml), se agitó bajo atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. Se secó la solución orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando Et₂O / iso-hexano (3:7) como eluyente para producir el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,17 g.

40 MS: APCI (+ve) 501 [M+H]

Ejemplo 122

N-{6-Metoxi-2-[[piridin-4-il]metil]tio}pirimidin-4-il}azetidín-1-sulfonamida



- 5 Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(4-metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[[piridin-4-il]metil]tio] pirimidin-4-il}azetidín-1-sulfonamida (el producto de la etapa i) (46 mg) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 121. Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en placa preparativa usando EtOAc con 0,5% de NH₃ 7 N / MeOH como eluyente para producir el producto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 31 mg.

MS: APCI (+ve) 368 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.09 (bt, 2H), 3.84 (bm, 7H), 4.39 (bs, 2H), 6.11 (bs, 1H), 7.47 (bs, 2H), 8.48 (bs, 2H).

- 10 El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

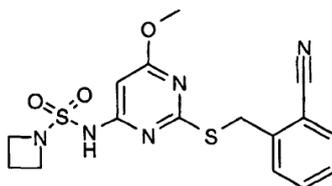
i) N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[[piridin-4-il]metil]tio] pirimidin-4-il}azetidín-1-sulfonamida

- 15 Se añadió por lotes NaH al 60% (27 mg) a una solución de clorhidrato de 4-piridiletanetiolo (60 mg) en DMF anhidro (2 ml), se agitó bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, se añadió el producto del subtítulo del Ejemplo 121 etapa ii) (0,2 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h adicionales. Se añadió KOtBu (40 mg) y después de 30 min, se añadió una cantidad adicional de KOtBu (40 mg). Después de 10 min, se añadieron KOtBu (40 mg) seguido por bromhidrato de bromuro de 4-piridilmetilo (96 mg). Se agitó la mezcla de reacción durante 5 min, se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O y Na₂CO₃ acuoso. Se secó la solución orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (7:3) como eluyente para producir el producto como una goma de color amarillo. Rendimiento: 46 mg.
- 20

MS: APCI (+ve) 488 [M+H]

Ejemplo 123

N-{2-[[2-Cianofenil]metil]tio}-6-metoxipirimidin-4-il}azetidín-1-sulfonamida



- 25 Se preparó el compuesto del título a partir de N-[2-[[2-cianofenil]metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-N-[(4-metoxifenil)metil]-azetidín-1-sulfonamida (60 mg) (el producto de la etapa i) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 121. Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en placa preparativa usando EtOAc / iso-hexano (3:7) como eluyente para producir el producto del título como una goma de color amarillo. Rendimiento: 31 mg.

- 30 MS: APCI (+ve) 392 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.12 (quinteto, 2H), 3.90 (m, 7H), 4.59 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.84 (m, 2H), 11.13 (bs, 1H).

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

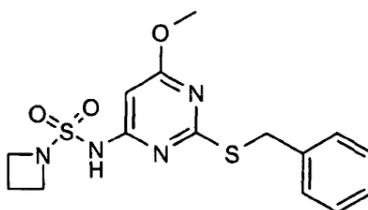
i) N-{2-[(2-Cianofenil)metil]tio}-6-metoxipirimidin-4-il]-N-[(4-metoxifenil)metil]azetidín-1-sulfonamida

5 Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de el producto del Ejemplo 121 etapa ii) (0,20 g) y bromuro de (2-cianofenil)metilo (78 mg) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 122 etapa i). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (3,5:6,5) como eluyente para producir el producto como una goma. Rendimiento: 60 mg

MS: APCI (+ve) 512 [M+H]

Ejemplo 124

N-{6-Metoxi-2-[(fenilmetil)tio]pirimidin-4-il}azetidín-1-sulfonamida



10 Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(4-metoxifenil)metil]-N-[2-[(fenilmetil) tio]-6-metoxipirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida (el producto de la etapa i) (46 mg) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 121. Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en placa preparativa usando EtOAc / iso-hexano (3:7) como eluyente para producir el producto del título como una goma. Rendimiento: 18 mg.

MS: APCI (+ve) 367 [M+H]

15 RMN ¹H: δ (DMSO) 2.04 (quinteto, 2H), 3.74 (t, 4H), 3.81 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 6.02 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.48 (d, 2H).

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

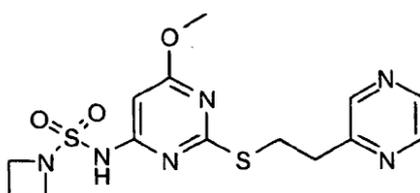
i) N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[(fenilmetil)tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida

20 Se añadió KOtBu (46 mg) a una mezcla del producto del Ejemplo 121 etapa ii) (0,20 g) y fenilmetiltio (50 mg) en DMF (3 ml), se agitó bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 2,5 h, se añadió NaH al 60% (12 mg). Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h adicionales, se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. Se secó la solución orgánica separada (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente para producir el producto como una goma. Rendimiento: 45 mg.

25 MS: APCI (+ve) 487 [M+H]

Ejemplo 125

N-{6-Metoxi-2-[[2-(pirazin-2-il)etil]tio]pirimidin-4-il}azetidín-1-sulfonamida



30 Se preparó el compuesto del título a partir de N-[(4-metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[2-[(pirazin-2-il)etil]tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida (el producto de la etapa i) (44 mg) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 121. Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (7:3) como eluyente para producir el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 15 mg.

MS: APCI (+ve) 383 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.12 (quinteto, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 3.72 (t, 4H), 3.80 (s, 3H), 5.98 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

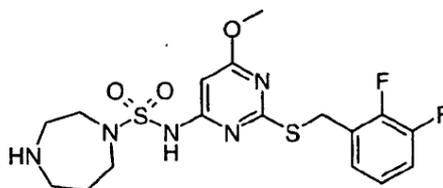
5 i) N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[(pirazin-2-iletil)tio]pirimidin-4-il]azetidina-1-sulfonamida

Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de el producto del Ejemplo 121 etapa ii) (0,20 g) y 2-(pirazin-2-iletanotiol) (57 mg) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 124 etapa i). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente para producir el producto como una goma Rendimiento: 44 mg.

10 MS: APCI (+ve) 503 [M+H]

Ejemplo 126

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)-1,4-diazepan-1-sulfonamida



15 Se agitó una solución de tert-Butil 4-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)amino]sulfonil]-1,4-diazepan-1-carboxilato (el producto de la etapa i, 0,22 g) en proporción 1:1 de TFA:metanol (6 ml) a temperatura ambiente durante 3 h luego se evaporaron los volátiles y se añadió amoníaco 7 M en metanol (5 ml) al residuo. Se agitó la solución durante 30 min luego se evaporaron los volátiles y se lavó el sólido resultante con metanol, DCM, sulfóxido de dimetil y H₂O para producir el compuesto del título como un polvo de color blanco. Rendimiento: 51 mg

MS: APCI (+ve) 446 [M+H⁺]

20 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.90 - 1.98 (2H, m), 3.17 (4H, t, J = 6.0 Hz), 3.36 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.49 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.77 (3H, s), 4.41 (2H, s), 5.78 (1H, s), 7.11 - 7.19 (1H, m), 7.28 - 7.37 (1H, m), 7.42 - 7.46 (1H, m).

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

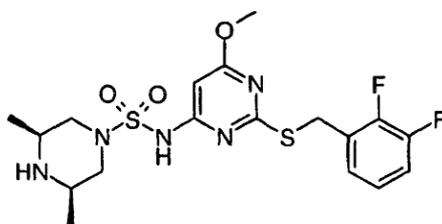
i) tert-Butil 4-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)amino]sulfonil]-1,4-diazepan-1-carboxilato

25 Se calentó a reflujo una mezcla de tert-Butil 4-(aminosulfonil)-1,4-diazepan-1-carboxilato (el producto del ejemplo 75, 0,277 g), tris (dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (45 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (24 mg), carbonato de cesio (0,242 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i, 0,15 g) en dioxano anhidro (6 ml) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 15 min. Se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando una mezcla 1:19 a 3:7 de EtOAc e iso-hexano como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,223 g

30 MS: APCI (+ve) 546 [M+H⁺]

Ejemplo 127

35 (3R,5S)-N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-3,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida



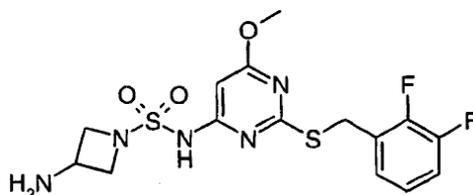
5 Se calentó a reflujo una mezcla de (3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida (el producto del ejemplo 72, 0,26 g), tris(dibencilidenaetona)-dipaladio (0) (61 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (32 mg), carbonato de cesio (0,32 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorobencil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35
10 etapa i, 0,20 g) en dioxano anhidro (8 ml) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 15 min. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y EtOAc (5 ml), seguido por H₂O. Se separaron las capas y se extrajo la capa orgánica con H₂O (x3). Se descartó la capa orgánica y se extrajeron exhaustivamente los extractos acuosos combinados con EtOAc adicional. Se combinaron estos extractos, se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se lavó el sólido resultante con H₂O para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,111 g

MS: APCI (+ve) 460 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (300 MHz, DMSO) 1.15 (d, 6H), 2.44 - 2.51 (m, 2H), 3.08 - 3.23 (m, 2H), 3.57 (dd, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 1H).

Ejemplo 128

15 3-Amino-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}azetidín-1-sulfonamida



20 Se agitó una solución de tert-butil {1-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)amino]sulfonil}azetidín-3-il}carbamatato (el producto de la etapa ii, 0,48 g) y TFA (2 ml) en metanol (6 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 h luego se evaporaron los volátiles y se añadió amoníaco 7 M en metanol (6 ml) al residuo. Se agitó la solución durante 2 h luego se evaporaron los volátiles y se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando una mezcla al 2 - 8% de metanol en DCM y luego se purificó adicionalmente por medio de HPLC en fase inversa (gradiente del 5 - 95% de acetonitrilo en acetato de amonio acuoso al 0,1%) para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 73 mg

MS: APCI (+ve) 418 [M+H⁺]

25 RMN ¹H: δ (300 MHz, DMSO) 3.64 (dd, 2H), 3.75 - 3.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.93 (s, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H).

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) tert-Butil [1-(aminosulfonil)azetidín-3-il]carbamatato

30 Se calentó a reflujo una solución de clorhidrato de tert-butil azetidín-3-il-carbamatato (preparado de acuerdo con J. Antibiot. 1986, 39, 1243 - 1256, 0,755 g), Proton-Sponge® (0,85 g) y sulfamida (0,42 g) en dioxano (23 ml) durante 48 h. Se hizo partición del residuo entre H₂O y EtOAc, y la capa acuosa, luego se extrajo con EtOAc adicional (x4). Se lavaron los extractos orgánicos combinados rápidamente con ácido clorhídrico acuoso 2 M (x3), luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado, H₂O y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un polvo de color marrón pálido. Rendimiento: 0,44
35 g.

RMN ¹H: δ (300 MHz, DMSO) 1.38 (s, 9H), 3.55 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.09 - 4.18 (m, 1H), 6.87 (s, 2H), 7.53 (d, 1H).

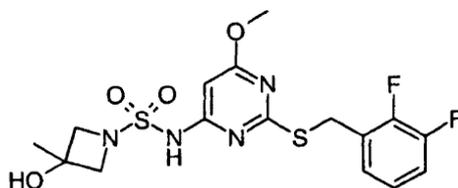
ii) tert-Butil {1-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)amino]sulfonil}azetidín-3-il}carbarnato

Se calentó a reflujo una mezcla de tert-butil [1-(aminosulfonil)azetidín-3-il]carbarnato (0,50 g), tris (dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (0,12 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (63 mg), carbonato de cesio (0,65 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i, 0,400 g) en dioxano anhidro (17 ml) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 15 min. Se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando una mezcla 1:19 a 3:7 de EtOAc e iso-hexano como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,48 g

MS: APCI (+ve) 518 [M+H⁺]

Ejemplo 129

N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-3-hidroxi-3-metilazetidín-1-sulfonamida



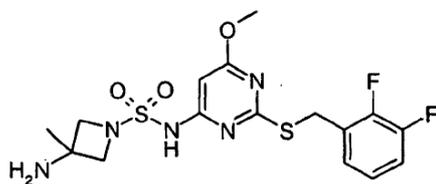
Se trató una mezcla de 3-hidroxi-3-metilazetidín-1-sulfonamida (0,25 g) (preparada de acuerdo con la patente WO 2004/011443), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (13 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (10 mg), carbonato de cesio (0,68 g) con a solución de 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i) (0,4 g) en dioxano (10 mL) y luego se calentó a reflujo todo esto durante 30 min. Se añadió H₂O (10 mL) seguido por una solución de ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/DCM (1:4) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,5 g.

MS: APCI (+ve) 433 [M+H⁺], APCI (-ve) 431 [M-H]

RMN ¹H δ (DMSO): 1.28 (s, 3H), 3.70 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.30 (s, 2H), 5.70 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 11.20 (bs, 1H)

Ejemplo 130

3-Amino-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-3-metilazetidín-1-sulfonamida



Se trató una solución de N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-3-hidroxi-3-metilazetidín-1-sulfonamida (el producto del ejemplo 129, 0,2 g) en THF (5 ml) con diisopropiltilamina (0,45 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,11 ml) bajo atmósfera de nitrógeno.

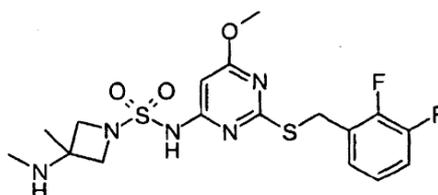
Se agitó todo a temperatura ambiente durante 4 h. Se evaporaron luego los solventes al vacío hasta sequedad y se trató el residuo con amoníaco 7 N en metanol (9 ml) y luego se calentó en un recipiente sellado a 75°C durante 48 h. Se evaporaron luego los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en DCM para producir el producto del subtítulo como una goma incolora. Esta se trituró con mezclas de Et₂O e iso-hexano y se filtró para producir el producto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 50 mg.

MS: APCI (+ve) 432 [M+H⁺], APCI (-ve) 430 [M-H]

RMN ¹H δ (CDCl₃): 1.45 (s, 3H), 2.90 (bs, 2H), 3.80 (q, 4H), 3.94 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 6.30 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.20 (m, 2H)

Ejemplo 131

- 5 N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-3-metil-3-(metilamino)azetidín-1-sulfonamida



Se trató una solución de N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-3-hidroxi-3-metilazetidín-1-sulfonamida (el producto del ejemplo 129, 0,16 g) en THF (8 ml) con diisopropiletilamina (0,5 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,113 ml) bajo atmósfera de nitrógeno.

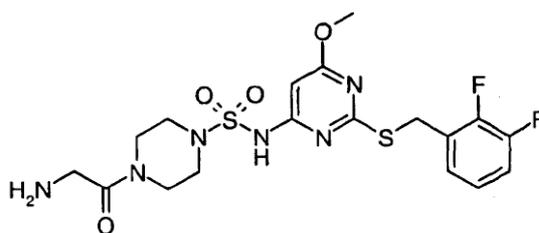
- 10 Se agitó todo a temperatura ambiente durante 16 h. Se trató luego la mezcla con metilamina al 33% en etanol (10 mL) y luego se calentó en un recipiente sellado a 70°C durante 24 h. Se evaporaron luego los volátiles al vacío y se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en DCM para producir el producto del subtítulo como una goma incolora. Esta se trituró con etanol y se filtró para producir el producto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 57 mg.

- 15 MS: APCI (+ve) 446 [M+H⁺], APCI (-ve) 444 [M-H]

RMN ¹H δ (DMSO): 1.33 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.60 (d, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.40 (m, 1H)

Ejemplo 132

Sal clorhidrato de N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-glicilpiperazin-1-sulfonamida



- 20 Se agitó una solución de tert-butil (2-{4-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il]amino)sulfonil]piperazin-1-il}-2-oxoetil)carbamato (el producto de la etapa ii, 0,19 g) en 10% de TFA/DCM (5 mL) a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó la solución, y luego se redisolvió en HCl 4 N en dioxano (2 mL) y MeOH (8 mL). La evaporación produjo un residuo sin procesar que se trituró en Et₂O, se filtró y se secó en un horno al vacío a 40°C
- 25 durante la noche para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 140 mg.

MS: APCI (-ve) 487 [M-H]

RMN ¹H (DMSO) δ 3.20 - 3.27 (4H, m), 3.41 - 3.46 (2H, m), 3.53 - 3.58 (2H, m), 3.86 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.48 (2H, s), 6.09 (1H, s), 7.13 - 7.21 (1H, m), 7.37 - 7.44 (2H, m), 8.06 (2H, br s), 11.26 (1H, br s)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente manera:

- 30 i) Sal clorhidrato de N-[2-[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida

Se agitó una solución de sal trifluoroacetato de N-[2-[(2,3-Difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida (el producto del ejemplo 36, 0,6 g) en HCl 4 N / dioxano (2 mL) y Et₂O (20 mL) a temperatura ambiente

durante 20 min. Se filtró la suspensión resultante y se secó el residuo en un horno al vacío a 40°C durante 2 h para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,55 g.

MS: APCI (+ve) 432 [M+H⁺]

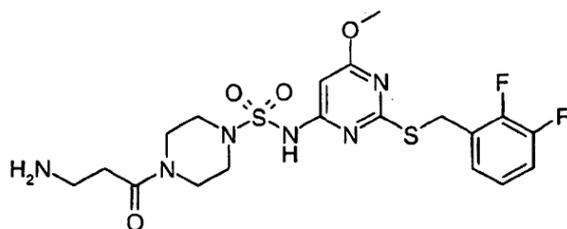
ii) tert-Butil (2-{4-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)amino]sulfonil]piperazin-1-il)-2-oxoetil)carbamato

- 5 A una solución de N-(tert-butoxicarbonil)glicina (0,11 g) en DMF (10 mL) se le añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,14 g) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (94 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió gota a gota una solución de sal clorhidrato de N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida, (el producto de la etapa i, 0,27 g) y N-metilmorfolina (78 µL) en DMF (5 mL) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró la mezcla, se enjuagó con DCM y se evaporó el filtrado. Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (3:2) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento: 0,24 g

MS: APCI (-ve) 587 [M-H]

Ejemplo 133

Sal clorhidrato de 4-β-Alanil-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida



15

Se preparó el compuesto del título a partir de tert-butil (3-{4-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)amino]sulfonil]piperazin-1-il)-3-oxopropil)carbamato (el producto de la etapa i, 0,22 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en ejemplo 132 para producir un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,15 g.

MS: APCI (+ve) 503 [M+H⁺]

- 20 RMN ¹H (DMSO) δ 2.66 (2H, t), 2.98 (2H, q), 3.19 - 3.26 (4H, m), 3.45 - 3.49 (2H, m), 3.51 - 3.54 (2H, m), 3.88 (3H, s), 4.48 (2H, s), 6.08 (1H, s), 7.14 - 7.20 (1H, m), 7.31 - 7.39 (1H, m), 7.40 - 7.44 (1H, m), 7.72 (2H, br s), 11.24 (1H, br s)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

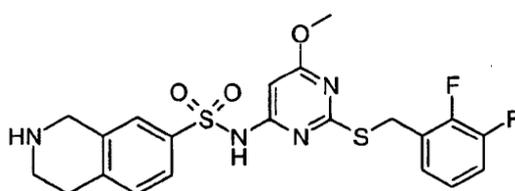
i) tert-Butil (3-{4-[(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)amino]sulfonil]piperazin-1-il)-3-oxopropil)carbamato

- 25 Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de N-(tert-butoxicarbonil)β-alanina (0,12 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en ejemplo 132, etapa ii). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (3:2) como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como una espuma. Rendimiento: 0,22 g

MS: APCI (-ve) 601 [M-H]

30 Ejemplo 134

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida



Se añadió N-(2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)-2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida (0,805 g) a una solución de NH₃ 7 N en MeOH (20 mL), en recipiente sellado y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se redujo la reacción al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 70 mg

5 MS: APCI (+ve) 479 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 3.01 - 3.08 (m, 2H), 3.35 - 3.42 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.33 - 4.40 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 7.09 - 7.20 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.44 - 7.50 (m, 1H), 7.78 - 7.87 (m, 2H), 9.00 - 9.09 (m, 2H)

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

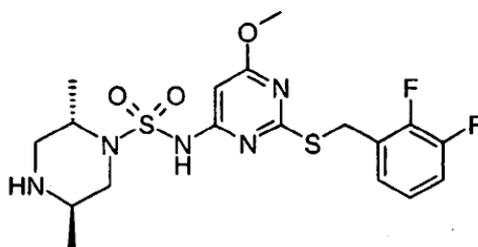
i) N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il) 2-(trifluoroacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida

- 10 Se calentó a reflujo una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-sulfonamida (el producto del ejemplo 78 etapa ii, 0,61 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,43 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i, 0,4 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 3 h. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre DCM (150 ml) y H₂O (150 ml). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y redujo bajo atmosfera de nitrógeno para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,81 g

MS: APCI (+ve) 575 [M+H⁺]

Ejemplo 135

- 20 N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)-(2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida



- 25 A una solución de (2R,5S)-2,5-dimetilpiperazina (2 g) en dioxano (100 mL) se le añadió sulfamida (2,5 g) y se calentó luego a reflujo la mezcla de reacción en dioxano (100 mL) durante 72 h. Se hizo partición de la mezcla de reacción entre EtOAc (150 mL) y H₂O (150 mL) y se extrajo nuevamente la fase acuosa con EtOAc (2 x 150 mL). Se recolectaron los compuestos orgánicos, se secó y se redujo al vacío para producir (2S,5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida como un sólido de color blanco (1,2 g). Se calentó a reflujo una mezcla de (2S, 5R)-2,5-dimetilpiperazin-1-sulfonamida (0,38 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,43 g) y 4-cloro-2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i), (0,4 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 4 h. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre DCM (150 mL) y H₂O (150 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir un sólido de color amarillo. Se purificó luego este residuo por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 9 mg

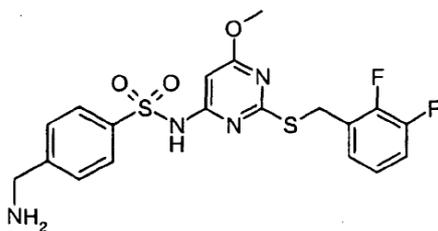
35 MS: APCI (+ve) 460 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.05 (d, 3H), 1.23 (d, 3H), 2.58 - 2.67 (m, 1H), 2.72 - 2.80 (m, 1H), 3.01 - 3.54 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 5.83 (s, 1H), 7.07 - 7.21 (m, 1H), 7.24 - 7.47 (m, 2H)

Ejemplo 136

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il)-4-(aminometil)benceno-sulfonamida

40



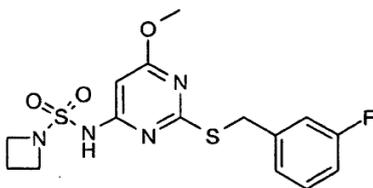
5 Se calentó una mezcla de 4-(aminometil)benceno-sulfonamida (0,37 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (1.0 g) y, 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i), (0,25 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 3 h. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre DCM (150 mL) y H₂O (150 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir un sólido de color amarillo. Se purificó luego este sólido mediante HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 19 mg

10 MS: APCI (+ve) 453 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 3.83 (s, 3H), 4.09 - 4.14 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 7.09 - 7.22 (m, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.16 - 8.24 (m, 2H)

Ejemplo 137

N-{2-[[[(3-Fluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida



15

Se preparó el compuesto del título a partir de N-{2-[[[(3-fluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidin-4-il]-N-[(4-metoxifenil)metil]azetidín-1-sulfonamida (el producto de la etapa iv) (42 mg) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 121. Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en placa preparativa usando EtOAc / iso-hexano (4:6) como eluyente para producir el producto del título como una goma. Rendimiento: 22 mg.

20 MS: APCI (+ve) 385 [M+H]

RMN ¹H: δ (DMSO) 2.10 (quinteto, 2H), 3.87 (m, 7H), 4.41 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 11.11 (bs, 1H).

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[[[(2,3,4-trifluorofenil)metil]tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida

25 Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de N-[6-Metoxi-2-[[[(2,3,4-trifluorofenil)metil]tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida (el producto del Ejemplo 146, (5.1 g) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 121 etapa i). Se purificó el producto sin purificar por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (2:8) como eluyente para producir el producto como un aceite. Rendimiento: 4,2 g.

MS: APCI (+ve) 541 [M+H]

30 ii) N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[[[(2,3,4-trifluorofenil)metil] sulfonil]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida

35 Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[[[(2,3,4-trifluorofenil)metil]tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida (el producto del subtítulo de la etapa i), (4.2 g) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 121 etapa ii). Se purificó el producto sin purificar por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (1:1) como eluyente para producir el producto como una espuma de color blanco. Rendimiento: 3,3 g.

MS: APCI (+ve) 573 [M+H]

iii) N-[6-Metoxi-2-tiopirimidin-4-il]-N-[(4-metoxifenil)metil]azetidín-1-sulfonamida

5 Se añadió NaSH (40 mg) a una solución de N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[[[(2,3,4-rifluorofenil)metil]sulfonil]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida (el producto del subtítulo de la etapa ii), (0, 10 g) y se agitó en agua (1 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 95°C durante 45 min. Se añadieron NaSH (40 mg) seguido por DMF (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h adicionales a 95°C, se enfrió, se aciduló con HCl diluido y se extrajo con EtOAc. Se lavó la solución orgánica separada con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida para producir el producto del subtítulo como un aceite claro. Rendimiento: 90 mg

MS: APCI (+ve) 397 [M+H]

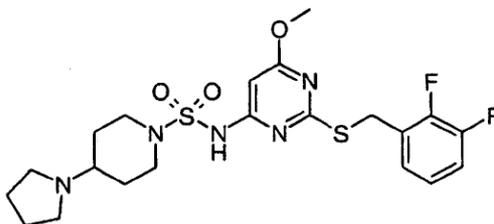
10 iv) N-[2-[[[(3-Fluorofenil)metil]tio]-6-metoxi pirimidin-4-il]-N-[(4-metoxi-fenil) metil]-azetidín-1-sulfonamida

15 Se añadió NaH al 60% (8 mg) a una solución de N-[6-Metoxi-2-tiopirimidin-4-il]-N-[(4-metoxifenil)metil]azetidín-1-sulfonamida (el producto del subtítulo de la etapa iii), (90 mg) en DMF anhidro (1 ml). Después de agitar bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 min se añadió bromuro de (3-fluorofenil)metilo (42 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h adicionales y luego se diluyó con EtOAc. Se lavó la solución orgánica separada con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (3:7) como eluyente para producir el producto como una goma. Rendimiento: 47 mg

MS: APCI (+ve) 505 [M+H]

Ejemplo 138

20 N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-y}-4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-sulfonamida



25 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento expuesto en el ejemplo 129 usando 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i) (0,3 g), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (20 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (15 mg), carbonato de cesio (0,70 g) y 4-pirrolidin-1-ilpiperidin-1-sulfonamida (el producto de la etapa i), (0,4 g). Se purificó el material resultante sin purificar usando cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 5% en DCM y se trituró con Et₂O para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 0,27 g

MS: APCI (+ve) 500 [M+H⁺], APCI (-ve) 498 [M-H⁻]

30 RMN ¹H δ (DMSO) δ 1.60 (m, 2H), 1.90 (bs, 4H), 2.10 (d, 2H), 3.10 (m, 5H), 3.70 (d, 4H), 3.90 (3, 3H), 4.50 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.40 (m, 2H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

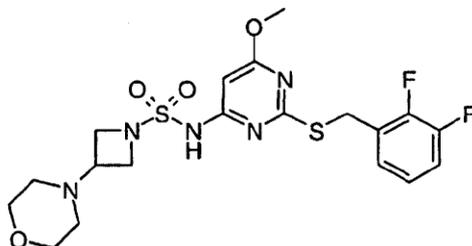
i) 4-Pirrolidin-1-ilpiperidin-1-sulfonamida

35 Se calentó una mezcla de 4-pirrolidin-1-ilpiperidina (0,67 g) y sulfamida (0,46 g) a 115 °C en 1,4-dioxano seco (30 ml) durante 16 h. Se evaporaron los solventes al vacío y se hizo partición del residuo entre EtOAc (que contenía un poco de metanol) y H₂O. Se recolectó la fase orgánica y se extrajo adicionalmente la capa acuosa con EtOAc (x2). Se recolectaron las fases orgánicas combinadas, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el solvente. Se trituró el residuo con Et₂O y se filtró para producir el producto del subtítulo como un sólido de color beige. Rendimiento: 0,43 g

RMN ¹H δ(DMSO) δ 1.50 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 3.40 (m, 4H), 6.70 (s, 2H)

Ejemplo 139

N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-3-morfolin-4-ilazetidín-1-sulfonamida



- 5 Se trató una solución de N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-3-hidroxiazetidín-1-sulfonamida (el producto del ejemplo 109) (0,28 g) en DCM (10 mL) con trietilamina (0,8 ml) y cloruro de metanosulfonilo (0,9 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de calentar la mezcla a 50°C durante 16 h se hizo partición de la mezcla de reacción entre DCM y NaHCO₃ acuoso. Se secaron los extractos orgánicos (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. A una solución del residuo resultante en MeOH (10 mL) y morfolina (8 ml) se le añadió
- 10 K₂CO₃ (0,19 g) y se calentó a 80°C durante 16 h. Luego se hizo partición de la mezcla entre EtOAc y H₂O. Se lavaron los extractos orgánicos con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa (Symmetry como la fase estacionaria y NH₄OAc / acetonitrilo como la fase móvil) luego se trituró con Et₂O para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 15 mg

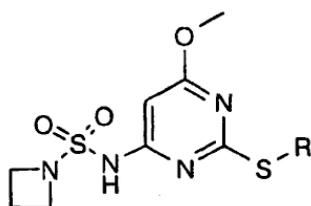
MS: APGI(+ve) 488 [M+H⁺]

- 15 RMN ¹H δ(DMSO) 2.23 (s, 4H), 3.00 - 3.08 (m, 1H), 3.51 (t, 4H), 3.76 - 3.81 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.12 - 7.19 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 7.44 (t, 1H)

Ejemplos 140 - 145

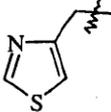
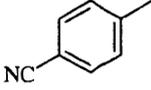
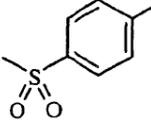
Se sintetizaron los Ejemplos 140 - 145 usando el siguiente procedimiento:

- 20 Se prepararon los compuesto del título, tabulados a continuación, a partir de las N-[(4-metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamidas apropiadas 2-tio sustituidas (los productos de la etapa i) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 121. Se purificaron los materiales sin purificar por medio de purificación dirigida a la masa.



Ejemplo número	Ejemplo	R	M / Z [M + H]
140	N-[2-[(2-Fluorofenil)metil]tio]-6-metoxi pirimidin-4-il] azetidín-1-sulfonamida		383
141	N-[6-Metoxi-2-[(pyridin-3-il)metil]tio] pirimidin-4-il] azetidín-1-sulfonamida		366
142	N-[6-Metoxi-2-[(pyridin-2-il)metil]tio] pirimidin-4-il] azetidín-1-sulfonamida		366

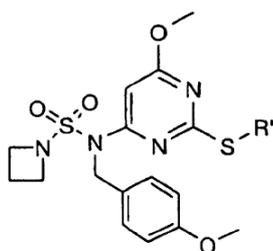
(continuación)

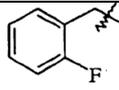
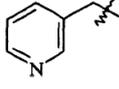
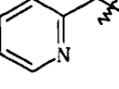
Ejemplo número	Ejemplo	R	M / Z [M + H]
143	N-[6-Metoxi-2-[[tiazol-4-il]metil]tio] pirimidin-4-il] azetidín-1-sulfonamida		372
144	N-[2-[[4-Cyanofenil]metil]tio]-6-metoxi pirimidin-4-il] azetidín-1-sulfonamida		390
145	N-[2-[[4-Methanesulfonilfenil]metil]-tio]-6-metoxi pirimidin-4-il]azetidín-1- sulfonamida		443

Se prepararon los compuestos intermedios para los compuestos 140 - 145 de la siguiente forma:

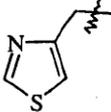
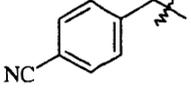
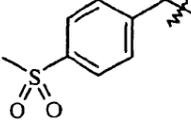
i) N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamidas tio sustituidas

- 5 Se añadió tiolato de sodio (30 mg) a una solución de N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[[2,3,4-trifluorofenil]metil]sulfonil]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida (el producto del Ejemplo 137 etapa ii) (0,15 g), se agitó en DMSO anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 30 min, se añadió el bromuro o cloruro apropiado (ver R' en la tabla a continuación) (0,81 mM). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min adicionales, se diluyó con agua y se extrajo el producto con EtOAc. Se lavó la solución orgánica separada con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida. Se purificaron los productos sin purificar por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando mezclas de EtOAc / iso-hexano como eluyente para producir los productos, Ejemplos 140 i) - 145 i), tabulados a continuación.
- 10



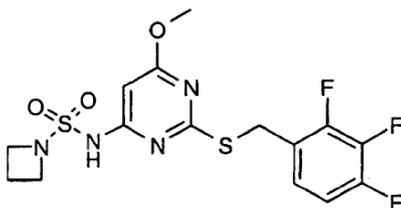
Ejemplo número	Ejemplo	R'	M / Z [M + H]
140(i)	N-[2-[[2-Fluorofenil]metil]tio]-6-metoxi pirimidin-4-il]-N-[[4-metoxifenil]metil]-azetidín-1-sulfonamida		505
141(i)	N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[[pyridin-3-il]metil]tio]pirimidin-4-il]-azetidín-1-sulfonamida		488
142(i)	N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-metoxi-2-[[pyridin-2-il]metil]tio]pirimidin-4-il]-azetidín-1-sulfonamida		488

(continuación)

Ejemplo número	Ejemplo	R'	M / Z [M + H]
143(i)	N-[(4-Metoxifenil)metil]-N-[6-etoxi-2-[(tiazol-4-il)metil]tio]pirimidin-4-il]-azetidín-1-sulfonamida		494
144(i)	N-[2-[(4-Cyanofenil)metil]tio]-6-metoxi pirimidin-4-il]-N-[(4-metoxi-fenil) metil]-azetidín-1-sulfonamida		512
145(i)	N-[2-[(4-Methanesulfonilfenil)metil]-tio]-6-metoxi pirimidin-4-il] N-[(4-metoxi fenil) metil]-azetidín-1-sulfonamida		565

Ejemplo 146

N-[6-Metoxi-2-[[2,3,4-trifluorofenil)metil]tio]pirimidin-4-il]azetidín-1-sulfonamida



5

Se preparó el compuesto del título a partir de 4-cloro-6-metoxi-2-[[2,3,4-trifluorofenil)metil]tio]pirimidina (el producto del subtítulo de la etapa iii) (7,2 g) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 etapa iv). Se purificó el material sin purificar por medio de recristalización a partir de iso-hexano / EtOAc para producir el producto como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 5,1 g.

10 MS: APCI (+ve) 421 [M+H]

RMN ¹H (DMSO) δ 2.13 (quinteto, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (t, 4H), 4.46 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 11.13 (s, 1H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

15 i) 2-[[2,3,4-Trifluorofenil)metil]tio]pirimidin-4,6-diol

Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de 2-tiopirimidin-4,6-diol (80,0 g) y bromuro de (2,3,4-trifluorofenil)metilo (125 g) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 etapa i). Rendimiento: 150 g.

RMN ¹H (DMSO) 4.41 (s, 2H), 5.22 (bs, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.49 (m, 1H).

ii) 4,6-Dicloro-2-[[2,3,4-trifluorofenil)metil]tio]pirimidina

20 Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de el producto del subtítulo de la etapa i) (150 g) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 1 etapa ii). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía instantánea en columna sobre gel de sílice usando EtOAc / iso-hexano (3:7) como eluyente para producir el producto como un sólido de color blanco. Rendimiento: 70 g.

RMN ¹H: δ (CDCl₃) 4.37 (s, 2H), 6.91 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.26 (m, 1H).

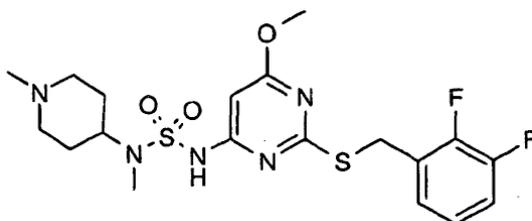
iii) 4-Cloro-6-metoxi-2-[[[(2,3,4-trifluorofenil)metil]tio]pirimidina

Se preparó el compuesto del subtítulo a partir de el producto del subtítulo de la etapa ii) (25,0 g) por medio del procedimiento expuesto en el Ejemplo 35 etapa i). Se purificó el material sin purificar por medio de recristalización a partir de iso-hexano para producir el producto como cristales de color blanco. Rendimiento: 16,4 g.

5 MS: APCI (+ve) 321/323 [M+H]

Ejemplo 147

N'-2-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)sulfamida



10 Se preparó el compuesto del título a partir de N-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)sulfamida (el producto de la etapa i) (0,26 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del Ejemplo 35, etapa i) (0,25 g) de acuerdo con el procedimiento expuesto en el Ejemplo 1, etapa iv). Se purificó el material sin purificar por medio de cromatografía en columna usando EtOAc / MeOH (9:1 a 8,5:1,5) como eluyente. Rendimiento: 0,17 g

MS: APCI (+ve) 474 [M+H]

15 RMN ¹H: δ (DMSO) 1.50 (bd, 2H), 1.66 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.84 (bd, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.14 (q, 1H), 7.33 (q, 1H), 7.41 (t, 1H).

El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

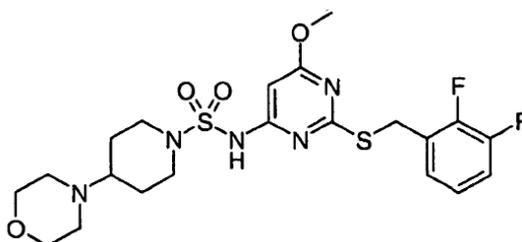
i) N-Metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)sulfamida

20 Se calentó una solución de 1-metil-4-(metilamino)piperidina (2,6 g) y sulfamida (4,0 g) en 1,4-dioxano (30 mL) a 110°C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción, se evaporó el solvente a presión reducida y se disolvió el residuo en agua. Se extrajo la solución acuosa con EtOAc que se lavó con un pequeño volumen de salmuera acuosa saturada, se secó (MgSO₄) y se evaporó el solvente a presión reducida para producir el producto del subtítulo como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento : 1,5 g

RMN ¹H (CDCl₃) 1.80 (m, 4H), 2.04 (dt, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.91 (bd, 2H), 3.74 (quinteto, 1H), 4.44 (bs, 2H).

Ejemplo 148

N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-morfolin-4-ilpiperidin-1-sulfonamida



30 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,48 g) a una solución de N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-oxopiperidin-1-sulfonamida (el producto de la etapa iii) (0,249 g), morfolina (0,2 mL) y ácido acético acuoso 2 M (0,5 mL) en DCM (12 mL). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h, luego se añadió hidróxido de sodio acuoso 2 M (10 mL) al residuo. Se agitó vigorosamente la mezcla, luego se aciduló hasta pH 8 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro

de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando una mezcla 3:7 a 1:0 de acetato de etilo e iso-hexano como eluyente, luego se precipitó lentamente a partir de metanol, se filtró y se lavó con metanol adicional para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 53 mg

5 MS: APCI (+ve) 516 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (300 MHz, DMSO) 1.26 - 1.41 (m, 2H), 1.76 - 1.83 (m, 2H), 2.28 (t, 1H), 2.41 - 2.44 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 3.52 - 3.58 (m, 4H), 3.68 (d, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.31 - 7.47 (m, 2H).

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente forma:

i) 1,4-Dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonamida

10 Se calentó a reflujo una solución de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano (2 mL) y sulfamida (1.65 g) en 1,4-dioxano (28 mL) durante 48 h, luego se evaporaron los volátiles para producir el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 3,4 g

RMN ¹H: δ (300 MHz, DMSO) 1.71 (dd, 4H), 3.08 (dd, 4H), 3.91 (s, 4H), 6.77 (s, 2H).

ii) N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonamida

15 Se calentó a reflujo una mezcla de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonamida (el producto de la etapa i), (0,29 g), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0) (61 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (32 mg), carbonato de cesio (0,32 g) y 4-cloro-2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i, 0,20 g) en dioxano anhidro (8 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 15 min. Se le añadió cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en columna sobre sílice usando una mezcla 1:19 a 2:3 de acetato de etilo e iso-hexano como eluyente para producir el compuesto del subtítulo como una espuma de color amarillo. Rendimiento: 0,27 g

MS: APCI (+ve) 489 [M+H⁺]

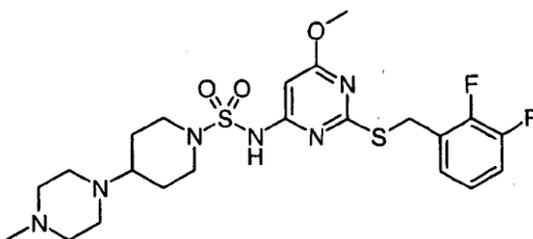
25 iii) N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-oxopiperidin-1-sulfonamida

30 Se calentó N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfonamida (el producto de la etapa ii) (0,85 g) a 50°C en una mezcla de ácido clorhídrico acuoso 2 M (17 mL) y THF (17 mL). Después de 24 h, se permitió que se enfriara la reacción a temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo, se separaron las capas y se lavó el material orgánico con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento: 0,83 g

MS: APCI (+ve) 445 [M+H⁺]

Ejemplo 149

N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-sulfonamida



35

Se añadió una solución de 1-metil-piperazina (0,13 mL) en DCM (2 mL) a una solución de ácido acético (0,03 mL) y N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-oxopiperidin-1-sulfonamida (el producto del ejemplo 148, etapa iii) (0,10 g) en DCM (2 mL). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (0,24 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, luego se

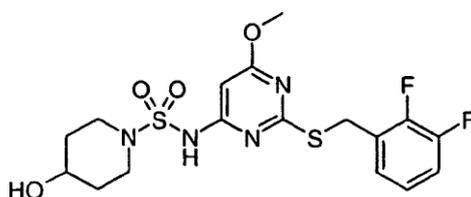
evaporó el DCM y se añadió hidróxido de sodio acuoso 3 M (6 mL) al residuo. Se agitó vigorosamente la mezcla, luego se aciduló hasta pH 8 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por medio de HPLC en fase inversa (gradiente de 25 - 95% de acetonitrilo en acetato de amonio acuoso al 0,1%) para producir el compuesto del título como un polvo de color blanco. Rendimiento: 22 mg

MS: APCI (+ve) 529 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (300 MHz, DMSO) 1.26 - 1.42 (m, 2H), 1.75 - 1.78 (m, 2H), 2.25 - 2.77 (m, 11H), 2.27 (s, 3H), 3.63 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H).

10 Ejemplo 150

N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-hidroxipiperidin-1-sulfonamida



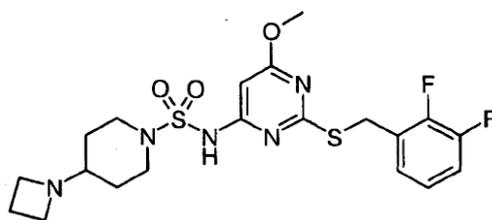
A partir del material sin purificar obtenido después del procedimiento para preparar N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-morfolin-4-ilpiperidin-1-sulfonamida (Ejemplo 148), se aisló también un segundo producto. Este fue purificado adicionalmente por medio de HPLC en fase inversa (gradiente de 25 - 95% de acetonitrilo en acetato de amonio acuoso al 0,1%) para producir el compuesto del título como un polvo de color blanco. Rendimiento: 33 mg

MS: APCI (+ve) 447 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (300 MHz, DMSO) 1.33 - 1.44 (m, 2H), 1.70 - 1.76 (m, 2H), 3.00 - 3.08 (m, 2H), 3.41 - 3.49 (m, 2H), 3.57 - 3.64 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.75 (d, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.14 - 7.21 (m, 1H), 7.32 - 7.47 (m, 2H), 11.07 (s, 1H).

Ejemplo 151

4-Azetidin-1-il-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}piperidin-1-sulfonamida



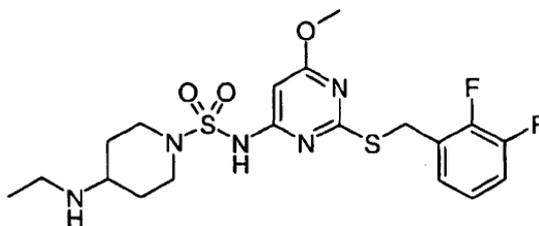
Se añadió clorhidrato de azetidina (0,11 g) a una solución de ácido acético (0,025 mL) y N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-oxopiperidin-1-sulfonamida (el producto del ejemplo 148, etapa iii) (0, 10 g) en DCM (4 mL). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 h, luego se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,24 g) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, luego se añadió al residuo hidróxido de sodio acuoso 3 M (6 mL). Se agitó vigorosamente la mezcla, luego se la aciduló hasta pH 8 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se concentraron los extractos orgánicos combinados, luego se añadió metanol (1 mL) y se filtró la suspensión resultante. Se lavó el sólido con agua, metanol y acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo de color blanco. Rendimiento: 47 mg

MS: APCI (+ve) 486 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (300 MHz, DMSO) 1.15 - 1.26 (m, 2H), 1.69 - 1.78 (m, 2H), 2.01 - 2.09 (m, 2H), 2.47 - 3.51 (m, 9H), 3.83 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 7.13 - 7.20 (m, 1H), 7.30 - 7.39 (m, 1H), 7.43 - 7.48 (m, 1H).

Ejemplo 152

N-{2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-(etilamino)piperidin-1-sulfonamida



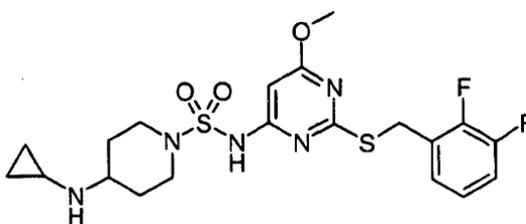
5 Se añadió etilamina (0,56 mL de solución 2 M en metanol) a una solución de ácido acético (0,025 mL) y N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-oxopiperidin-1-sulfonamida (el producto del ejemplo 148, etapa iii) (0,10 g) en DCM (4 mL). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (0,24 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, luego se añadió al residuo hidróxido de sodio acuoso 3 M (6 mL). Se agitó vigorosamente la mezcla, luego se aciduló hasta pH 8 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se concentraron los extractos orgánicos combinados, luego se añadió metanol (1 mL) y se filtró la suspensión resultante. Se lavó el sólido con agua, metanol y acetato de etilo para producir el compuesto del título como un polvo de color amarillo muy pálido. Rendimiento: 52 mg

MS: APCI (+ve) 474 [M+H⁺]

15 RMN ¹H: δ (300 MHz, DMSO) 1.17 (t, 3H), 1.41 - 1.52 (m, 2H), 1.96 - 2.01 (m, 2H), 2.57 - 2.61 (m, 2H), 2.94 (q, 2H), 3.00 - 3.08 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 7.11 - 7.18 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 1H).

Ejemplo 153

4-(Ciclopropilamino)-N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}piperidin-1-sulfonamida



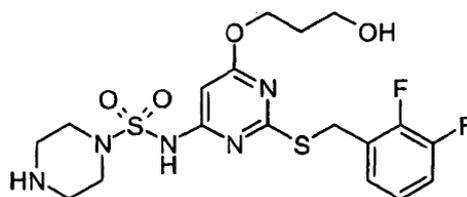
20 Se añadió una solución de ciclopropilamina (0,08 mL) en DCM (2 mL) a una solución de ácido acético (0,025 mL) y N-{2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il}-4-oxopiperidin-1-sulfonamida (el producto del ejemplo 148, etapa iii) (0,10 g) en DCM (2 mL). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,24 g) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, luego se añadió hidróxido de sodio acuoso 3 M (6 mL) al residuo. Se agitó vigorosamente la mezcla, luego se aciduló hasta pH 8 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Se purificó el material sin purificar por medio de HPLC en fase inversa (gradiente de 25 - 95% de acetonitrilo en acetato de amonio acuoso al 0,1%) para producir el compuesto del título como un polvo de color blanco. Rendimiento: 21 mg

30 MS: APCI (+ve) 486 [M+H⁺]

RMN ¹H: δ (300 MHz, DMSO) -0,02 - 0,17 (m, 4H), 0,90 - 1,04 (m, 2H), 1,53 - 1,58 (m, 2H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 2,40 - 2,48 (m, 3H), 3,21 (d, 2H), 3,48 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,77 - 6,84 (m, 1H), 6,95 - 7,03 (m, 1H), 7,07 - 7,12 (m, 1H).

Ejemplo 154

35 N-[2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-(3-hidroxiopropoxi)pirimidin-4-il]piperazin-1-sulfonamida



5 A una solución de tert-butil 4-((2-((2,3-difluorobencil)tio]-6-(3-hidroxiopropoxi)pirimidin-4-il]amino)sulfonyl)piperazin-1-carboxilato (el producto de la etapa ii), 0,83 g) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (5 ml) lentamente. Se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se redujo la reacción al vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 160 mg

MS: APCI (+ve) 476 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 2.52 (q, 2H), 3.19 (t, 4H), 3.44 (t, 4H), 3.52 (t, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.14 - 7.24 (m, 1H), 7.31 - 7.45 (m, 2H)

Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente manera:

10 (i) 3-((6-Cloro-2-((2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il]oxi)propan-1-ol

A una solución de 4,6-dicloro-2-((2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii), 3 g) y propano-1,3-diol (1,1 g) en THF (50 mL) se le añadió NaH (390 mg) lentamente y se agitó luego la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se hizo partición de la mezcla entre DCM (150 mL) y H₂O (100 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite de color amarillo. Rendimiento 2.9 g

MS: APCI (+ve) 347/349 [M+H⁺]

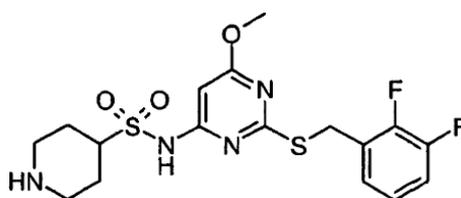
ii) tert-Butil 4-((2-((2,3-difluorobencil)tio]-6-(3-hidroxiopropoxi)pirimidin-4-il]amino)sulfonyl)piperazin-1-carboxilato

20 Se calentó a reflujo una mezcla de 1,1-dimetiletil éster del ácido 4-(aminosulfonyl)-1-piperazincarboxílico (el producto del ejemplo 15, etapa i), 0,4 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,43 g) y 3-((6-cloro-2-((2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il]oxi)propan-1-ol (el producto de la etapa i), 0,4 g) en 1,4-dioxano (40 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 3 h. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se separó el residuo entre DCM (150 mL) y H₂O (150 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color amarillo. Rendimiento: 0,83 g

MS: APCI (+ve) 576 [M+H⁺]

Ejemplo 155

N-(2-((2,3-Difluorobencil)tio]-6-metoxipirimidin-4-il]pipendin-4-sulfonamida



30 Se calentó a reflujo una mezcla de piperidin-4-sulfonamida (0,33 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,43 g) y, 4-cloro-2-((2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-metoxipirimidina (el producto del ejemplo 35 etapa i), 0,4 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 2 h. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre DCM (100 mL) y H₂O (100 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 100 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante de color amarillo mediante HPLC preparativa para

producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 13 mg

MS: APCI (+ve) 431 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.74 - 1.86 (m, 2H), 2.00 - 2.10 (m, 2H), 2.73 - 2.85 (m, 2H), 3.24 - 3.60 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 5.71 (s, 1H), 7.09 - 7.18 (m, 1H), 7.25 - 7.36 (m, 1H), 7.42 - 7.50 (m, 1H)

5 Los compuestos intermedios para este compuesto se prepararon de la siguiente manera:

i) Bencil 4-(aminosulfonil)piperidin-1-carboxilato

10 A una solución de NH₃ 0,88 M (50 mL) se le añadió bencil 4-(clorosulfonil)piperidin-1-carboxilato (4 g) y se agitó la reacción durante 72 h a temperatura ambiente. Se extrajo luego la reacción con DCM (3 x 150 mL). Se recuperaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un aceite claro. Rendimiento: 3,3 g

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.40 - 1.52 (m, 2H), 1.97 - 2.03 (m, 2H), 2.81 - 2.92 (m, 2H), 3.01 - 3.09 (m, 1H), 4.07 - 4.12 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 7.28 - 7.40 (m, 5H)

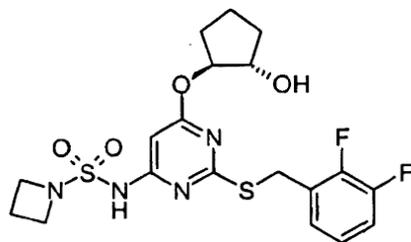
ii) Piperidin-4-sulfonamida

15 Se disolvió bencil 4-(aminosulfonil)piperidin-1-carboxilato (el producto de la etapa i), 3.3 g) en MeOH (20 mL). A esta solución se le añadió ácido acético (0,5 ml) y una cantidad catalítica de Pd/C. Se sometió la mezcla de reacción a una presión de 5 bar bajo una atmósfera de gas hidrógeno durante 18 h a temperatura ambiente. Se filtró la reacción a través de Celite y se redujo el filtrado al vacío para producir el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,7 g

20 RMN ¹H: (DMSO) δ 1.46 - 1.57 (m, 2H), 1.91 - 1.98 (m, 2H), 2.48 - 2.57 (m, 2H), 2.85 - 2.93 (m, 1H), 3.05 - 3.10 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 6.71 (s, 1H)

Ejemplo 156

N-(2-[(2,3-Difluorobencil)tio]-6-[(trans)-2-hidroxiciclopentil]oxi)pirimidin-4-il)azetidín-1-sulfonamida



25 Se calentó a reflujo una mezcla de azetidín-1-sulfonamida (0,27 g), tris(dibencilideno)acetona)dipaladio (0) (50 mg), 2-diciclohexilfosfina-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (XPHOS) (50 mg), carbonato de cesio (0,43 g) y (trans)-2-(6-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)ciclopentanol (el producto de la etapa i), 0,50 g) en dioxano (20 mL) en un microondas a 100 °C, 300 W, recipiente abierto con enfriamiento durante 1 h. Se redujo luego la mezcla de reacción al vacío y se hizo partición del residuo entre DCM (150 mL) y H₂O (150 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el residuo resultante por medio de HPLC preparativa para producir el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 74 mg

30 MS: APCI (+ve) 473 [M+H⁺]

RMN ¹H: (DMSO) δ 1.61 - 1.84 (m, 4H), 2.02 - 2.18 (m, 2H), 2.26 (q, 2H), 4.01 (t, 4H), 4.11 - 4.18 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.98 - 5.03 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.98 - 7.11 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 1H)

35 El compuesto intermedio para este compuesto se preparó de la siguiente forma:

(i) (trans)-2-(6-Cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidin-4-il)ciclopentanol

A una solución de 4,6-dicloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]pirimidina (el producto del ejemplo 1 etapa ii), 2.3 g) y (trans)-

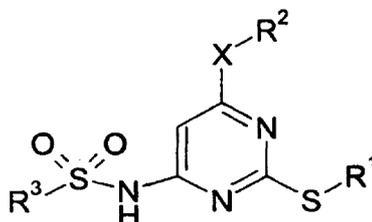
5 ciclopentano-1,2-diol (1 g) en THF (50 mL) se le añadió NaH (0,30 g) lentamente y luego se agitó la reacción durante 18 h a temperatura ambiente. Luego se hizo partición de la mezcla entre DCM (150 mL) y H₂O (100 mL). Se separaron los compuestos orgánicos y se extrajo nuevamente la capa acuosa con DCM (2 x 150 mL). Se combinaron los compuestos orgánicos, se secó (MgSO₄) y se redujo al vacío y se purificó el aceite claro resultante por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice EtOAc / iso-Hexano (2:8) para producir el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro claro. Rendimiento: 0,94 g

MS: APCI (+ve) 373/375 [M+H⁺]

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (1)



(1)

5 en donde R¹ es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono sustituido por fenilo que está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de flúor, cloro, bromo, metoxi, metilo y trifluorometilo;

X es -CH₂-, un enlace, oxígeno, azufre, sulfóxido, o sulfona;

10 R² es carbociclilo de 3 a 7 átomos de carbono, opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de: flúor, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;

o R² es un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 átomos seleccionados de O, S, -NR⁸ y por lo cual el anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, flúor, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹;

15 o R² es fenilo o un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se escogen a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y trifluorometilo;

20 o R² es un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o alquino de 2 a 6 átomos de carbono en donde el grupo está sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, amino, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, di(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)amino, N-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-N-(fenil)amino, N-alquil carbamoilo de 1 a 6 átomos de carbono, N,N-di(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)carbamoilo, N-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-N-(fenil)carbamoilo, carboxi, fenoxicarbonilo, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹ y -CONR⁵R⁶;

R³ es trifluorometilo o un grupo -NR⁵R⁶,

30 o R³ es fenilo, naftilo, un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se escogen a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado y uno o más átomos de carbono del anillo pueden formar un grupo carbonilo, y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, fenilo, heteroarilo, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷-, -COR²⁰-, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, trifluorometilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [opcionalmente sustituido adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, -OR²⁰, -COOR²⁰, -COR²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -CONR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸COR¹⁹, -SO₂R²⁰, -SO₂NR¹⁸R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹, fenilo o un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se escogen a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado; y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, -OR²⁰, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷-COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, heteroarilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido adicionalmente por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, -OR²⁰, -COOR²⁰, -COR²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -CONR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸COR¹⁹, -SO₂R²⁰, -SO₂NR¹⁸R¹⁹, NR¹⁸SO₂R¹⁹].

5 o R³ es un grupo seleccionado de carbociclilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono y alquino de 2 a 6 átomos de carbono por lo cual el grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, fenilo o un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se escogen a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado; y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷-COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o trifluorometilo;

10 R⁴ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y fenilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, fenilo, -OR¹¹ y -NR¹²R¹³;

15 R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y fenilo o un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se escogen a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado; en donde el grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, fenilo, -OR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -COOR¹⁴, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR¹⁵R¹⁶ y NR¹⁵SO₂R¹⁶;

o

20 R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un sistema anular heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de oxígeno, -SO_(n)- (donde n = 0, 1 o 2) y átomos de nitrógeno, en el cual el anillo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de fenilo o un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se escogen a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno, -OR¹⁴, -COR²⁰, -COOR¹⁴, -NR¹⁵R¹⁶, -CONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶ o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido adicionalmente por 1 o 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de grupos halo, -NR¹⁵R¹⁶ y -OR¹⁷ o ciano, nitro, -OR²⁰, -COOR²⁰, -COR²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -CONR¹⁸R¹⁹, -NR¹⁸COR¹⁹, -SO₂R²⁰, -SO₂NR¹⁸R¹⁹, y NR¹⁸SO₂R¹⁹);

30 R¹⁰ es hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados 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 1 a 6 átomos de carbono o fenilo.

35 R¹⁸, R¹⁹, y R²⁰ son hidrógeno o un grupo seleccionado de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se escogen a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno (en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado) o fenilo, en donde el grupo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, nitro, -CN, -OR⁴, -NR⁸R⁹, -CONR⁸R⁹, -COR⁷-COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁸R⁹, -NR⁸SO₂R⁹, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilo o un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se escogen a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *in vivo* de los mismos.

2. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o un éster hidrolizable del mismo *in vivo* de acuerdo con la reivindicación 1 en donde X se selecciona de entre -CH₂-, un enlace, oxígeno y azufre.

45 3. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster del mismo hidrolizable *in vivo* de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R² es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de entre alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo y flúor; o

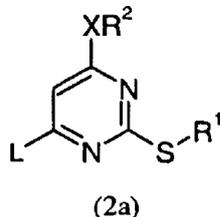
R² es un anillo de 5 - 6 miembros que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre O, S, -NR⁸ y por lo cual el anillo está opcionalmente sustituido por -OR⁴.

50 4. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster del mismo hidrolizable *in vivo* de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R³ es carbociclilo de 3 a 7 átomos de carbono, alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -NR⁵R⁶, fenilo, anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se escogen a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno en donde un heteroanillo puede estar

- parcial o completamente saturado y uno o más átomos de carbono del anillo pueden formar un grupo carbonilo, y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, heteroarilo, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COR⁷, -COR²⁰, -NR⁸COR⁹, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono [opcionalmente sustituido además por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de -OR²⁰, -COR²⁰, -NR¹⁸R¹⁹, -CONR¹⁸R¹⁹, fenilo o un anillo heteroarilo monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos en el anillo de los cuales 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo se escogen a partir de nitrógeno, azufre u oxígeno, en donde un heteroanillo puede estar parcial o completamente saturado; y en donde cada grupo fenilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de nitro, -OR²⁰, -NR⁵R⁶, -NR⁸COR⁹, heteroarilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono (opcionalmente sustituido además por 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de ciano, -OR²⁰).
5. Un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster del mismo hidrolizable *in vivo* de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de entre N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[[[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida.
- 15 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es N-[2-[[[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[[[(1R,2S)-2,3-dihidroxi-1-metilpropil]oxi]-4-pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 para uso como un medicamento.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 para uso como un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide, o psoriasis.
- 20 9. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades humanas o condiciones en las que la modulación de la actividad del receptor de quimioquinas es beneficioso.
- 25 10. El uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide, o psoriasis.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster del mismo hidrolizable *in vivo* de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como un medicamento.
- 30 13. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster del mismo hidrolizable *in vivo* de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide, o psoriasis.
- 35 14. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster del mismo hidrolizable *in vivo* de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como un medicamento para el tratamiento de cáncer.
15. El uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster del mismo hidrolizable *in vivo* de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades humanas o condiciones en las cuales la modulación de la actividad de un receptor de quimioquina es beneficiosa.
- 40 16. El uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide, o psoriasis.
- 45 17. El uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.
18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

19. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, que comprende las etapas de:

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



5 en donde R¹, R², R³ y X son como se define en la fórmula (1) y L es un grupo saliente tal como halógeno con sulfonamidas (R³SO₂NH₂) donde R³ es como se define en la fórmula (1);

y opcionalmente después de eso una o más de las etapas de (i), (ii), (iii), (iv), o (v) en cualquier orden:

i) remover cualquiera de los grupos de protección;

ii) convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto adicional de fórmula (1)

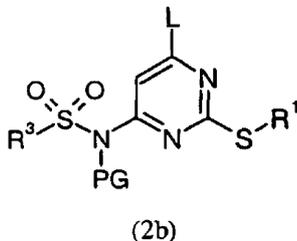
10 iii) formar una sal

iv) formar un profármaco

v) formar un éster hidrolizable *in vivo*.

o

(b) tratar un compuesto de fórmula (2b):



15

en donde R¹ y R³ son como se define en la fórmula (1), L es un grupo saliente tal como halógeno, PG es un grupo de protección conveniente o hidrógeno y donde X es oxígeno o azufre, con alcoholes HOR² o tioles HSR² respectivamente en donde R² es como se define en la fórmula (1) en presencia de una base adecuada y solvente, y opcionalmente después de eso una o más de las etapas de (i), (ii), (iii), (iv), o (v) en cualquier orden:

20 i) remover cualquiera de los grupos de protección;

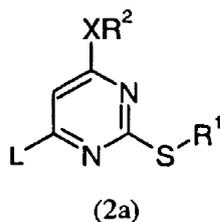
ii) convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto adicional de fórmula (1)

iii) formar una sal

iv) formar un profármaco

v) formar un éster hidrolizable *in vivo*.

25 20. Un compuesto de la fórmula (2a)



en donde R^1 , R^2 y X son como se define en la fórmula (1) de la reivindicación 1 y L es un grupo saliente, a condición de que cuando R^1 sea bencilo, X sea oxígeno, R^2 sea metilo entonces L no sea cloro o cuando R^1 sea bencilo, X sea un enlace, R^2 sea propilo entonces L no sea cloro.

- 5 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (1) como el reivindicado en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un éster hidrolizable *in vivo* del mismo, junto con otro agente farmacéutico.
- 10 22. Una composición farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 21 para el tratamiento de asma, rinitis alérgica, EPOC, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de intestino irritable, osteoartritis, osteoporosis, artritis reumatoide, o psoriasis.
23. Una composición farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 21 para el tratamiento de cáncer.
24. El compuesto 4-cloro-2-[(2,3-difluorobencil)tio]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]pirimidina.
25. El compuesto N-[2-[(2,3-difluorofenil)metil]tio]-6-[(1R)-1-[(4S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]etoxi]pirimidinil]-1-azetidinsulfonamida.