

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 929**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4406 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2013 PCT/US2013/022870**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.08.2013 WO13116075**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2013 E 13703234 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2809651**

54 Título: **Derivados de bencilsulfonamida útiles como inhibidores de MOGAT-2**

30 Prioridad:

31.01.2012 US 201261592717 P
06.11.2012 EP 12382432

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2016

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:

FERNANDEZ, MARIA CARMEN;
GONZALEZ-GARCIA, MARIA ROSARIO y
PFEIFER, LANCE ALLEN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 590 929 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

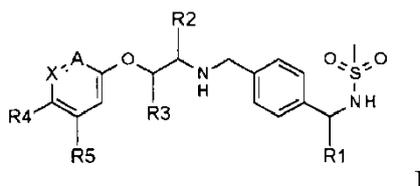
Derivados de bencilsulfonamida útiles como inhibidores de MOGAT-2

La ingestión de exceso de grasa con la dieta es una causa principal de obesidad inducida por la dieta y puede tener un profundo efecto perjudicial sobre la salud de una persona. Más de 90 % de la grasa de la dieta de los seres humanos es triacilglicerol (o triglicéridos), que es casi completamente absorbida por el intestino delgado. Se cree que la enzima acil CoA: monoacilglicerol aciltransferasa-2 (MOGAT-2) desempeña un papel importante en la absorción de grasa de la dieta en el intestino delgado. Se ha demostrado que ratones deficientes en MOGAT-2 cuando son alimentados con una dieta rica en grasas están protegidos contra el desarrollo de obesidad, intolerancia a la glucosa, la hipercolesterolemia e hígado graso. Adicionalmente, también se ha demostrado que ratones deficientes en MOGAT-2 presentan niveles menores de triglicéridos en plasma después de una exposición a aceite de oliva de la dieta. (Yen, et al, Nat. Med. 2009, 15(4), 442-446.) El documento WO2010/095767 se refiere a derivados de pirimidin-4(3H)-ona para el tratamiento y/o prevención de la hiperlipidemia, la diabetes y la obesidad. El documento EP 2 078 719 se refiere a compuestos de pirimidina bicíclicos inhibidores de la monoacilglicerol aciltransferasa. Los documentos EP 1 655 283 y EP 1 659 113 se refieren a inhibidores de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Hay una necesidad de medicamentos adicionales para los tratamientos de la hipertrigliceridemia.

También hay una necesidad de nuevos inhibidores del receptor MOGAT-2. La presente invención aborda una o más de estas necesidades proporcionando compuestos alternativos y procedimientos de tratamiento que pueden ser adecuados para el tratamiento de hipertrigliceridemia.

La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:



en la que R1 se selecciona de: -CH₃ y -CF₃; R2 se selecciona de: H, -CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃; R3 se selecciona de: H, alquilo -C₁₋₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃; R4 se selecciona de: H, halógeno, y -OCH₃; R5 se selecciona de entre H y un halógeno; A se selecciona de: CH, CF, CCN, y N; X se selecciona de: CH, CF, COCH₃, y N; a condición de que solamente uno de X y A es N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, R1 es -CH₃. En otra realización, R1 es -CF₃.

Preferentemente, R2 se selecciona de: H, -CH₃, -CH₂OCH₃. Más preferentemente, R2 se selecciona de: H y -CH₂OCH₃. Aún más preferentemente R2 es H.

Preferentemente, R3 se selecciona de: H, -CH₃, -CH₂OCH₃, y -CH₂OCH₂CH₃. Más preferentemente R3 se selecciona de H, -CH₂OCH₃ y -CH₂OCH₂CH₃. Aún más preferentemente R3 es -CH₂OCH₃.

Preferentemente, R4 se selecciona de: H y F. Más preferentemente, R4 es F.

Preferentemente, R5 es H o F. Más preferentemente, R5 es H.

Preferentemente, A se selecciona de CH, CF, y N. Más preferentemente, A se selecciona de CH y N. Aún más preferentemente A es N.

Preferentemente, X se selecciona de: CH y N. Más preferentemente X es CH.

La presente invención proporciona un compuesto según la Fórmula I en la que R1 es -CH₃; R2 se selecciona de: H, -CH₃, -CH₂OCH₃; R3 se selecciona de H, -CH₃, -CH₂OCH₃ y -CH₂OCH₂CH₃; R4 se selecciona de: H y F; R5 se selecciona de: H y F; A se selecciona de CH, CF, y N; y X se selecciona entre CH y N; a condición de que solamente uno de X y A es N; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto según la Fórmula I en la que R1 es -CH₃; R2 se selecciona de: H y -CH₂OCH₃; R3 se selecciona de H, -CH₂OCH₃, y -CH₂OCH₂CH₃; R4 se selecciona entre H y F; R5 se selecciona de H y F; A se selecciona de CH y N; y X se selecciona CH y N; a condición de que solamente uno de X y A es N o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto según la Fórmula I, en el que R1 es -CH₃; R2 es -CH₃; R3 es -CH₂OCH₃; R4 es F; R5 es H; A es N; y X es CH; a condición de que solamente uno de X y A es N o una sal

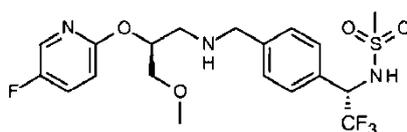
farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La presente invención proporciona un compuesto según la Fórmula I en la que R1 es -CF₃; R2 se selecciona de: H, -CH₃, -CH₂OCH₃; R3 se selecciona de H, -CH₃, -CH₂OCH₃ y -CH₂OCH₂CH₃; R4 se selecciona de: H y F; R5 se selecciona de: H o F; A se selecciona de CH, CF, y N; y X se selecciona entre CH y N; a condición de que solamente uno de X y A es N; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto según la Fórmula I en la que R1 es -CF₃; R2 se selecciona de: H y -CH₂OCH₃; R3 se selecciona de H, -CH₂OCH₃, y -CH₂OCH₂CH₃; R4 se selecciona entre H y F; R5 se selecciona de H y F; A se selecciona de CH y N; y X se selecciona CH y N; a condición de que solamente uno de X y A es N o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La presente invención proporciona un compuesto según la Fórmula I en la que R1 es -CF₃; R2 es -CH₃; R3 es -CH₂OCH₃; R4 se selecciona de: F; R5 es F; A es N; y X es CH; a condición de que solamente uno de X y A es N, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula I Y



II

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición de cloruro de hidrógeno para proporcionar un compuesto que es clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[[[(2S)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-etoxipropil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida.

20 La presente invención proporciona un compuesto que es la sal clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-{4-[[[(2S)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-etoxipropil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida en forma cristalina caracterizada por un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido a partir de una fuente de CuKα (λ = 1,54056 Å), que comprende picos a: a) 14,95°, 18,13°, y 21,14° +/- 0,2° en2θ; o b) 12,71°, 14,95°, 18,13°, 18,67°, 21,14°, y 27,76° +/- 0,2° en2θ; o c) 5,46°, 11,10°, 12,71°, 13,97°, 14,95°, 18,13°, 18,67°, 21,14°, y 27,76°, +/- 0,2° en2θ.

25 La presente invención proporciona una composición que comprende la sal clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{4-[[[(2S)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-etoxipropil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida sustancialmente pura en forma cristalina. Como se usa en el presente documento, "sustancialmente pura" se refiere a una composición con más del 80 % p/p del material cristalino, más preferentemente más del 95 % p/p del material cristalino, y todavía aún más preferentemente más del 98 % p/p de la sal clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-{4-[[[(2S)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-etoxipropil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida cristalina.

30 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de los compuestos de fórmula I o II, o una sal farmacéuticamente aceptable del de los mismos, y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, paciente se refiere a un animal en necesidad de tratamiento, preferentemente no exclusivamente un mamífero, preferentemente un ser humano; o, alternativamente, un animal de compañía, tal como un perro o un gato; o un ave.

35 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

40 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertrigliceridemia.

45 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a una sal de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o II considerada aceptable para uso clínico y/o veterinario. Las sales farmacéuticamente aceptables y la metodología habitual para prepararlas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, y col., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); S.M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 66, N° 1, Enero de 1977.

Química general

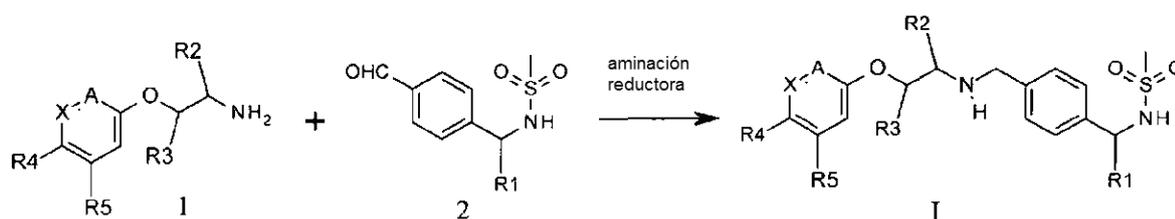
Como se usa en el presente documento, los términos siguientes tienen los significados indicados. "DCM" se refiere a diclorometano; "DEA" se refiere a dietilamina; "Et₂O" se refiere a éter dietílico; "DMEA" se refiere a dimetiletilamina;

"DMF" se refiere a dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "ed" se refiere a un exceso diastereomérico; "ee" se refiere al exceso enantiomérico; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "EtOH" se refiere a etanol; "IPA" se refiere a alcohol isopropílico; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; "isómero 1" se refiere al primer isómero que eluye de una columna de cromatografía; "isómero 2" se refiere al segundo isómero que eluye de una columna de cromatografía; "CL/EM" se refiere a cromatografía líquida seguida de espectroscopia de masas; "MeOH" se refiere a metanol; "mesilo" se refiere a la sal o éster del ácido metilsulfónico; "EM" se refiere a espectrometría de masas; "RMN" se refiere a resonancia magnética nuclear; "OMS" se refiere a éster metilsulfonilo; "OT" se refiere a éster de 4-toluenosulfónico; "SFC" se refiere a cromatografía de fluidos supercríticos; "TLC" se refiere a cromatografía en capa fina; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "Tosilo" se refiere a la sal de éster de ácido 4-toluenosulfónico.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos ilustrados en el presente documento se nombran y SE numeran utilizando ACDLABS o Symyx Draw 3.2.

El Esquema 1 ilustra una síntesis general del compuesto de fórmula I.

Esquema 1

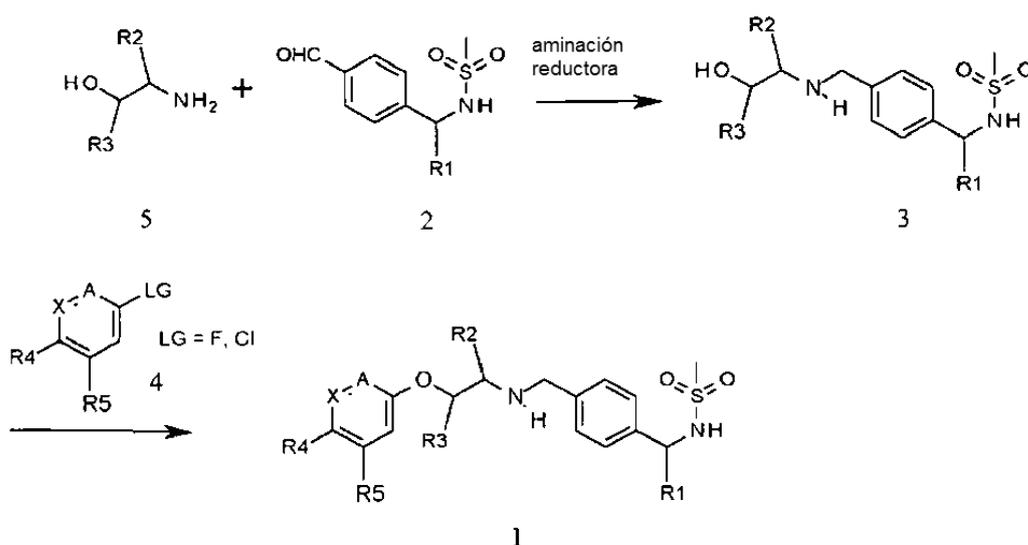


La amina 1 sustituida, que está disponible comercialmente o se sintetiza por procedimientos de la bibliografía conocidos reacciona con el aldehído 2 en condiciones de aminación reductora conocidas por los expertos para proporcionar compuestos de Fórmula I. Para ejemplos representativos de las condiciones de la aminación reductora véase: Richard C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations*, 2ª edición, página 835-846, Wiley-VCH, (1999). Más específicamente, la amina 1 reacciona con el aldehído 2 en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro, y un ácido, tal como ácido acético, en un disolvente, tal como diclorometano, para proporcionar los compuestos de fórmula I, que se pueden convertir en una sal adecuada mediante la adición de un ácido, tal como ácido clorhídrico o ácido maleico.

El Esquema 2 ilustra una síntesis alternativa de compuestos de Fórmula I.

25

Esquema 2



Un amino alcohol adecuadamente sustituido 5, que está disponible comercialmente o se sintetiza por procedimientos de la bibliografía conocidos, reacciona con aldehído 2 en condiciones de aminación reductora como se ha descrito anteriormente para proporcionar el compuesto 3. El compuesto 3 se combina con un (hetero) arilo sustituido 4, que tiene un grupo saliente (LG), en condiciones de temperatura elevada y una base, tal como hidruro de sodio, en un

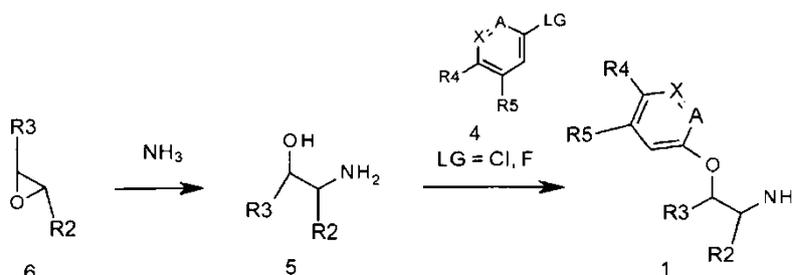
30

disolvente, tal como dioxano, para proporcionar los compuestos de Fórmula I. Los ejemplos de grupos salientes (LG) incluyen halógenos, tales como F o Cl. Los compuestos de fórmula I se pueden convertir adicionalmente en una sal farmacéuticamente aceptable con la adición de un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido fosfórico.

El esquema 3 ilustra una síntesis de los compuestos intermedios para su uso en la presente invención.

5

Esquema 3

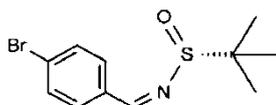


10

Un oxirano sustituido 6 reacciona con amoníaco en un disolvente, tal como metanol, para proporcionar el alcohol amino 5. El alcohol amino 5 reacciona además generalmente a una temperatura elevada con (hetero)arilo 4, que tiene un grupo saliente (LG), tal como flúor o cloro, en presencia de una base tal como hidruro de sodio, en un disolvente tal como dioxano, para proporcionar compuestos intermedios 1.

Preparación 1

(N-Z)-N-[[4-bromofenil]metileno]-(R)-2-metil-propano-2-sulfinamida



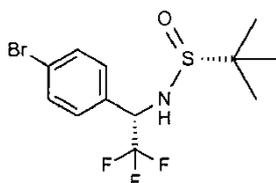
15

Añadir (R) -2-metilpropano-2-sulfinamida (40,5 g, 0,33 mol) en porciones a una solución de 4-bromobenzaldehído (65,57 g, 0,35 mol) en tolueno (283 ml). Agitar mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego añadir hidróxido de sodio (1,34 g, 0,33 mol). Agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 12 horas. Añadir sulfato sódico (16 g) y Celite® (16 g) y agitar la suspensión durante 15 minutos. Filtrar y concentrar el filtrado a presión reducida. Purificar el residuo mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (100 % a 70 % de hexano) para dar compuesto del título como un sólido blanco (85,5 g, rendimiento 88 %). EM (m/z): 288 (M+1).

20

Preparación 2

N-[(1S)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoro-etil]-(R)-2-metil-propano-2-sulfinamida



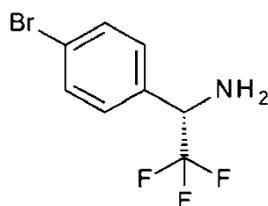
25

Añadir (trifluorometil)trimetilsilano puro (109 ml, 0,74 mol) a 0 °C a una solución agitada de acetato de tetrabutilamonio (88 g, 0,29 mol) y (N-Z)-N-[[4-bromofenil]metileno]-(R)-2-metil-propano-2-sulfinamida (85 g, 0,29 mol) en DMF (1,2 l) a 0 °C. Agitar la mezcla a 0-5 °C durante 90 minutos. Añadir una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (1,2 l) y extraer con EtOAc (4 x 400 ml). Combinar los extractos orgánicos y lavar secuencialmente con agua y después con salmuera (2 x 1 l); secar sobre sulfato de magnesio; filtrar; y concentrar el filtrado a presión reducida. Triturar el residuo con hexano (200 ml) durante 10 minutos; filtrar; y secar el filtrado a vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (81 g, 76 % de rendimiento, >98 ed). EM (m/z): 358 (M+1).

30

Preparación 3

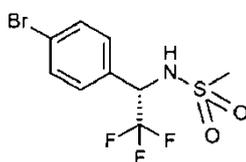
(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroethanamina



- 5 Añadir HCl (4 M en dioxano, 226 ml, 0,9 mol) a una suspensión de N-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoro-etil]-(R)-2-metil-propano-2-sulfonamida (81 g, 0,23 mol) en MeOH (670 ml). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Retirar el disolvente a presión reducida y triturar el residuo con éter metil terc-butílico (200 ml) durante 10 minutos para dar la sal HCl como un sólido marrón. Disolver la sal en agua (1,2) y añadir una solución de NaOH 2 N para elevar el pH a 10. Extraer la mezcla con éter metil terc-butílico (3 x 500 ml). Lavar la fase orgánica con agua y después con salmuera (500 ml de cada uno); secar sobre sulfato de magnesio; filtrar; y concentrar el filtrado al vacío para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (46 g, rendimiento del 80 %, 98 % ee). EM (m/z): 358 (M+1).

Preparación 4

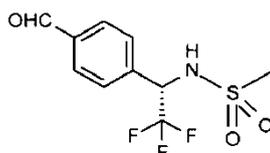
- 10 N-[(1S)-1-(4-Bromofenil)-2,2,2-trifluoro-etil]metanesulfonamida



- 15 Añadir cloruro de metanosulfonilo (16,42 ml, 0,21 mol) gota a gota a una mezcla de (1S)-1-(4-bromofenil) 2,2,2-trifluoroetanamina (49 g, 0,19 moles), 4-dimetilaminopiridina (1,18 g, 9,0 mmol), 2,6-lutidina (67 ml, 0,57 mol) en DCM (250 ml) a 0 °C. Calentar la mezcla a temperatura ambiente y agitar a dicha temperatura durante 20 horas. Diluir la mezcla de reacción con DCM (300 ml) y lavar secuencialmente con HCl 2 M (2 x 200 ml), agua (250 ml), después salmuera (250 ml). Recoger la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio; filtrar; y concentrar el filtrado a presión reducida. Triturar el residuo con hexano (200 ml) durante 10 minutos; filtrar; y secar el sólido a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (60 g, rendimiento del 93 %, 98 % ee). EM (m/z): 332 (M+1).

20 Preparación 5

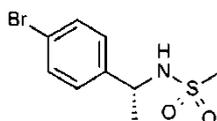
- N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-(4-formilfenil)etil]metanosulfonamida



- 25 Cargar un reactor PARR de 2 l, con: N-[(1S)-1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoro-etil]metanosulfonamida (30 g, 90 mmol), acetato de paladio (II) (0,81 g, 3,6 mmol), butildi-1-adamantilfosfina (3,89 g, 10,84 mmol), y tetrametiletilendiamina (10,50 g, 90 mmol) en tolueno (1,5 ml). Sellar el reactor y presurizar el reactor con gas de síntesis (1:1 CO/H₂) a 75 psi. Agitar la mezcla de reacción a 95 °C durante 16 horas. Enfriar la mezcla; ventilar; y abrir el reactor. Filtrar la mezcla a través de Celite® y concentrar el filtrado a presión reducida. Purificar el residuo en bruto mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (8: 2 a 1: 1) para dar el compuesto del título (22,8 g, 90 %, 80 % ee). Enriquecer la pureza quiral usando una columna quiral: Chiralpak AS-H (2,1x25cm, 5 μM) CO₂/EtOH (9:1) para obtener el compuesto del título (19 g, 7rendimiento del 75 %, 98 % ee). EM (m/z): 282 (M+1).

Preparación 6

- N-[(1R)-1-(4-Bromofenil)etil]metanosulfonamida

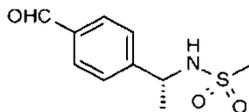


- 35 Añadir cloruro de metanosulfonilo (13,44 ml, 0,17 mmol) a una mezcla de (1R)-1-(4-bromofenil) etanamina (25 g, 0,12 mol) y trietilamina (51 ml, 0,36 mol) en DCM (250 ml) a 0 °C. Calentar la mezcla a temperatura ambiente y agitar durante 2,5 horas. Lavar la mezcla de reacción con HCl acuoso 2 M (100 ml). Separar la fase orgánica y la fase agua. Secuencialmente, lavar la fase orgánica con agua y después con salmuera (2 x 100 ml). Secar la fase

orgánica sobre sulfato de sodio anhidro; filtrar; y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar un residuo. Triturar el residuo con hexano (150 ml), filtrar y secar a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (33,24 g, 96 %, ee > 98 %). EM (m/z): 278 (M+1).

Preparación 7

5 N-[(1R)-1-(4-formilfenil)etil]metanosulfonamida

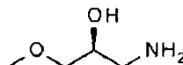


10 Cargar un reactor Parr de 300 ml con N - [(1R) -1- (4-bromofenil) etil] metanosulfonamida (10 g, 35 mmol), cloruro de (1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno) paladio (II) (733 mg, 0,9 mmol), carbonato de sodio (3,81 g, 35 mmol) y DMF (50 ml). Añadir trietilsilano (11,6 ml, 0,72 mmol) y purgar el reactor con monóxido de carbono tres veces. Presurizar el reactor PARR con monóxido de carbono (50 psi) y agitar la mezcla a 90 °C durante 15 horas. Enfriar el reactor a temperatura ambiente; filtrar a través de una almohadilla de Celite®; y lavar la almohadilla con DCM (150 ml). Secuencialmente, lavar el filtrado con agua y después con salmuera (2 x 80 ml). Concentrar la fase orgánica a presión reducida para proporcionar un residuo de aceite de color naranja. Purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (0 a 30 % EtAc) para proporcionar el compuesto del título

15 (5,6 g, 70 %, ee > 98 %). EM (m/z): 228 (M+1).

Preparación 8

(2S) -1-amino-3-metoxi-2-propanol



20 Añadir éter de S-metil glicidilo (25 ml, 278,7 mmol) a una solución de amoníaco en MeOH (7 M, 796 ml, 5,6 mol) y agitar durante 14 horas a temperatura ambiente. Concentrar a presión reducida a 20 °C para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (31,0 g). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,86-3,81 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 5H), 2,81-2,64 (m, 2H), 2,17 (s, 4H).

Los siguientes compuestos de la Tabla 1 se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 8.

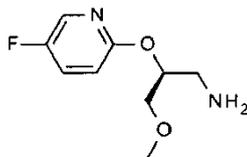
Tabla 1

Prep.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos EM (m/z):
9	1-Amino-3-etoxi-propan-2-ol		120 (M+1)
10	(2R)-1-Amino-3-etoxi-propan-2-ol		106 (M+1)

25

Preparación 11

(2S)-2-[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]-3-metoxipropan-1-amina



30 Suspender hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 13,56 g, 339,1 mmol) en dimetilacetamida (245,7 ml) y añadir una solución de (2S) -1-amino-3-metoxi-2-propanol (31,0 g, 147,4 mmol) en dimetilacetamida (59,0 ml) durante 30 minutos. Agitar durante una hora; a continuación, añadir 2,5-difluoropiridina (17,03 ml, 162,17 mmol) durante un intervalo de 30 minutos; y agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas adicionales. Agregar lentamente agua (930 ml) para inactivar la reacción. Extraer la mezcla resultante con EtOAc (4x300 ml) y combinar los extractos orgánicos. Secar los extractos combinados sobre sulfato de magnesio; filtrar; y concentrar el filtrado a presión

35 reducida. Purificar mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0 a 10 % de EtOAc en

DCM para dar el compuesto del título como un aceite marrón (12,0 g). EM (m/z): 201 (M+1).

Los siguientes compuestos de la Tabla 2 se preparan esencialmente mediante el procedimiento de la Preparación 11.

Tabla 2

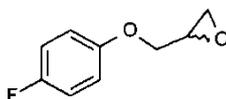
Prep. N.º	Nombre químico	Estructura	Datos físicos EM (m/z):
12	(2R)-2-(2-Piridiloxi)propan-1-amina		153 (M+1)
13	(2S)-3-Metoxi-2-(2-piridiloxi)propan-1-amina		183 (M+1)
14	(2R)-2-[(5-Fluoro-2-piridil)oxi]-3-metoxi-propan-1-amina		201 (M+1)
15	(2R)-2-(3-Piridiloxi)propan-1-amina		153 (M+1)
16	2-[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]etanamina		157 (M+1)
17	(2S)-2-[(5-Fluoro-2-piridil)oxi]-3-metoxi-propan-1-amina		201 (M+1)
18	3-Etoxi-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-2-(2-piridiloxi)propan-1-amina		437 (M+1)
19	3-Etoxi-2-[(5-fluoro-2-piridil)oxi]-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]propan-1-amina		455 (M+1)
20	3-(4-Fluorofenoxi)-2-metoxi-propan-1-amina		200 (M+1)

(continuación)

Prep. N.º	Nombre químico	Estructura	Datos físicos EM (m/z):
21	(2R)-1-[(5-Fluoro-2-piridil)oxi]-propan-2-amina		171 (M+1)
22	2-(2-Piridiloxi)butan-1-amina		167 (M+1)
23	2-(4-Fluoropiridin-2-iloxi)jetanamina		157 (M+1)

Preparación 24

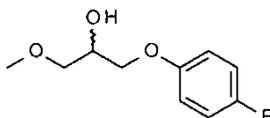
2-[(4-Fluorofenoxi)metil]oxirano



5 Disolver 4-fluorofenilo (5 g, 43,3 mmol) en DMSO (18,8 ml) y añadir hidróxido de potasio (14,28 g, 216,32 mmol) seguido de oxirano de clorometilo (61,06 ml, 264,8 mmol). Agitar a la temperatura ambiente, controlar la reacción mediante TLC (50 % de DCM/hexanos) hasta finalizar. Verter la mezcla en agua y extraer con EtOAc. Lavar los extractos orgánicos con solución de NH₄Cl acuoso saturado y después con salmuera. Secar sobre Na₂SO₄; filtrar y concentrar el filtrado a presión reducida. Purificar usando cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con una solución 10 % de EtOAc en hexanos para eluir. Volver a purificar el producto obtenido por cromatografía en columna ultrarrápida con 50 % de DCM/hexanos para proporcionar el producto como un aceite claro (3,62 g, 49,8 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,96-6,92 (m, 2H), 6,85-6,81 (m, 2H), 4,16 (dd, J= 3,1, 11,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, J= 5,7, 11,0 Hz, 1H), 3,32-3,30 (m, 1H), 2,87 (t, J= 4,5 Hz, 1H), 2,71 (dd, J= 2,6, 4,9 Hz, 1H).

Preparación 25

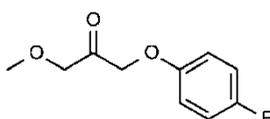
1-(4-Fluorofenoxi)-3-metoxi-propan-2-ol



20 Disolver 2-[(4-fluorofenoxi)metil]oxirano (3,62 g, 21,5 mmol) en MeOH (71,7 ml) y añadir monopersulfato de potasio (15,88 g, 25,83 mmol) seguido de dióxido dicloruro de molibdeno (60 mg, 0,32 g). Calentar la mezcla a reflujo mientras con agitación al aire durante 3 horas, a continuación, enfriar a temperatura ambiente y agitar la mezcla durante la noche. Añadir una cantidad adicional de monopersulfato de potasio (15,88 g, 25,8 mmol) y someter a reflujo la mezcla resultante durante 3 horas. Filtrar mezcla y lavar la torta del filtro con MeOH. Concentrar el filtrado recogido a presión reducida y después disolver el material resultante en DCM. Lavar la mezcla de DCM con agua y después con salmuera; a continuación, secar sobre Na₂SO₄; filtrar y concentrar el filtrado a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando 20 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto del título como un aceite claro (2,73 g, 63,4 %). EM (m/z): 218 (M+NH₄).

Preparación 26

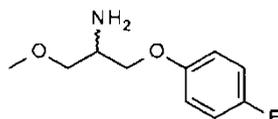
1-(4-Fluorofenoxi)-3-metoxi-propan-2-ona



Disolver 1- (4-fluorofenoxi) -3-metoxi-propan-2-ol (2,6 g, 12,99 mmol) en DCM (26 ml) y añadir tamices moleculares, clorocromato de piridinio (7,14 g, 32, 47 mmol), y piridina (5,25 ml, 64,93 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Filtrar la mezcla a través de un tapón de Celite® y lavar el tapón con Et₂O. Concentrar el filtrado; después purificar mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando 25 % de EtOAc en hexanos para proporcionar el producto como un aceite claro (872 mg, 33,9 %). EM (m/z): 216 (M+NH₄).

Preparación 27

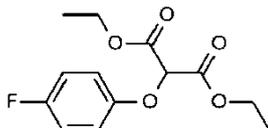
1-(4-Fluorofenoxi)-3-metoxi-propan-2-amina



Disolver 1- (4-fluorofenoxi) -3-metoxi-propan-2-ona (860 mg) en amoniaco (7 N en MeOH, 14,5 ml) y añadir tamices moleculares (1 g). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Enfriar la reacción a 0 °C; añadir tetrahidrobórato de sodio (0,66 g, 17,36 mmol); y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Filtrar la mezcla a través de un tapón de Celite® y aclarar con MeOH. Concentrar el filtrado recogido; disolver en DCM; y lavar con solución de NaHCO₃ acuoso saturado. Concentrar el filtrado a presión reducida. Purificar la mezcla mediante columna SCX, eluyendo con NH₃/MeOH 7N, para dar el compuesto del título (680 mg, 78,6 %). EM (m/z): 200 (M+1).

Preparación 28

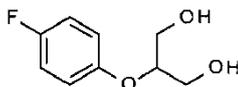
2-(4-fluorofenoxi)propanodioato de dietilo



Disolver 2-bromopropanodioato de dietilo (2,5 g, 10,5 mmol) en DMF (80 ml) y añadir 1 4-fluorofenol (12 g, 10 mmol) y K₂CO₃ (1,38 g, 9,99 mmol). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Añadir EtOAc (200 ml) y lavar con 3x50 ml de H₂O. Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Filtrar y concentrar a presión reducida. Purificar mediante HPLC prep (columna PRC-ODS /20x250mm, 15 µM; eluyendo con un gradiente de 35-50 % de agua (10 mmol/l de NH₄HCO₃) en acetonitrilo, recogida a 214 nm) para dar un residuo. Concentrar el residuo a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (920 mg, 34,1 %). EM (m/z): 271 (M+1).

Preparación 29

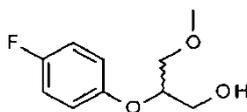
2-(4-Fluorofenoxi)propano-1,3-diol



Disolver 2-(4-fluorofenoxi)propanodioato de dietilo (360 mg, 1,33 mmol) en THF (10 ml); añadir lentamente hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 3,6 ml, 3,6 mmol); y agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Detener la reacción mediante la adición de H₂O (1 ml) y extraer con EtOAc. Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄. Filtrar y concentrar el filtrado a presión reducida. Purificar el material resultante por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (12 g), usando un gradiente de 10 % - 50 % de EtOAc en éter de petróleo. Concentrar las fracciones deseadas a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (195 mg, 78,6 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,0 (m, 4H), 4,3 (m, 1H), 3,9 (m, 4H), 2,4 (sa, 2H).

Preparación 30

2-(4-Fluorofenoxi)-3-metoxi-propan-1-ol

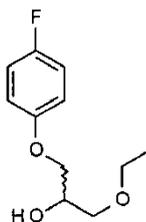


Disolver 2- (4-fluorofenoxi)propano-1,3-diol (186 mg, 0,99 mmol) en THF (5 ml) y añadir hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 24 mg, 1 mmol). Agitar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente y, después, añadir yodometano (0,4 ml, 4,09 mmol). Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Retirar los disolventes a presión reducida y añadir agua al residuo. Extraer con EtOAc tres veces; recoger los extractos en

EtOAc; secar; y retirar los disolventes a presión reducida. Purificar el residuo a través de prep-TLC utilizando 1: 1 EtOAc: éter de petróleo, para dar el compuesto del título (50 mg, 31,0 %). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,0 (m, 4H), 4,2-4,5 (m, 2H), 3,8 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,35 (sa, 1H), 2,0 (s, 3H).

Preparación 31

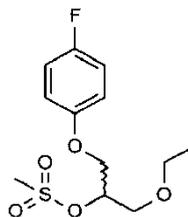
5 1-etoxi-3-(4-fluorofenoxi)propan-2-ol



10 Añadir lentamente sodio (1 g, 43,5 mmol) a EtOH absoluto (80 ml) y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Añadir 2-[(4-fluorofenoxi)metil]oxirano (2,0 g, 11,89 mmol) en una sola porción y agitar durante 16 horas a temperatura ambiente. Añadir 30 ml de EtOAc; lavar con H_2O (10 ml) tres veces; a después, secar la capa orgánica sobre Na_2SO_4 ; filtrar; y concentrar el filtrado a presión reducida para dar el compuesto del título (2,55 g, 86,3 %) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7,15 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 5,05 (m, 1H), 3,95 (m, 3H), 3,49 (m, 4H), 1,05 (t, 3H).

Preparación 32

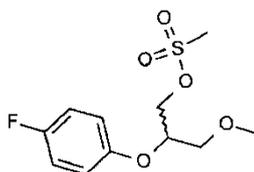
[1-(etoximetil)-2-(4-fluorofenoxi)etil] metanosulfonato



15 Cargar un recipiente de reacción con 1-etoxi-3-(4-fluorofenoxi)propan-2-ol (2,2 g, 10,27 mmol), trietilamina (110 mg, 1,09 mmol), DCM (30 ml) y cloruro de metanosulfonilo (1,18 g, 10,27 mmol). Agitar durante 16 horas a temperatura ambiente. Eliminar el disolvente a presión reducida. Añadir 100 ml de EtOAc, lavar la capa orgánica con H_2O (20 ml x 3); secar sobre Na_2SO_4 ; filtrar; y concentrar el filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (2,30 g, 76,6 %). RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ 7,0 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 5,0 (m, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,80 (d, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,10 (t, 3H).

Preparación 33

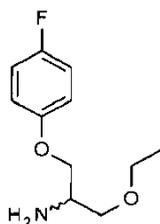
2-(4-fluorofenoxi)-3-metoxi-propil]metanosulfonato



25 Preparar [2-(4-fluorofenoxi)-3-metoxi-propil]metanosulfonato esencialmente mediante procedimiento de la Preparación 32. CG-EM (m/z) 278 (M+).

Preparación 34

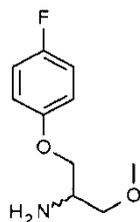
1-etoxi-3-(4-fluorofenoxi)propan-2-amina



- 5 Disolver [1- (etoximetil) -2- (4-fluorofenoxi) etil] metanosulfonato (2,3 g, 7,87 mmol) en DMF (3 ml) y añadir azida
sódica (1 g, 15,38 mmol) a la mezcla. Agitar la mezcla a 70 °C durante 3 horas. Añadir Et₂O (ml) y lavar con agua
(3x 10 ml). Separar las fases; secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄; filtrar; y concentrar el filtrado a presión reducida
para dar un aceite claro. Disolver el aceite en una mezcla de THF (50 ml) y H₂O (12,5 ml). Añadir trifenilfosfina (3,0
g, 11,44 mmol) y agitar a 30 °C durante 2 horas. Purificar la mezcla de reacción a través de cromatografía de
intercambio de iones SCX-1N con NH₃/MeOH 1N para proporcionar las fracciones de producto. Concentrar las
fracciones seleccionadas a bajo presión reducida y después purificar mediante cromatografía en columna
10 ultrarrápida usando un gradiente de 1 % a 10 % de MeOH en DCM recogiendo fracciones de una longitud de onda
de 214 nm.. Concentrar a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (880 mg, 33,5
%). EM (m/z): 214 (M+1).

Preparación 35

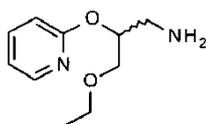
1-(4-fluorofenoxi)-3-metoxi-propan-2-amina



- 15 Preparar [1-(4-fluorofenoxi)-3-metoxi-propan-2-amina esencialmente mediante procedimiento de la Preparación 34.
EM (m/z) 200 (M+1).

Preparación 36

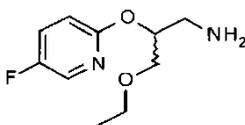
3-metoxi-2-(2-piridiloxi)propan-1-amina



- 20 Combinar 3-etoxi-N,N-bis[4-metoxifenil]metil-2 (2-piridiloxi)propan-1-amina (1,05 g, 2,41 mmol), paladio/carbono (5
%, 0,11 g, 0,05 mmol), y alcohol terc-butílico (15 ml). Purgar con gas de hidrógeno 3 veces y después agitar la
mezcla a 50 °C en una atmósfera de gas hidrógeno durante 4 días. Filtrar la reacción a través de un tapón de
Celite® y aclarar el tapón con EtOAc (2x30 ml). Recoger el filtrado y concentrar a presión reducida para proporcionar
el compuesto del título (0,42 g, 89,0 %) como un aceite amarillo (0,42 g, 89,0 %). EM (m/z): 197 (M+1).

25 Preparación 37

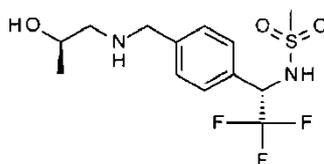
3-etoxi-2 - [(5-fluoro-2-piridil)oxi]propan-1-amina



Preparar 3--etoxi-2-[(5-fluoro-2-piridil) oxi]propan-1-amina esencialmente por el procedimiento de la Preparación 36.

Preparación 38

- 30 N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-hidroxipropil]amino]metil]fenil]etil]metanosulfonamida



5 Disolver (2R) -1-aminopropan-2-ol (0,4 g, 5,33 mmol) en DCM (10,6 ml); después ácido acético (366,2 ul, 6,39 mmol) y N - [(1S) 2,2,2-trifluoro-1- (4-formilfenil) etil] metanosulfonamida (1,65 g, 5, 86 mmol). Agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas; después, añadir triacetoxiborohidruro de sodio (2,82 g, 13,31 mmol); y agitar a temperatura ambiente durante la noche. Añadir MeOH (1 ml) y se evapora una parte del disolvente a presión reducida. Purificar mediante cromatografía SCX eluyendo con NH₃/MeOH 2M. Concentrar las fracciones apropiadas bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,7g, 93,8 %). EM (m/z): 341 (M + 1). EM (m/z): 341 (M+1).

Preparación 39

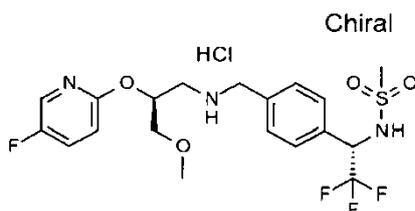
N-[(1R)-1-[4-[[[(2R)-2-hidroxi]propil]amino]metil]fenil]etil]metanosulfonamida



Preparar N-[(1R)-1-[4-[[[(2R)-2-Hidroxi]propil]amino]metil]fenil]etil] metanosulfonamida procedimiento de la Preparación 38. MS (m/z) 287 (M+1).

Ejemplo 1

15 Clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-metoxipropil]amino]metil]fenil]etil]-metanosulfonamida



Procedimiento 1:

20 Disolver ácido (2S) -2 - [(5-fluoropiridin-2-il) oxil] -3-metoxipropan-1-amina (25,0 g, 124,9 mmol) en MeOH (416,2 ml) y añadir N- [(1S) 2,2,2-trifluoro-1- (4-formilfenil) etil] metanosulfonamida (35,12 g, 124,87 mmol) en porciones. Se agita la mezcla durante 2 horas; enfriarla a 0 °C; a continuación, añadir tetrahidrobórato de sodio (14,17 g, 374,6 mmol) en porciones durante 50 minutos controlando la velocidad de adición para mantener la temperatura por debajo de la temperatura ambiente. Agitar la mezcla durante 1,5 horas a temperatura ambiente; enfriarla a 0 °C; y añadir lentamente agua (90 ml) para inactivar la reacción. Permitir que la mezcla se caliente a la temperatura ambiente y concentrar a presión reducida. Diluir con agua (50 ml) y extraer con EtOAc (2x200 ml). Combinar los extractos de EtOAc; seca sobre MgSO₄; filtrar; y concentrar el filtrado a presión reducida. Purificar el material bruto usando cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 50-80 % de EtOAc/DCM para dar un aceite (46,5 g, 78 %).. EM (m/z): 466 (M+1).

30 Disolver el aceite (46 g, 98,8 mmol) en DCM (276 ml). Añadir cloruro de hidrógeno (5 M en Et₂O; 494,1 ml, 494,1 mmol). Triturar con una espátula; a continuación, concentrar al vacío; y secar en un horno de vacío a 45 °C durante la noche, después a 50 °C durante 24 horas para dar el compuesto del título como un sólido blanco (48,0 g, 90,2 %). EM (m/z): 466(M+1-Cl).

Procedimiento 2:

35 Disolver ácido (2S) -2 - [(5-fluoropiridin-2-il) oxil] -3-metoxipropan-1-amina (100,0 g, 0,5 mmol) en THF (1,6 l) y añadir N- [(1S) 2,2,2-trifluoro-1- (4-formilfenil) etil] metanosulfonamida (140 g, 0,5 mmol) en porciones manteniendo la temperatura constante a través de un baño de agua a temperatura ambiente. Agitar la mezcla durante 2,5 horas. Enfriar a 15 °C y añadir triacetoxiborohidruro de sodio (211 g, 1 mol) en porciones mientras se controla la velocidad de adición para mantener la temperatura por debajo de la temperatura ambiente. Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Diluir con EtOAc (500 ml) y verter en una solución de 0 °C de bicarbonato de sodio (209 g) en 1 l de agua. Separar las capas; secar la capa orgánica sobre MgSO₄; filtrar; y concentrar el filtrado a presión reducida. Purificar usando cromatografía en columna ultrarrápida con DCM/EtOAc con un gradiente de 8:2 a 2:8 para dar un aceite espeso (175 g, 75 % de rendimiento). EM (m/z): 466 (M+1)

ES 2 590 929 T3

Disolver 175 g (0,34 mol) del aceite en EtOH (470 ml) y heptano (690 ml) y enfriar a 10 °C. Añadir cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano; 1,25 eq, 0,42 mol, 105 ml). Dejar que alcance la temperatura ambiente y agitar durante 2 horas. Recoger el sólido por filtración y secar en un horno de vacío a 60 °C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido blanco (150 g, 89 %). EM (m/z): 466(M-Cl)

- 5 Los siguientes compuestos de la Tabla 3 se preparan esencialmente por el procedimiento 1 del Ejemplo 1. Todos los ejemplos siguientes de la Tabla 3 se aislaron como isómeros individuales ya sea a partir de materiales de partida quirales y/o el usando las columnas y condiciones cromatográficas identificados a continuación. La separación puede llevarse a cabo con la base libre o con su forma de sal.

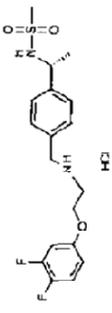
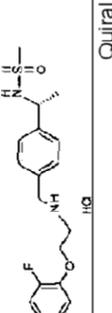
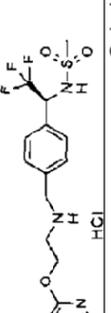
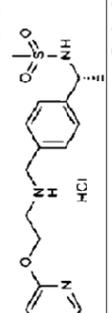
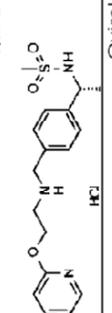
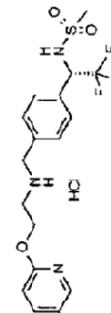
Tabla 3

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos EM (m/z):	Cond. crom.
2	clorhidrato de N-[(1R)-1-[4-[[[(2R)-2-(piridin-2-iloxi)propil]amino] metil]fenil]etil] metanosulfonamida		364 (M-Cl)	
3	clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-(Piridin-2-iloxi)propil]amino] metil]fenil]etil] metanosulfonamida		418 (M-Cl)	
4	clorhidrato de N-[(1R)-1-[4-[[[(2S)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-metoxipropil]amino] metil]fenil]etil] metanosulfonamida		412 (M-Cl)	
5	clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2S)-3-metoxi-2-(piridin-2-iloxi)propil]amino] metil]fenil]etil] metanosulfonamida (1:1)		448 (M-Cl)	
6	clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-metoxipropil]amino] metil]fenil]etil] metanosulfonamida		466 (M-Cl)	

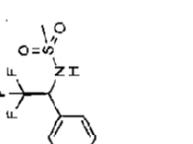
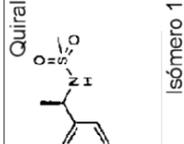
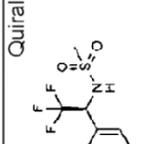
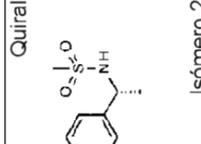
(Continuación)

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos EM (m/z):	Cond. crom.
7	clorhidrato de N-((1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-(((2R)-2-(Piridin-3-iloxi)propil)amino)metil]fenil)etil} metanosulfonamida	<p>Quiral</p>	417 (M-Cl)	
8	clorhidrato de N-((1R)-1-[4-({[2-(4-fluorofenoxi)etil]amino)metil]fenil}etil} metano sulfonamida	<p>Quiral</p>	367 (M-Cl)	
9	clorhidrato de N-[(1R)-1-[4-({[2-fenoxietil]amino)metil} fenil]etil]metanosulfonamida	<p>Quiral</p>	349 (M-Cl)	
10	clorhidrato de N-((1R)-1-[4-({[2-(4-clorofenoxi)etil]amino)metil]fenil}etil} metanosulfonamida	<p>Quiral</p>	383 (M-Cl)	
11	clorhidrato de N-((1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-({[2-(4-fluorofenoxi)etil]amino)metil]fenil}etil} metanosulfonamida	<p>Quiral</p>	421 (M-Cl)	

(Continuación)

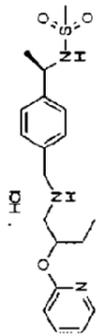
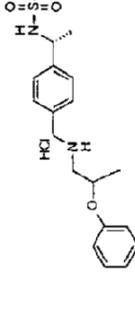
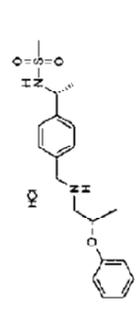
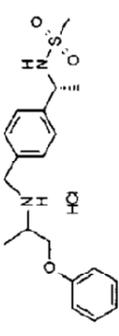
Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos EM (m/z):	Cond. crom.
12	clorhidrato de N-[(1R)-1-[4-[(2-(3,4-difluorofenoxi)etil]amino)metil]fenil]etil]metano sulfonamida	<p>Quiral</p> 	385 (M-CI)	
13	clorhidrato de N-[(1R)-1-[4-[(2-(2,4-difluorofenoxi)etil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida	<p>Quiral</p> 	385 (M-CI)	
14	clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[(2-(piridin-2-iloxi)etil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida	<p>Quiral</p> 	404 (M-CI)	
15	clorhidrato de N-[(1R)-1-[4-[(2-[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]etil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida	<p>Quiral</p> 	368 (M-CI)	
16	clorhidrato de N-[(1R)-1-[4-[(2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]etil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida	<p>Quiral</p> 	384 (M-CI)	
17	clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[(2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]etil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida	<p>Quiral</p> 	422 (M-CI)	

(Continuación)				
Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos EM (m/z)	Cond. crom.
18	clorhidrato de N-((1R)-1-[4-({[2-(4-metoxifenoxi)etil]amino)metil]fenil]etil} metanosulfonamida	<p>Quiral</p>	379 (M-Cl)	
19	clorhidrato de N-((1R)-1-[4-({[2-(3-metoxifenoxi)etil]amino)metil]fenil]etil} metanosulfonamida	<p>Quiral</p>	379 (M-Cl)	
20	clorhidrato de N-((1R)-1-[4-({[2-(2-cianofenoxi)etil]amino)metil]fenil]etil} metanosulfonamida	<p>Quiral</p>	374 (M-Cl)	
21	clorhidrato de N-((1S)-2,2-Trifluoro-1-[4-({[2-(4-fluorofenoxi)-1-(metoximetil)etil]amino)metil]fenil]etil} metanosulfonamida, isómero 2	<p>Quiral</p> <p>Isómero 2</p>	465 (M-Cl)	A

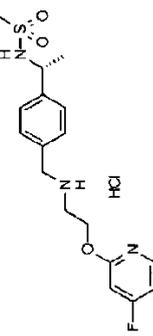
Nº de ej.	Nombre químico	(Continuación)	Estructura	Datos físicos EM (m/z):	Cond. crom.
22	clorhidrato de N-((1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-({[2-(4-fluorofenoxi)-1-(metoximetil)etil]amino}metil)fenil]etil} metanosulfonamida, isómero 1	(Continuación)	<p>Quiral</p>  <p>Isómero 1</p>	465 (M-CI)	A
23	clorhidrato de N-((1R)-1-[4-({[2-(4-Fluorofenoxi)-1-(metoximetil)etil]amino}metil)fenil]etil} metanosulfonamida, isómero 1	(Continuación)	<p>Quiral</p>  <p>Isómero 1</p>	411 (M-CI)	B
24	clorhidrato de N-((1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-({[2-(5-fluoropiridin-3-il)oxi]-3-metoxipropil]amino}metil)fenil]etil}metanosulfonamida	(Continuación)	<p>Quiral</p> 	466 (M-CI)	
25	clorhidrato de N-((1-((3-etoxi-2-((piridin-2-il)oxi)propil)amino)metil)fenil)etil}metanosulfonamida, isómero 2	(Continuación)	<p>Quiral</p>  <p>Isómero 2</p>	408 (M-CI)	C

(Continuación)					
Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos EM (m/z):	Cond. crom.	
26	clorhidrato de N-((1R)-1-(4-((2-Etoxi-1-(4-fluorofenoxi)metil)etil) amino)metil)fenil)etil]metanosulfonamida, isómero 1	<p>Quiral</p>	425 (M-Cl)	D	
27	clorhidrato de N-((1S)-2,2,2-Trifluoro-1-(4-(((1s)-2-((5-fluoropiridin-2-il)oxil)-1-metil)etil)amino)metil)fenil)etil]metanosulfonamida	<p>Quiral</p>	436 (M-Cl)		
28	clorhidrato de N-((1R)-1-[4-((2-(4-Fluorofenoxi)-3-metoxipropil)amino) metil]fenil)etil]metanosulfonamida, isómero 2	<p>Quiral</p>	411 (M-Cl)	F	
29	clorhidrato de N-((1R)-1-[4-((2-(4-Fluorofenoxi)-3-metoxipropil)amino) metil]fenil)etil]metanosulfonamida, isómero 1	<p>Quiral</p>	411 (M-Cl)	F	

(Continuación)

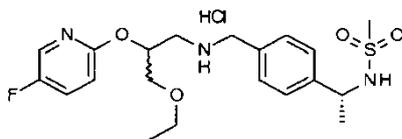
Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos EM (m/z):	Cond. crom.
30	clorhidrato de N-[(1R)-1-[4-[[[2-(Piridin-2-iloxi)butilamino]metil]fenil]etil]metanosulfonamida, isómero 2	<p>Quiral</p>  <p>Isómero 2</p>	378 (M-Cl)	G
31	clorhidrato de N-[(1R)-1-(4-[[[2-fenoxipropil]amino]metil]fenil]etil]metanosulfonamida, isómero 1	<p>Quiral</p>  <p>Isómero 1</p>	363 (M-Cl)	J
32	clorhidrato de N-[(1R)-1-(4-[[[2-fenoxipropil]amino]metil]fenil]etil]metanosulfonamida, isómero 2	<p>Quiral</p>  <p>Isómero 2</p>	363 (M-Cl)	J
33	clorhidrato de N-[(1R)-1-(4-[[[1-Metil-2-fenoxifenil]amino]metil]fenil]etil]metanosulfonamida, isómero 1	<p>Quiral</p>  <p>Isómero 1</p>	363 (M-Cl)	N

(Continuación)

Nº de ej.	Nombre químico	Estructura	Datos físicos EM (m/z):	Cond. crom.
34	clorhidrato de N-[(1R)-1-(4-[[[2-[[4-Fluoropiridin-2-il]oxi]etil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida	Quiral 	368 (M-C)	

Ejemplo 35

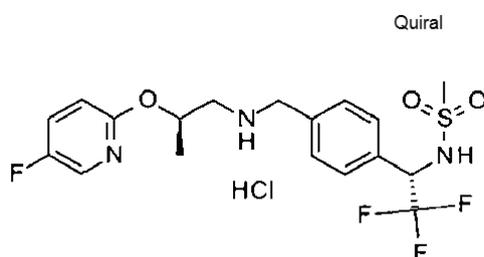
Clorhidrato de N-(1-{4-[(3-Etoxi-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]propil]amino)metil]fenil}etil)metanosulfonamida



5 Clorhidrato de N-(1-{4-[(3-Etoxi-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]propil]amino)metil]fenil}etil)metanosulfonamida se prepara esencialmente mediante el procedimiento 1 del ejemplo 1 como una mezcla de diaestereómeros. EM (m/z) 426 (M-Cl).

Ejemplo 36

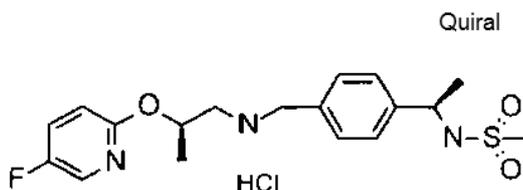
Clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]propil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida



10 Disolver N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-hidroxiopropil]amino]metil]fenil]etil]metanosulfonamida (1,60 g, 4,70 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y añadir hidruro de sodio (206,8 mg, 5,17 mmol) lentamente. Agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. Añadir 2,4-difluoropiridina (540,98 mg, 4,70 mmol) y calentar la mezcla a 105 °C durante 18 horas. Añadir H₂O (100 ml); extraer tres veces con DCM; secar los extractos orgánicos combinados sobre Na₂SO₄; filtrar; y concentrar el filtrado a presión reducida. Purificar el residuo mediante
15 cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con 5 % (2 N NH₃/MeOH)/DCM. Concentrar las fracciones apropiadas a presión reducida y disolver el residuo (426 mg, 0,98 mmol) en MeOH (10 ml). Añadir HCl (2 M en Et₂O, 978,3 ul, 1,96 mmol) y agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos. Retirar el disolvente a presión reducida y secar en un horno de vacío a 40 °C, para dar el compuesto del título (460 mg, 99,6 %). EM (m/z): 436(M-Cl).
20

Ejemplo 37

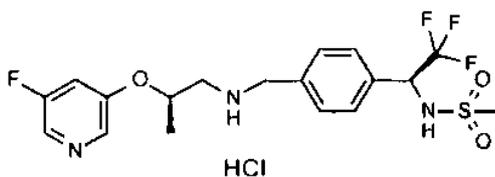
Clorhidrato de N-[(1R)-1-[4-[[[(2R)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]propil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida



25 Clorhidrato de N-[(1R)-1-[4-[[[(2R)-2-[(5-Fluoropiridin-2-il)oxi]propil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida se prepara esencialmente mediante el procedimiento del ejemplo 36. EM (m/z) 4,18 (M-Cl).

Ejemplo 38

Clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]propil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida



Clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-[(5-fluoropiridin-3-il)oxi]propil]amino]metil]fenil]etil]-metanosulfonamida se prepara esencialmente mediante el procedimiento 1 del ejemplo 36. EM (m/z) 436 (M-Cl).

Las condiciones cromatográficas se indican en la Tabla 4 en la que varían con respecto a los Ejemplos anteriores.

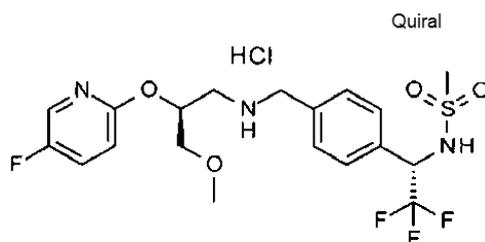
5

Tabla 4

Condiciones	Columna	Tamaño de la columna	Fase móvil
A	Chiralpak AD-H	21 x 250 mm 5 um	CO ₂ /MeOH-IPAm (0,2 %) 85/15
B	Chiralpak AD-H	21 x 250 mm 5 um	CO ₂ /MeOH-IPAm (0,2 %) 80/20
C	AY	30 mm	Hexano/0,1 % DEA en EtOH 50/50
D	Chiralpak AD-H	50 x 250 mm 5um	CO ₂ /MeOH-DEA (0,1 %) 60/40
F	Chiralpak AD-H	30 x 250 mm 5 um	CO ₂ /MeOH-DEA (0,1 %)75/25
G	Chiralcel OJ	20 x 250 mm 10 um	Hexano/ 0,2 % DMEA en EtOH 75/25
J	Chiralpak AD-H	21 x 150 mm 5 um	CO ₂ /MeOH-IPAm (0,2 %) 70/30
N	Chiralpak AD-H	20 x 250 mm 10 um	100 % MeOH-DMA(0,2 %)

Ejemplo 39

Clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-metoxipropil]amino]metil]fenil]etil]-metanosulfonamida cristalino



10

Disolver 175,24 g de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-metoxipropil]amino]metil]fenil]etil]-metanosulfonamida (Ejemplo 1) en 470,29 ml de EtOH. Enfriar esta solución a 10 °C. Añadir 1,25 equivalentes de HCl lentamente a través de un embudo de goteo, y dejar que la solución se caliente a temperatura ambiente. Recoger los sólidos resultantes por filtración y secar a 60 °C durante la noche en un horno de vacío, para dar 150,97 g del compuesto del título con un rendimiento del 89,36 %.

15

Difracción de rayos X en polvo

Los patrones de difracción de rayos X (XRD) de sólidos de clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2S)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-etoxipropil]amino]metil]fenil]etil]-metanosulfonamida cristalino (ejemplo 39) se pueden obtener en un difractómetro de polvo de rayos X Endeavor Bruker D4, equipado con una fuente de λ CuK α = 1,54060 Å) y un detector Vantec, a 35 kV y 50 mA. La muestra se explora entre 4 y 40° en 2 θ , con un tamaño de etapa de 0,009° en 2 θ y a una velocidad de exploración de 0,5 segundos/etapa, y con divergencia de 0,6 mm, hendidura fija antidispersión de 5,28, y hendiduras de detector de 9,5 mm. El polvo seco se envasa en un portador de muestras de cuarzo y se obtiene una superficie lisa usando una lámina de vidrio. Los patrones de difracción de forma cristalina se recogen a temperatura ambiente y a humedad relativa. En el presente caso, una variabilidad de posición de pico de 0,2 en 2 θ tomará en cuenta estas variaciones de potencial sin entorpecer la identificación inequívoca de la forma cristalina indicada. La confirmación de una forma cristalina puede hacerse en base a cualquier combinación única de

20

25

picos distintivos (en unidades de ° 2θ). (Farmacopea de Estados Unidos n° 35, Formulario Nacional N° 30, Capítulo 941, páginas 427-432, (2012). Los patrones de difracción de formas cristalinas, recogidos a temperatura ambiente y a humedad relativa ambiente, se ajustaron en base a material de referencia de patrones NSB 675 (mica) con picos a 8,853 grados 2-theta..

5 HCL cristalino

Una muestra preparada del clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2S)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-metoxipropil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida cristalino. Disolver 175,24 g de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2S)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-metoxipropil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X usando radiación CuKa que tiene picos de difracción (valores de 2-theta) como se describe en la Tabla 5 a continuación, y, en particular, los que tienen picos a 21,14 en combinación con uno o más de los picos seleccionados del grupo que consiste en 18,13, 14,95 y 18,67; con una tolerancia para los ángulos de difracción de 0,2 grados.

Tabla 5

Picos de difracción de polvo de rayos X del clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-Trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-etoxipropil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida cristalino		
Pico	Ángulo (°2-Theta)	Intensidad relativa (% del pico más intenso)
1	5,46	28,3
2	6,17	25,6
3	11,10	37,1
4	12,71	54,9
5	13,97	42,1
6	14,95	64,8
7	18,13	71,7
8	18,67	60,5
9	21,14	100
10	27,76	45,8

15 Ensayo inhibidor de MOGAT-2

La actividad inhibidora *in vitro* de los compuestos contra la MOGAT-2 humana se evalúa en este ensayo. MOGAT-2 transfiere un grupo oleilo a monooleoil-glicerol ("MAG") desde oleoil-CoA para formar dioleoil-glicerol ("DAG") en la vía de resíntesis de triglicéridos intestinales. El ensayo aprovecha la extracción Microscint, que extrae moléculas hidrofóbicas selectivamente sobre los hidrófilos para separar el ¹⁴C-oleoil-CoA del ¹⁴C-DAG.

20 Las células SF9 de insecto modificadas genéticamente expresan MOGAT-2 humana. Preparar el lisado celular en 20 mM de NaCl con inhibidor de la proteasa (Roche, n.º de cat. 11873580001). Homogeneizar las células Sf9 que expresan MOGAT-2 humana a 15.000 rpm durante 20 x 2 segundos (PT-3100 Polytrone). Centrifugar el homogeneizado a 1.000 g durante 10 minutos a 4 °C. Recoger el sobrenadante en un tubo separado para la cuantificación de proteínas y ensayo de actividad. Purificar el sustrato monooleato de glicerol (Spectrum Chemical, n.º CAS 25496-72-4) por cromatografía. Preparar el sustrato monoacilglicerol (MAG) en vesículas de fosfolípidos (dioleoil fosfatidilcolina "DOPC"). Preparar las vesículas de MAG/DOPC a una concentración de 20 mM de lípidos totales (MAG y DOPC). Preparar diferentes relaciones molares de MAG y los lípidos totales, ya sea para la investigación de compuestos (8,9 %) o estudios cinéticos de los compuestos (2,6-40 %). Mezclar la cantidad apropiada de MAG purificada y DOPC (Avanti Polar Lipids # 850375C) en cloroformo en un tubo de vidrio.

30 Posteriormente, evaporar el cloroformo en una corriente de gas N₂ y, después, secar a presión reducida durante 30 minutos. Añadir una cantidad apropiada de tampón (Tris-Cl pH 7,4, sacarosa 250 mM, EDTA 1 mM) a la mezcla de MAG/DOPC seca para la concentración de lípidos total deseada. Sónicas la solución MAG/DOPC hasta que la solución esté clara. Medir el tamaño de las vesículas mediante dispersión de luz dinámica para confirmar la uniformidad.

35 El tampón de ensayo consiste en Tris 100 mM, pH 7,5 (Invitrogen 15567-022), 11 % de DMSO, sacarosa 250 mM (Sigma S-0389), EDTA 1 mM y cóctel completo de inhibidor de proteasa (Roche Diagnostic 12454800). Añadir los

compuestos de ensayo al tampón junto con los sustratos y enzimas. La concentración final de la reacción es 0,016 mg/ml de extracto celular, oleoil-CoA 20 μM (^{14}C -oleoil-CoA 3,5 M), lípido total 1,26 mM en forma de vesículas sonicadas, compuesto por 8,9 : 91,1 (relación molar) de MAG DOPC. Detener la reacción después de 90 minutos de incubación a temperatura ambiente mediante la adición de AESSM (12,5 % del 100 % de EtOH desnaturalizado; 11 % de H_2ODI ; 2,5 % de NaOH 1,0N; 59 % de isopropanol (Mallinckrodt 3031-08); 15 % de heptano (Omni Solv HX0078)), en volumen. Añadir Microscint E y luego sellar las placas y contar en un contador de centelleo después de al menos 4 horas de equilibrado a temperatura ambiente. Calcular la CI_{50} (concentración para llegar a la mitad de la inhibición máxima) usando el software Excel Fit (versión 4; Análisis de datos utilizando una ecuación logística no lineal de 4 parámetros (ecuación Abase 205)) representando la concentración frente a la actividad relativa de MOGAT-2.

Todos los compuestos ilustrados en el presente documento presentan una CI_{50} de 50 nM o menos en este ensayo inhibitorio *in vitro* de MOGAT-2 Y exhibe un CI_{50} de 2 Nm. Los resultados demuestran que los compuestos ejemplificados son inhibidores de la MOGAT-2 en este ensayo.

Actividad inhibidora en el ensayo celular con MOGAT-2

En este ensayo se evalúa la actividad inhibidora de los compuestos contra la MOGAT-2 humana en un ambiente celular. Caco-2 es una línea celular de carcinoma de colon humano y se utiliza a menudo como un modelo para las células epiteliales intestinales. Caco-2 no se expresa MOGAT-2, y, por tanto, MOGAT-2 humana está modificada en la línea celular a través de una transfección estable. Se usa un análogo de MAG, 2-O-Hexadecilglicerol (HDG), para detectar la actividad celular de MOGAT-2, porque HDG no se hidroliza y el producto resultante se monitoriza fácilmente mediante espectrometría de masas. El sustrato se entrega a las células utilizando como una mezcla con DOPC en la forma de vesículas sonicadas.

Sembrar las células Caco2 en placas de 100 mm para una confluencia del 80 % después de 24 horas en medio completo (DMEM 3/1: F12 + 10 % de FBS + HEPES 20mM+ gentamicina). Transfectar las células con el plásmido hMOGAT-2 plásmido (MOGAT-2-pCDNA3.1-Hygro) usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen). Después de una exposición de 6 horas a la mezcla de transfección, lavar las células tres veces en PBS y luego añadir los medios. Incubar las células durante 18 horas adicionales de incubación, digerir las células con tripsina y diluirlas en serie en placas de 100 mm. Añadir medio completo + 400 $\mu\text{g/ml}$ de higromicina e incubar hasta que aparezcan los clones. Aislar y transferir los clones a placas de 24 pocillos y cultivar hasta la confluencia. Preparar los ARN de estos clones utilizando un kit Qiagen RNAeasy. Realizar un análisis Taqman utilizando un inventariado de ensayo ABI (HS00228262) en un sistema de detección de secuencia 7900 (ABI). Analizar los lisados de estos clones mediante análisis de transferencia Western utilizando un anticuerpo policlonal de cabra (Santa Cruz, SC-32392 para confirmar la expresión de MOGAT-2 humana de una proteína de 38 Kda correspondiente a MOGAT-2.

Mezclar 2-O-hexadecilglicerol "HDG", Biosynth Chemistry & Biology, # H-1806, 562,7 μl de 20 mg/ml) y DOPC (14,3 ml de 20 mg/ml) en cloroformo en un tubo de vidrio; secar primero en gas N_2 ; y después a presión reducida durante 30 minutos adicionales. Añadir 20 ml de tampón (Tris-Cl 150 mM pH 7,4, sacarosa 250 mM, EDTA 1 mM) a la mezcla de HDG/DOPC seca mientras se aplican ultrasonidos hasta que la solución se vuelve transparente. Sembrar las células Caco2 en una placa de 96 pocillos revestidos con poli-D-lisina (la "placa celular") a 37 °C, 5 % de CO_2 durante la noche. Retirar el medio de crecimiento y pretratar las células con el compuesto de ensayo en medio DMEMF12 (3:1) (GIBCO 93-0152DK) que contiene 2 % de BSA (Sigma) durante 30 minutos. Tratar las células con un compuesto de ensayo en medio DMEMF12 con 2 % de BSA (3:1) que contiene 40 μM de ácido oleico y 800 μM de 8,9:91,9 (relación molar) HDG/DOPC durante 4 horas. Digerir con tripsina las células con 50 μl de solución de tripsina y añadir 50 μl de PBS. Inmediatamente congelar las células en hielo seco y almacenar a -20 °C para análisis CL-EM. Extraer las células con cloroformo/metanol de la siguiente manera: transferir las células a una placa de 2 ml; lavar la placa celular con 200 μl de metanol y después transferir el lavado de metanol a la placa 2 ml; lavar la placa celular de nuevo con 200 μl de PBS y transferir el lavado con PBS a la placa de 2 ml. Añadir cloroformo (400 μl) con patrón interno (19,52 ng/ml) DAG (15:0,15:0 (Sigma)), D5-TAG (39,03 ng/ml) CDN (16,16,16) a la placa de 2 ml. Dar la vuelta a la placa de 2 ml (10 veces), después agitar en vórtex y centrifugar. Retirar 400 μl de la capa inferior de la placa de 2 ml y añadir a los pocillos de otra placa, la "Placa final". Añadir CHCl_3 :MeOH (400 μl 2:1) a la placa de 2 ml. De nuevo, dar la vuelta a la placa de 2 ml sellada (10 veces) y agitar con vórtex y centrifugar. Retirar 220 μl de la capa inferior de la placa de 2 ml, sembrar y añadir a la placa final. Secar la placa final y reconstituir con 500 μl de IPA. Sellar la placa final y agitar durante 5 minutos. Inyectar 10 μl de una muestra de la placa final en una columna de Halo C8 (2,1 x 50, tamaño de partícula 2,7 μm) mantenido a 60 °C usando un muestreador automático salto con un bucle de 10 μl , en interfaz con un disolvente de liberación Shimadzu. Vigilar los canales para recopilar datos para el patrón interno D5 C16 TAG, así como el TAG éter y los TAG naturales C52 y C54. El disolvente A es 80/20 de H_2O /metanol con acetato de amonio 20 μM . El disolvente B es 50/50 IPA/THF con acetato de amonio 20 μM . El caudal es 0,4 ml/min. Los disolventes de lavado fueron H_2O /MeOH y DCM. Usando el software Xcalibur extraer las áreas de los picos de interés, y exportar los datos a Excel que utiliza la siguiente fórmula: (área de TAG éter/área de TAG natural C54)/Área de IS. Esta relación representa efectivamente la varianza del número de células en cada pocillo. Los resultados de este ensayo basado en células Mogat-2 se proporcionan a continuación en la Tabla 6. Los resultados del ensayo basado en células con MOGAT-2 demuestran que los ejemplos enumerados en la Tabla 6 inhiben la MOGAT-2 humana en el medio ambiente celular.

Tabla 6

Ejemplo	Cl ₅₀ nM (Desviación estándar*)
1	30,6 (8,1, n = 7)
3	14,4 (n = 1)
5	44,6 (25,9, n = 4)
17	45,5 (7,6, n = 5)
36	36,1 (25,6, n = 8)
*n es el número de experimentos.	

Efecto farmacológico en un modelo de bolo de aceite en perros

5 La inhibición de MOGAT-2 que se encuentra en el intestino delgado puede ser útil para tratar la hipertrigliceridemia causada por una ingesta excesiva de grasa. La inhibición de MOGAT-2 altera la resíntesis de los triglicéridos, lo que reduce la secreción de triglicéridos desde el intestino. Por tanto, la inhibición de MOGAT-2 interfiere en un procedimiento específico que conduce a la secreción final de triglicéridos en el intestino para terminar en la circulación en el cuerpo. Para evaluar la capacidad de uno o más de los compuestos de ejemplo para inhibir la secreción de TAG inducida por MOGAT-2 en el intestino medido en el sistema sanguíneo, se puede seguir el protocolo siguiente.

10 Veintiún perros sabueso machos (n = 7 por grupo de tratamiento) se incluyen para cada estudio, cada perro seleccionado con un peso corporal entre 9 -13 kg. Introducir a los perros en jaulas con un ciclo de luz estándar (12 horas de luz y 12 horas de oscuridad); a temperatura ambiente: 72 ± 8 °C; y al 30 % - 70 % de humedad relativa. Mantener a los perros en ayunas durante 16 horas antes del inicio del estudio, después administrar a perros en ayunas vehículo (1 % de HEC, 0,25 % de Tween 80, antiespumante) o uno de los compuestos de ensayo en ese vehículo. Extraer sangre los perros una hora después de la dosificación, (0,5 ml de la vena yugular) para una muestra de tiempo 0. Administrar a los perros aceite de oliva (Sigma, n°. de catálogo: O-1514, 5 ml/kg) inmediatamente después de la recogida de la muestra de tiempo 0. Recoger muestras en un tubo con EDTA en hielo a 1,5, 2, 3, 5, 7 y 9 horas después de la dosificación de compuesto/vehículo. Centrifugar las muestras a 9000 cpm durante 15 minutos y analizar (Roche n°. de catálogo 1877771) para determinar los triglicéridos en plasma total utilizando un Roche Hitachi 917. Para la medición de TAG_{18,1_18,1_18,1} en plasma, extraer las muestras y realizar análisis CELEM/EM de manera similar a la descrita anteriormente en el ensayo celular MOGAT-2 de la célula de ensayo con 10 µl de plasma.

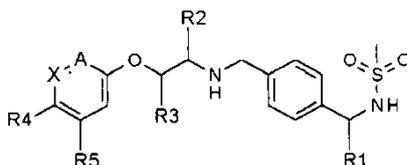
25 El analito es el ion [M + NH₄]⁺ de TAG 18: 1 18: 1 18: 1, que tiene una masa de 902,8 m/z; el patrón interno es D5 TAG 16: 0 16: 0 16: 0, que tiene una masa de 829,8 m/z. Indicar los cambios en la relación del 603,5 m/z de iones hija de 902,8 m/z (TAG 18: 1 18: 1 18: 1) e iones hija de 556,5 m/z de 829,8 m/z (patrón interno D5 TAG 16:0 16:0) en la cantidad relativa de D5 TAG 16: 0 16: 0 16: 1 18: 1 18: 1. Calcular la AUC en plasma de TAG de la AUC total de TAG menos la AUC de TAG basal utilizando GraphPad Prism4: (AUC_{TAG} = AUC_{TAG} después del bolo de aceite - AUC_{TAG} a 0 horas). El porcentaje de inhibición de triglicéridos en plasma se calcula como sigue: el (la media en el grupo de bolo de aceite de la AUC de TAG neta - la media del grupo del bolo de aceite de la AUC de TAG neto con tratamiento con compuesto/media del grupo de bolo de aceite de AUC de TAG neto) * 100. El análisis estadístico final utiliza el procedimiento de Dunnett de ANOVA de una vía para la comparación con el control. Todos los valores de AUC de TAG neto se transforman en una AUC promediada clasificaba a para la comparación para limitar la variabilidad dentro de los estudios.

35 El ejemplo 1 al que se administró dosis de 30 mg/kg redujo la secreción de TAG en el intestino en un 61 % (64 % de 18: 1 TAG) y en 60 mg/kg redujo la absorción de TAG en un 77 % de inhibición (76 % 18: 1 TG). El ejemplo 36 al que se administraron 60 mg/kg redujo la secreción de TAG en un 38 % (43 % de 18:1 TAG). Estos datos demuestran que los Ejemplos 1 y 36 inhiben la actividad MOGAT-2 para la secreción de TAG desde el intestino.

40 Los compuestos ilustrados de la presente invención se pueden formular fácilmente en composiciones farmacéuticas de acuerdo con las prácticas aceptadas, como las que se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co. Easton Pa. 1990. Un médico responsable del tratamiento u otro clínico podrán determinar una cantidad eficaz del compuesto para el tratamiento de una persona que lo necesite, en particular para el tratamiento de la hipertrigliceridemia. Se pueden formular composiciones farmacéuticas preferentes como comprimido o cápsula para administración oral. El comprimido o cápsula pueden incluir un compuesto de la presente invención en una cantidad eficaz para el tratamiento de un paciente que necesite tratamiento.

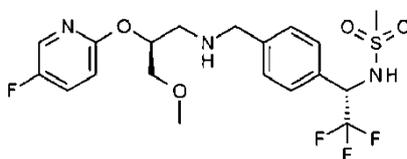
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula siguiente:



en la que

- 5 R1 se selecciona de: -CH₃ y -CF₃;
 R2 se selecciona de: H, -CH₃, -CH₂OCH₃ y -CH₂OCH₂CH₃;
 R3 se selecciona de: H, -alquilo C₁₋₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃;
 R4 se selecciona de: H, halo y -OCH₃;
 R5 se selecciona de H y halo;
- 10 A se selecciona de: CH, C-F, C-CN y N;
 X se selecciona de: CH, C-F, C-OCH₃ y N; y
 a condición de que solo uno de X y A sea N,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R2 se selecciona de: H, -CH₃, -CH₂OCH₃.
- 15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R3 se selecciona de: H, -CH₂OCH₃ y -CH₂OCH₂CH₃.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R4 se selecciona de: H y F.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es N.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que X es CH.
- 20 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[[[(2R)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-metoxipropil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida cristalino.
- 25 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es la sal clorhidrato de N-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4-[[[(2S)-2-[(5-fluoropiridin-2-il)oxi]-3-etoxipropil]amino)metil]fenil]etil]metanosulfonamida en forma cristalina **caracterizado por** un patrón de difracción de polvo de rayos X obtenido a partir de una fuente de CuK α ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$), que comprende picos en:
- 30 a) 14,95°, 18,13° y 21,14° +/- 0,2° en 2 θ ; o
 b) 12,71°, 14,95°, 18,13°, 18,67°, 21,14° y 27,76° +/- 0,2° en 2 θ ; o
 c) 5,46°, 11,10°, 12,71°, 13,97°, 14,95°, 18,13°, 18,67°, 21,14° y 27,76° +/- 0,2° en 2 θ .
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y al menos uno de un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en terapia.
- 35 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de la hipertrigliceridemia.