

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 435**

51 Int. Cl.:

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 413/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.10.2014 PCT/US2014/060869**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15057945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.10.2014 E 14853713 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 3057592**

54 Título: **Efectores del ensamblaje viral de la hepatitis B**

30 Prioridad:

18.10.2013 US 201361892591 P

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

31.01.2020

73 Titular/es:

**INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND
TECHNOLOGY CORPORATION (100.0%)
518 Indiana Avenue
Indianapolis, IN 46202, US**

72 Inventor/es:

**ZLOTNICK, ADAM;
LI, LICHUN;
TURNER, WILLIAM JR. y
FRANCIS, SAMSON**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 739 435 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

Efectores del ensamblaje viral de la hepatitis B

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos núm. 61/892,591, presentada el 18 de octubre de 2013.

10 Declaración de apoyo gubernamental

Esta invención se realizó con apoyo gubernamental bajo R01-AI067417 otorgado por el Instituto Nacional de Salud. El gobierno tiene determinados derechos sobre la invención.

15 Antecedentes

20 La hepatitis B (VHB) causa una hepatitis viral que puede llevar a una enfermedad hepática crónica y aumentar el riesgo de cirrosis hepática y cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular). En todo el mundo, más de 2 mil millones de personas se han infectado con el VHB, alrededor de 360 millones de personas tienen una infección crónica y cada año la infección por el VHB causa más de un millón de muertes. El VHB puede propagarse por los fluidos corporales: de madre a hijo, por el sexo y a través de los productos sanguíneos. Los niños nacidos de madres VHB positivas también pueden infectarse, a menos que se vacunen al nacer.

25 En la actualidad, el VHB crónico se trata principalmente con nucleósidos/nucleótidos (por ejemplo, entecavir) que suprimen el virus mientras el paciente permanece en tratamiento pero no eliminan la infección, incluso después de muchos años de tratamiento. Una vez que un paciente comienza a tomar análogos de nucleótidos, la mayoría debe continuar tomándolos o arriesgarse a la posibilidad de una respuesta inmune potencialmente mortal al rebote viral. Además, la terapia antiviral de nucleósidos puede conducir a la aparición de resistencia a los fármacos antivirales.

30 La única alternativa aprobada por la FDA a los análogos de nucleósidos/nucleótidos antivirales es el tratamiento con interferón α o interferón pegilado α . Desafortunadamente, la incidencia de eventos adversos y el perfil de interferón- α pueden resultar en una baja tolerabilidad, y muchos pacientes no pueden completar la terapia. Además, solo un pequeño porcentaje de pacientes se consideran apropiados para la terapia con interferón, ya que solo un pequeño subconjunto de pacientes con carga viral baja y una transaminitis mayor que 2 veces el límite superior de lo normal, son propensos a tener una respuesta clínica sostenida en un año de terapia con interferón. Como resultado, las terapias basadas en interferón se usan solo en un pequeño porcentaje de todos los pacientes diagnosticados que se eligen para el tratamiento.

40 Por lo tanto, los tratamientos actuales para el VHB pueden variar desde paliativo hasta negligencia benigna. Los análogos de nucleósidos suprimen la producción de virus, tratan el síntoma, pero dejan la infección intacta. El interferón α tiene efectos secundarios graves y menos tolerabilidad entre los pacientes y tiene éxito como estrategia de tratamiento finita en solo una pequeña minoría de pacientes. Existe una clara necesidad continua de tratamientos más efectivos para las infecciones por VHB.

45 Los documentos WO2010/118367 y WO2007/035010 se dirigen a pirimidinas para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis C. Sin embargo, estos documentos solo describen derivados de pirimidina condensados.

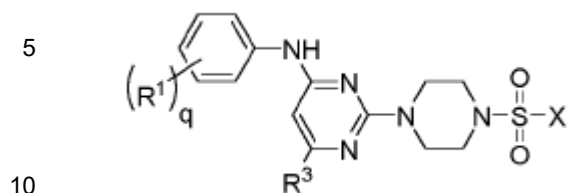
Resumen

50 La presente descripción se dirige en parte a compuestos de 2,4-diaminopirimidina que tienen actividad contra el virus de la hepatitis B, por ejemplo, al afectar el ensamblaje de proteínas de la cápside viral. Por ejemplo, los compuestos descritos pueden considerarse modificadores alostéricos de la proteína del núcleo CpAM, que pueden conducir a un ensamblaje defectuoso de la cápside viral. Sin estar limitado por ninguna teoría, tales CpAM pueden afectar las etapas "ascendentes" del ensamblaje de la cápside al alterar las concentraciones de Cp (proteína del núcleo) disponibles como dímeros en comparación con la cápside u otras formas multiméricas. Los compuestos descritos o los CpAM pueden afectar notablemente las funciones ascendentes del ensamblaje viral, como interferir con la transcripción del ADNccc, la estabilidad del ARN y/o las interacciones proteína-proteína.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende:

60 (i) un compuesto de Fórmula 1 que tiene la estructura:

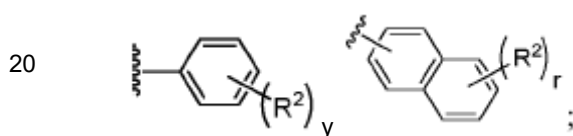
65



Fórmula 1

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

X se selecciona del grupo que consiste en



25

q es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

r es 0, 1, 2, 3, o 4;

R¹ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'');

w es 0, 1 o 2;

R' se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo;

R'' se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo; o R' y R'' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros;

R² se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'');

R³ se selecciona del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo;

en donde C₁-C₆alquilo o C₁-C₆alcoxi puede sustituirse de manera independiente para cada aparición opcionalmente con uno, dos o tres halógenos; y

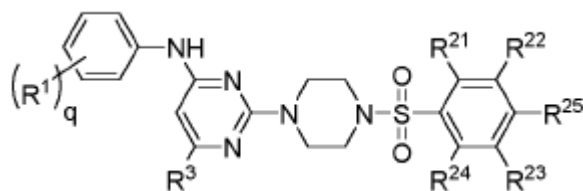
(ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45

En una modalidad adecuada, p es 1 o 2.

En una modalidad adecuada, el compuesto de Fórmula 1 se representa por la Fórmula 1-A:

50



55

Fórmula 1-A;

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

60

R²¹ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y halógeno;

R²² se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'');

65

R²³ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R''); y

R²⁴ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y halógeno;

R²⁵ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'');

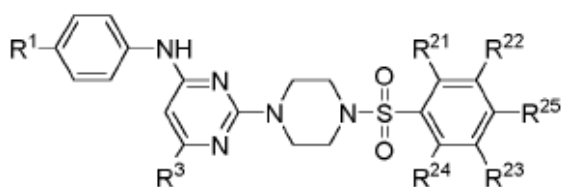
en donde C₁-C₆alquilo o C₁-C₆alcoxi puede sustituirse de manera independiente para cada aparición opcionalmente con uno, dos o tres halógenos.

En una modalidad adecuada, R²¹ y/o R²⁴ es -H; y/o R²² se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, y halógeno; y/o R²³ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, y halógeno; y/o R²⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, halógeno, ciano, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, y -N(R')(R'').

En una modalidad adecuada, R¹ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, halógeno, ciano, y -OH.

En una modalidad adecuada, q es 1 o 2.

En una modalidad adecuada, el compuesto de Fórmula 1 se representa por la Fórmula 1-B:



Fórmula 1-B

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad adecuada, R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -Br, ciano, -OCH₃, y -OCF₃.

En una modalidad adecuada, R²³ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -F y -OCH₃. En una modalidad adecuada, R²⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OC(CH₃)₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC(O)CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃.

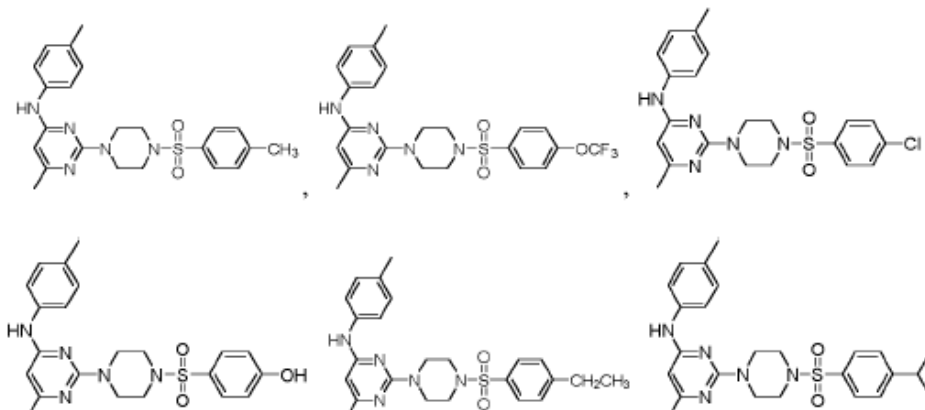
En una modalidad, R³ se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CF₃, y -C(CH₃)₃.

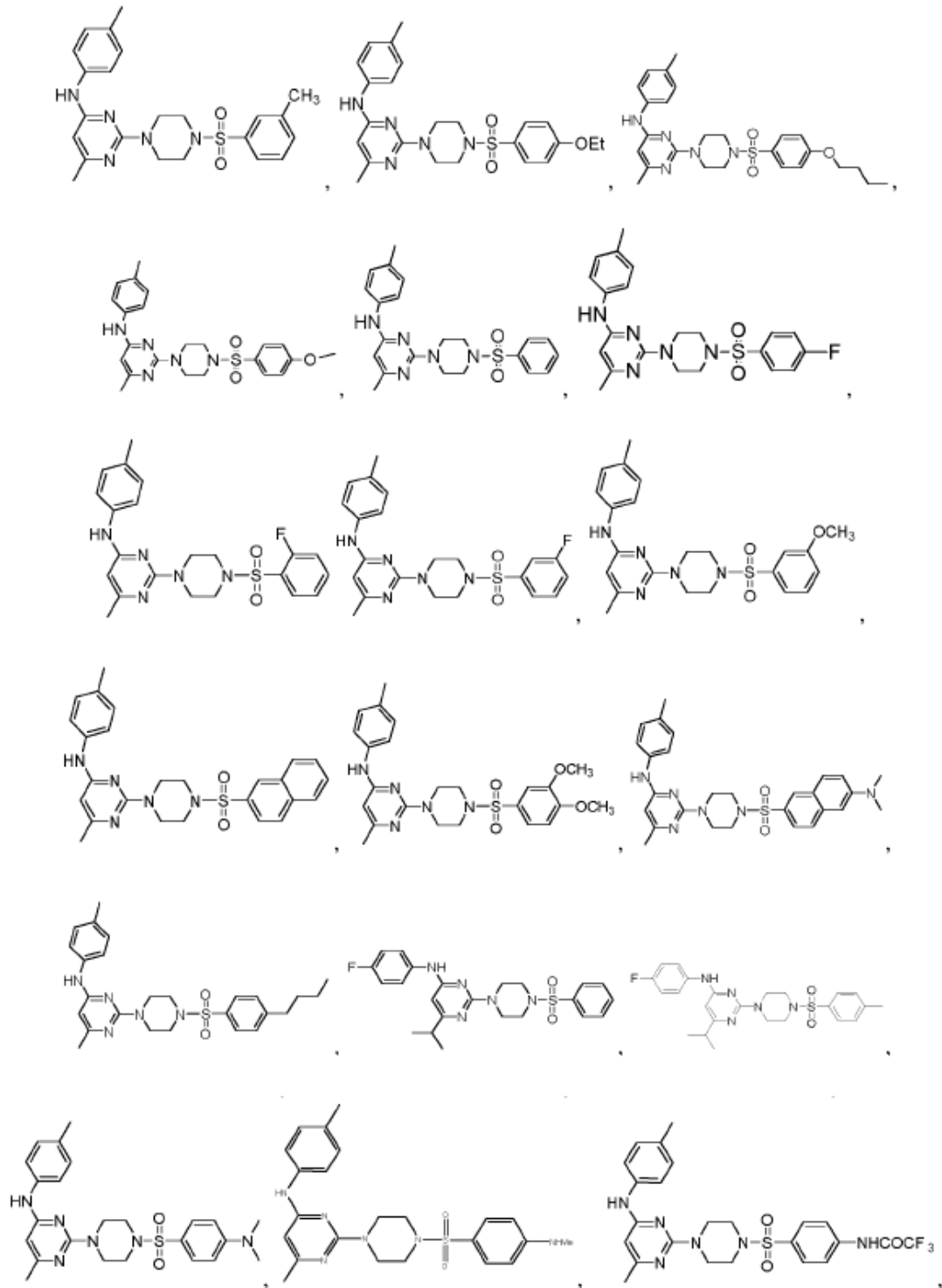
En una modalidad adecuada, R² se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -Br, ciano, -OCH₃, y -OCF₃.

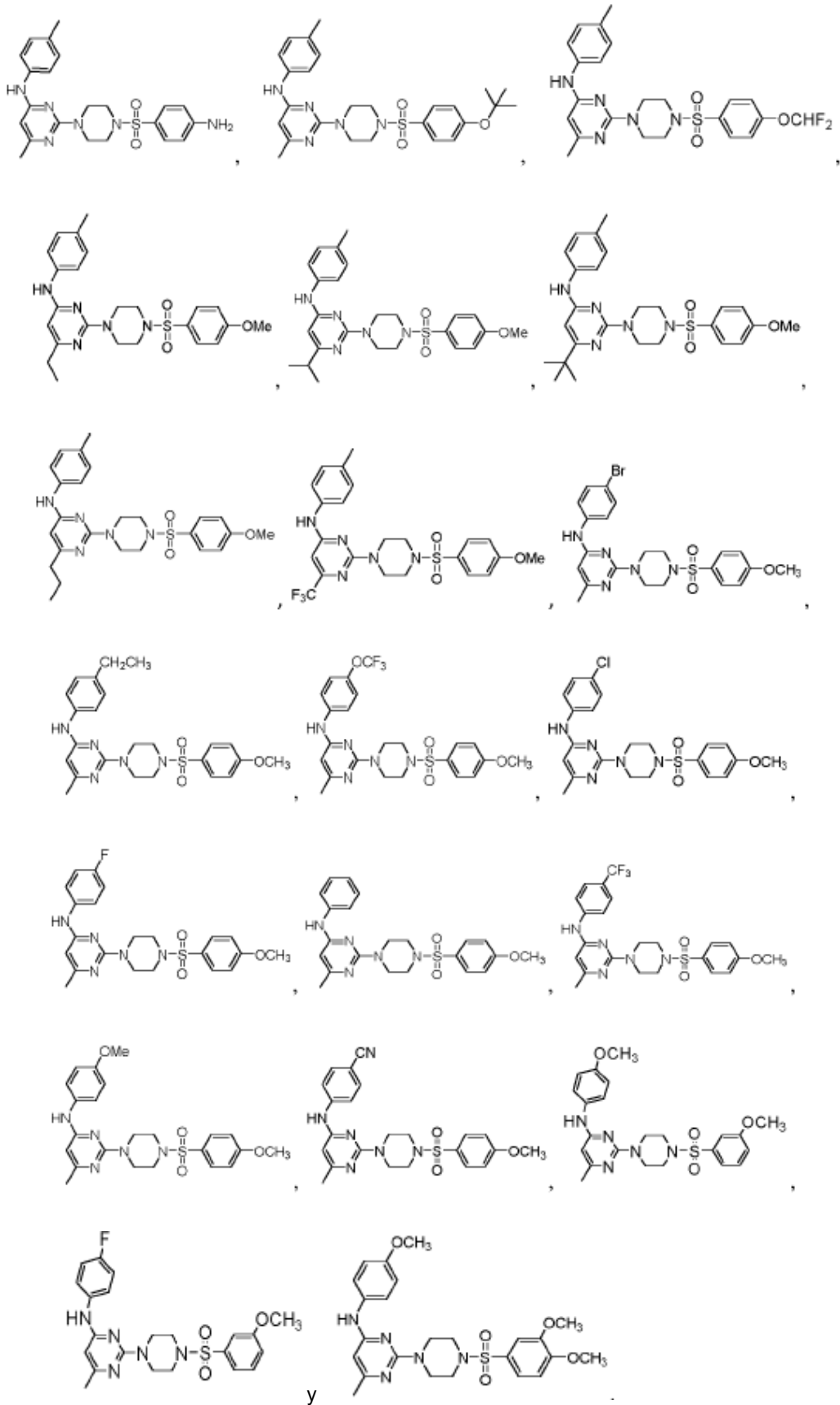
En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica del primer aspecto para el uso en el tratamiento, mejora, prevención o retraso sustancial de una infección viral de hepatitis B en un individuo, en donde la composición farmacéutica es para la administración al individuo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 1-A o Fórmula 1-B de acuerdo con el primer aspecto para el uso en el tratamiento de una infección viral de hepatitis B.

En una modalidad adecuada, el compuesto de la composición farmacéutica de acuerdo con el primer aspecto se selecciona del grupo que consiste en:







Descripción detallada

Definiciones

- 5 Los elementos y otros detalles de la descripción se describirán ahora más particularmente. Antes de una descripción más detallada de la presente invención, se recogen aquí ciertos términos empleados en la descripción, ejemplos y reivindicaciones anexas. Estas definiciones deben leerse a la luz del resto de la descripción y según se entienden por una persona experta en la técnica. Salvo que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente descripción tienen el mismo significado que el que se entiende comúnmente por un experto en la técnica.
- 10 Como se pretende en la presente descripción, los términos "uno" y "una" incluyen las referencias tanto en singular como en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, el término "un efector del ensamblaje" puede incluir uno o más de tales efectores.
- 15 "Tratamiento" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminución, reducción, modulación, o eliminación, que resulta en la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares.
- El término "alqueniilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-6 o 3-4 átomos de carbono, denominado en la presente descripción, por ejemplo, como C₂-C₆ alqueniilo, y C₃-C₄alqueniilo, respectivamente. Los grupos alqueniilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, buteniilo, penteniilo, etc.
- 20 El término "alcoxi", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un oxígeno (alquil-O-). Los grupos alcoxi ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, grupos con un grupo alquilo de 1-6 o 2-6 átomos de carbono, denominados en la presente descripción como C₁-C₆ alcoxi, y C₂-C₆ alcoxi, respectivamente. Los grupos alcoxi ilustrativos incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.
- 25 El término "alquilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado saturado, tal como un grupo lineal o ramificado de 1-6, 1-4, o 1-3 átomos de carbono, denominado en la presente descripción como C₁-C₆ alquilo, C₁-C₄ alquilo, y C₁-C₃ alquilo, respectivamente. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.
- 30 El término "alquinilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, tal como un grupo lineal o ramificado de 2-6, o 3-6 átomos de carbono, denominado en la presente descripción como C₂-C₆ alquinilo y C₃-C₆ alquinilo, respectivamente. Los grupos alquinilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, etc.
- 35 El término "cicloalcoxi", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un oxígeno (cicloalquil-O-).
- 40 El término "cicloalquilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo hidrocarburo monocíclico saturado o parcialmente insaturado, por ejemplo, 3-6, o 4-6 carbonos, denominado en la presente descripción, por ejemplo, como C₃-C₆ cicloalquilo o C₄-C₆cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexano, ciclohexeno, ciclopentano, ciclobutano o, ciclopropano.
- 45 Los términos "halo" o "halógeno", como se usan en la presente descripción, se refieren a F, Cl, Br, o I.
- 50 Los términos "hidroxi" e "hidroxilo", como se usa en la presente descripción, se refiere al radical -OH.
- "Farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" incluye entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción perjudicial cuando se administra a un animal, o a un humano, como apropiado. Para la administración en humanos, las preparaciones deben satisfacer las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza como se requiere por las normas de la Oficina de Biológicos de la FDA.
- 55 El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones además pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas suplementarias, adicionales, o mejoradas.
- 60 El término "composición farmacéutica", como se usa en la presente descripción, se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto descrito en la presente descripción, formulado junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.
- 65

"Individuo", "paciente", o "sujeto" se usan indistintamente e incluyen cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y con la máxima preferencia humanos. Los compuestos descritos en la presente descripción pueden administrarse a un mamífero, tal como un humano, pero además pueden administrarse a otros mamíferos tales como un animal que necesite de tratamiento veterinario, *por ejemplo*, animales domésticos (*por ejemplo*, perros, gatos, y similares), animales de granja (*por ejemplo*, vacas, ovejas, cerdos, caballos, y similares) y animales de laboratorio (*por ejemplo*, ratas, ratones, conejillos de indias, y similares). El mamífero tratado en los métodos de la descripción es deseablemente un mamífero en el cual se desea el tratamiento de la hepatitis B. "Modulación" incluye antagonismo (*por ejemplo*, inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

En la presente descripción, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad del compuesto sujeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que busca el investigador, el veterinario, el médico u otro clínico. Los compuestos descritos en la presente descripción se administran en cantidades terapéuticamente efectivas para tratar una enfermedad.

El término "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", como se usa en la presente descripción, se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos usados en las presentes composiciones. Los compuestos que se incluyen en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con varios ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición ácida no tóxicas, es decir, sales que contiene aniones farmacológicamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos que se incluyen en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con varios cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos y, particularmente, sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio, y hierro. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen una porción básica o ácida pueden formar además sales farmacéuticamente aceptables con varios aminoácidos. Los compuestos de la descripción pueden contener tanto grupos ácidos y básicos; por ejemplo, un grupo ácido amino y uno carboxílico. En tal caso, el compuesto puede existir como una sal de adición ácida, un zwitterion, o una sal base.

Los compuestos de la descripción pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y, por lo tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. El término "estereoisómeros", cuando se usa en la presente descripción, consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos pueden designarse por los símbolos "R" o "S", en dependencia de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico. La presente descripción abarca varios estereoisómeros de estos compuestos y las mezclas de estos. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros. Las mezclas de los enantiómeros o diastereómeros pueden designarse "(±)" en la nomenclatura, pero el técnico experto reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral implícitamente.

Los compuestos de la descripción pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y, por lo tanto, existen como isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. Los enantiómeros y diastereómeros pueden designarse por los símbolos "(+)", "(-)", "R" o "S", en dependencia de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico, pero el técnico experto reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral implícitamente. Los isómeros geométricos, resultantes de la disposición de los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono o la disposición de los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o anillo heterocíclico, pueden existir además en los compuestos de la presente descripción. El símbolo ----- indica un enlace que puede ser un enlace simple, doble o triple como se describe en la presente descripción. Los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono se designan como que están en la configuración "Z" o "E" en donde los términos "Z" y "E" se usan de acuerdo con las normas de la IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan enlaces dobles abarcan los isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un enlace doble carbono-carbono pueden denominarse alternativamente como "cis" o "trans", donde "cis" representa los sustituyentes en el mismo lado del enlace doble y "trans" representa los sustituyentes en lados opuestos del enlace doble. La disposición de los sustituyentes alrededor de un anillo carboxílico se denomina "cis" o "trans". El término "cis" representa los sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo, y el término "trans" representa los sustituyentes en los lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de los compuestos en donde los sustituyentes se disponen tanto en el mismo lado como en el lado opuesto del anillo se designan "cis/trans".

El término "estereoisómeros", cuando se usa en la presente descripción, consiste en todos los isómeros geométricos, enantiómeros o diastereómeros. La presente descripción abarca varios estereoisómeros de estos compuestos y las mezclas de estos.

Los enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos de la presente descripción pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o

estereogénicos, o por la preparación de mezclas racémicas seguida de métodos de resolución bien conocidos para aquellos expertos en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) la unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, la separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y la liberación del producto ópticamente puro a partir del auxiliar, (2) la formación de la sal que emplea un agente de resolución ópticamente activo, (3) la separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas de cromatografía líquida quiral o (4) la resolución cinética mediante el uso de reactivos químicos estereoselectivos o enzimáticos. Las mezclas racémicas pueden resolverse además en sus componentes enantiómeros por métodos bien conocidos, tales como la cromatografía gaseosa de fase quiral o la cristalización del compuesto en un solvente quiral. La síntesis estereoselectiva, una reacción química o enzimática en la que un único reactivo forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno pre-existente, es bien conocido en la técnica. La síntesis estereoselectiva abarca las transformaciones enantio- y diastereoselectiva. Por ejemplo, ver Carreira y Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables como el agua, etanol, y similares. En un ejemplo, el compuesto es amorfo. En un ejemplo, el compuesto es un polimorfo. En otro ejemplo, el compuesto está en una forma cristalina.

La descripción abarca además los compuestos marcados isotópicamente como se describe en la presente descripción, que son idénticos a aquellos descritos en la presente descripción, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la descripción puede tener uno o más átomos de H reemplazados con deuterio.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente descritos (*por ejemplo*, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en los ensayos de distribución en los tejidos de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados (*es decir*, ^3H) y carbono-14 (*es decir*, ^{14}C) se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tal como deuterio (*es decir*, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (*por ejemplo*, vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducida) y por lo tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la descripción pueden prepararse generalmente mediante los procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos de la presente descripción, mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

El término "profármaco" se refiere a los compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto descrito o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede producirse por varios mecanismos (tales como por esterasa, amidasa, fosfatasa, metabolismo oxidativo y/o reductor) en varias ubicaciones (tales como en el lumen intestinal o sobre el tránsito del intestino, la sangre o el hígado). Los profármacos son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, ver Rautio, Kumpulainen, y otros, *Nature Reviews Drug Discovery* 2008, 7, 255). Por ejemplo, si un compuesto de la descripción o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo ácido carboxílico funcional, un profármaco puede comprender un éster formado por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido, por ejemplo con un grupo tal como $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_{12})$ alcanoiloximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcóxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcóxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcóxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, *N*-(alcóxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(*N*-(alcóxicarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, γ -butirolacton-4-ilo, di-*N,N*-($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquilamino($\text{C}_2\text{-C}_3$)alquilo (tal como β -dimetilaminoetil), carbamoil-($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquilo, *N,N*-di($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquilcarbamoil-($\text{C}_1\text{-C}_2$)alquilo y piperidino-, pirrolidino- o morfolino($\text{C}_2\text{-C}_3$)alquilo.

De manera similar, si un compuesto descrito en la presente descripción contiene un grupo alcohol funcional, un profármaco puede formarse por el reemplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcanoiloximetilo, 1-((C_{1-6})alcanoiloxi)etilo, 1-metil-1-(($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcanoiloxi)etilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcóxicarboniloximetilo, *N*-($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcóxicarbonilaminometilo, succinoilo, ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alcanoilo, α -amino($\text{C}_1\text{-C}_4$)alcanoilo, arilacilo y α -aminoacilo, o α -aminoacil- α -aminoacilo, donde cada grupo α -aminoacilo se selecciona de manera independiente de los L-aminoácidos de origen natural, o $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $\text{-P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquil})_2$, o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un hidrato de carbono).

Si un compuesto descrito en la presente descripción incorpora un grupo amina funcional, un profármaco puede formarse, por ejemplo, por la creación de una amida o carbamato, un derivado *N*-aciloxialquilo, un derivado (oxodioxolenil)metilo, una base *N*-Mannich, imina o enamina. Adicionalmente, una amina secundaria puede escindirse metabólicamente para generar una amina primaria bioactiva, o una amina terciaria puede escindirse metabólicamente para generar una amina primaria o secundaria bioactiva. Por ejemplo, ver Simplício y otros., *Molecules* 2008, 13, 519 y las referencias en ella.

La presente invención se basa en parte en el descubrimiento de que ciertas clases de compuestos, tales como los descritos en la presente descripción, pueden activar el ensamblaje de la cápsida viral de manera independiente de las señales de nucleación normales, por ejemplo, actúan como moduladores alostéricos de la proteína del núcleo que tienen

un efecto contra el VHB. Por ejemplo, los compuestos descritos pueden activar el ensamblaje de la cápside viral de manera independiente de las señales de nucleación normales.

5 El virus de la hepatitis B, por ejemplo, consiste en una envoltura, un núcleo de nucleocápside, ADN viral y transcriptasa inversa (RT). La infección comienza cuando el virus entra en el huésped. El núcleo viral que contiene el ADN viral y la RT se transfieren luego al citoplasma y al núcleo del huésped, un proceso en el cual el ADN viral circular y parcialmente bicatenario se libera del núcleo viral.

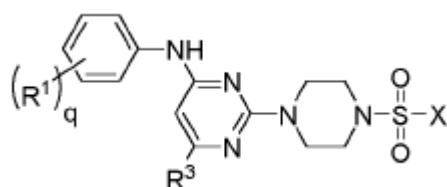
10 Dentro del núcleo, el ADN viral se convierte en un ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc), que codifica un ARN pregenómico (ARNpg) y otros ARNm. El ARN pregenómico, exportado al citoplasma, codifica la proteína del núcleo y la transcriptasa inversa. La encapsidación del ARN pregenómico y la transcriptasa inversa por la proteína del núcleo da como resultado la formación de núcleos de VHB inmaduros que maduran a medida que el ARN pregenómico se transcribe de forma inversa al ADN circular y parcialmente bicatenario, completando el ciclo.

15 El ensamblaje del núcleo viral es crucial para la infección por VHB. La cápside en sí misma es un complejo de 120 copias de homodímeros de la proteína del núcleo que se autoensamblan espontáneamente. En presencia de efectores del ensamblaje (AE), el ensamblaje de la cápside comienza con un complejo de CpAM•Cp (Efactor del ensamblaje•Proteína del núcleo) en lugar de esperar por el complejo de nucleación de RT•ARNpg biológico; la cápside resultante es así defectuosa. Los CpAM pueden aprovechar el consumo de unas pocas moléculas necesarias para que la nucleación se consuma, por ejemplo, hasta 117 dímeros Cp. Para nuclear el ensamblaje, en algunos ejemplos, los CpAM pueden tener una o ambas actividades, tales como interactuar sustancialmente con o, por ejemplo, unirse a dímeros Cp, activar el ensamblaje y/o sustancialmente enlazar o interactuar con cápsides a, por ejemplo, una afinidad más alta en comparación con la unión al dímero Cp.

25 Las proteínas del núcleo también desempeñan funciones ascendente del ensamblaje de la cápside y se asocian con el ADNccc nuclear y afectan su estabilidad y transcripción; se involucran en la exportación del ARN pregenómico desde el núcleo.

30 Por ejemplo, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden afectar el ensamblaje del virus al interactuar con los dímeros de la proteína del núcleo y las cápsides, y/o pueden afectar la actividad ascendente de la proteína del núcleo del ensamblaje de la cápside. El ensamblaje defectuoso puede suprimir inmediatamente la producción de virus. La actividad ascendente de Cp suprimida del ensamblaje también puede interferir con las actividades del virus requeridas para la estabilidad de la infección en sí. Por ejemplo, los compuestos proporcionados pueden tratar con éxito el VHB con un curso de terapia finito (a diferencia de la terapia potencialmente necesaria de por vida con los nucleósidos/nucleótidos antivirales actuales), por ejemplo, dicha terapia finita resultaría de una pérdida de nuevas proteínas virales y ARNm que resultan de la modificación epigenética del ADNccc viral, así como de una reducción de nuevos viriones infecciosos. En otras palabras, los compuestos descritos pueden activar el ensamblaje de la cápside viral de manera independiente de las señales de nucleación normales lo que conduce al ensamblaje defectuoso: el ensamblaje de la cápside comienza con un complejo AE•Cp en lugar de esperar el complejo de nucleación RT•ARNpg biológico; la cápside resultante o complejo aberrante, por ejemplo, no puede soportar la producción de un nuevo virión. En algunos ejemplos, los compuestos descritos pueden aprovechar el consumo de unas pocas moléculas necesarias para que la nucleación consuma hasta 120 dímeros Cp. Sin limitarse por la teoría, los compuestos descritos pueden, por ejemplo, alterar la concentración de Cp (proteína del núcleo), que probablemente se requiera para las actividades ascendentes del ensamblaje de la cápside. La supresión de la actividad ascendente de Cp del ensamblaje interfiere con las interacciones de Cp con el reservorio viral (ADNccc). Esto puede conducir a la eliminación de la infección mediante la reducción de las proteínas virales y la actividad del ADNccc.

50 La descripción proporciona, en un ejemplo, los compuestos de Fórmula 1 a continuación, y una composición farmacéutica que comprende: (i) un compuesto de Fórmula 1 que tiene la estructura:

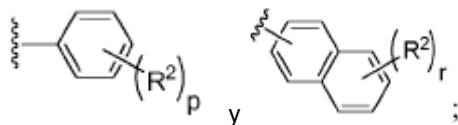


60 Fórmula 1

o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

65 X se selecciona del grupo que consiste en

5



10

q es 0, 1, 2, 3 o 4;
p es 0, 1, 2, 3, o 4;
r es 0, 1, 2, 3, o 4;

15

R¹ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'');
w es 0, 1 o 2;

20

R' se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo;
R'' se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo; o R' y R'' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros;
R² se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R''); y
R³ se selecciona del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo;

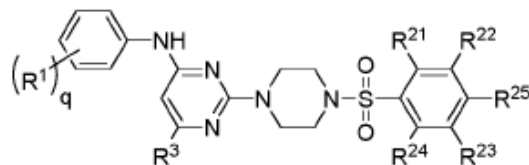
25

en donde C₁-C₆alquilo o C₁-C₆alcoxi puede sustituirse de manera independiente para cada aparición opcionalmente con uno, dos o tres halógenos; y (ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En ciertos ejemplos, p es 1 o 2.

En ciertas modalidades, el compuesto de Fórmula 1 se representa por la Fórmula 1-A:

30



35

Fórmula 1-A;

40

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

45

R¹ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'');

50

R²¹ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y halógeno;
R²² se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'');

55

R²³ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R''); y

R²⁴ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y halógeno;
R²⁵ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'');
w es 0, 1 o 2;

60

q es 0, 1, 2, 3 o 4;
R' se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo;
R'' se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo; o R' y R'' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros;
R³ se selecciona del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo;

65

en donde C₁-C₆alquilo o C₁-C₆alcoxi puede sustituirse de manera independiente para cada aparición opcionalmente con uno, dos o tres halógenos;

en donde C₁-C₆alquilo o C₁-C₆alcoxi puede sustituirse de manera independiente para cada aparición opcionalmente con uno, dos o tres halógenos.

En ciertos ejemplos, R²¹ y/o R²⁴ es -H.

En ciertos ejemplos, R²² se selecciona del grupo que consiste en H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'').

En ciertos ejemplos, R²² se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, y halógeno.

En ciertos ejemplos, R²³ se selecciona del grupo que consiste en H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'').

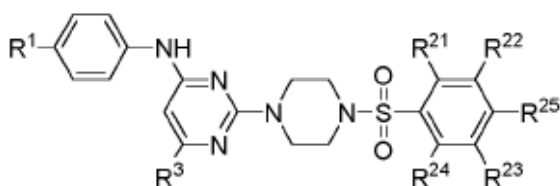
En ciertos ejemplos, R²³ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, y halógeno.

En ciertos ejemplos, R²⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, halógeno, ciano, -CO₂R', -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, y -N(R')(R'').

En ciertos ejemplos, R¹ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, halógeno, ciano, y -OH.

En ciertos ejemplos, q es 1 o 2.

En ciertos ejemplos, el compuesto de Fórmula 1 se representa por la Fórmula 1-B:



Fórmula 1-B

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este; en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -Br, ciano, -OCH₃, y -OCF₃;

R²³ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -F, y -OCH₃; y

R²⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OC(CH₃)₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃, con otros sustituyentes R como anteriormente.

En ciertos ejemplos, R³ de Fórmula 1, 1-A o 1-B se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CF₃, y -C(CH₃)₃.

En ciertos ejemplos, R² de Fórmula 1, 1-A o 1-B se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -Br, -CN, -OCH₃, y -OCF₃.

La presente descripción proporciona un método para tratar, mejorar, prevenir o retrasar sustancialmente una infección viral de hepatitis B en un individuo, el método comprende administrar al individuo un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción.

La presente descripción se refiere al uso de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 1-A o Fórmula 1-B en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección viral de hepatitis B.

Los compuestos descritos pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica. Un compuesto descrito puede prepararse mediante el uso de un método que comprende proporcionar pirimidina 2,4-dicloro-6-sustituida y un grupo anilina R-sustituido juntos en un solvente orgánico (en donde R puede seleccionarse del R¹ anterior) y luego poner en contacto un compuesto resultante con Z (por ejemplo, grupo piperazina o 4-amino anilina).

A continuación, se añade un grupo sulfonilbenceno opcionalmente sustituido. Además, en la presente descripción se describe un método para tratar la infección por VHB (por ejemplo, una infección aguda o crónica por VHB) en un paciente

que lo necesite. El método incluye administrar a un paciente una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito.

5 Para el uso de acuerdo con este método, se espera que la dosis apropiada varíe dependiendo, por ejemplo, del compuesto particular empleado, el modo de administración y la naturaleza y gravedad de la infección a tratar, así como la infección específica a tratar y esté dentro del ámbito del médico tratante. Generalmente, una dosis de administración indicada puede estar en el rango entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, la dosis de administración del compuesto puede ser inferior a 10 mg/kg de peso corporal. En otros casos, la dosis de administración puede ser inferior a 5 mg/kg de peso corporal. En otros casos más, la dosis de administración puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. La dosis puede administrarse convenientemente una vez al día, o en dosis divididas hasta, por ejemplo, cuatro veces al día o en forma de liberación sostenida.

15 Un compuesto o composición puede administrarse por cualquier vía convencional, en particular: enteralmente, tópicamente, oralmente, nasalmente, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, a través de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones inyectables, para inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Las formulaciones y composiciones farmacéuticas adecuadas incluirán las formuladas de una manera convencional mediante el uso de uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables, y cualquiera de los conocidos y disponibles comercialmente y actualmente empleados en el entorno clínico. Por lo tanto, los compuestos pueden formularse para administración oral, bucal, tópica, parenteral, rectal o transdérmica o en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación (ya sea por vía oral o nasal).

25 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglomerantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón-glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o bien pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales de tampones, saborizantes, colorantes y edulcorantes según sea apropiado.

40 Las preparaciones para la administración oral también pueden formularse adecuadamente para proporcionar una liberación controlada o una liberación sostenida del(de los) compuesto(s) activo(s) durante un período prolongado. Para la administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional conocida por el experto en la técnica.

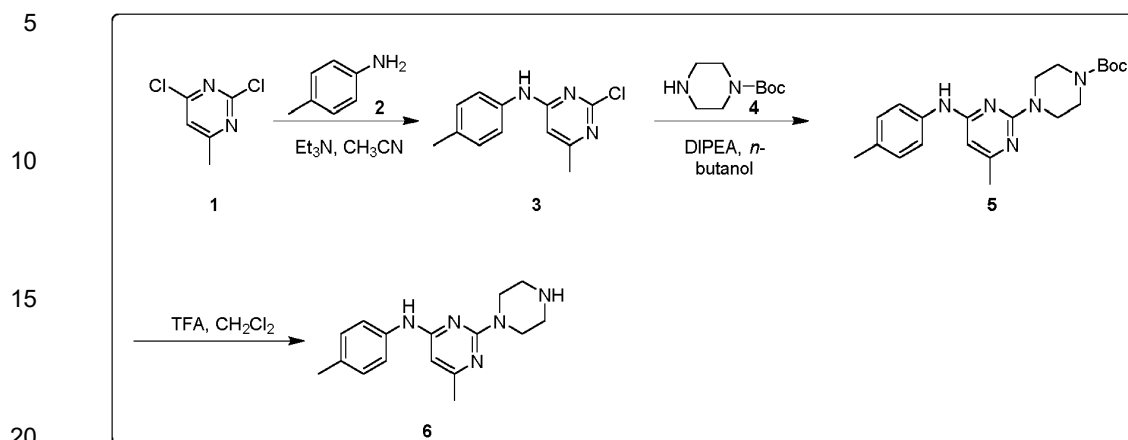
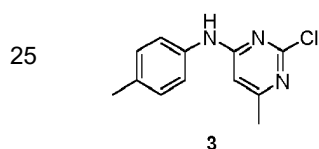
45 Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con adición de un conservante. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener aditivos tales como agentes para suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el compuesto puede encontrarse en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos antes de su uso. Los compuestos también pueden formularse para la administración rectal como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

50 En algunos casos, los compuestos descritos pueden administrarse como parte de una terapia de combinación junto con uno o más antivirales. Los antivirales ilustrativos incluyen análogos de nucleósidos, interferón α y otros efectores del ensamblaje, por ejemplo, heteroarildihidropirimidinas (HAP) tales como metil 4-(2-cloro-4-fluorofenil)-6-metil-2-(piridin-2-il)-1,4-dihidropirimidina-5-carboxilato. Esto puede implicar administrar a un sujeto una primera cantidad de un compuesto descrito en combinación con una segunda cantidad de un antiviral, en donde la primera y la segunda cantidad juntas comprenden una cantidad farmacéuticamente efectiva. La primera cantidad, la segunda cantidad, o ambas pueden ser iguales, más o menos que las cantidades efectivas de cada compuesto administrado como monoterapias. Las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto descrito y el antiviral pueden administrarse conjuntamente al sujeto, es decir, administrarse al sujeto de forma simultánea o por separado, en cualquier orden dado y por la misma o diferentes vías de administración. En algunos casos, puede ser ventajoso iniciar la administración de un compuesto descrito o composición primero, por ejemplo, uno o más días o semanas antes del inicio de la administración del antiviral. Además, pueden administrarse medicamentos adicionales junto con la terapia de combinación anterior.

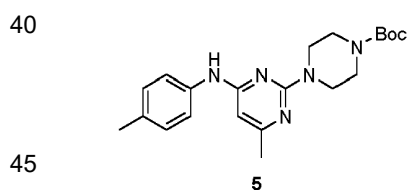
EJEMPLOS

65

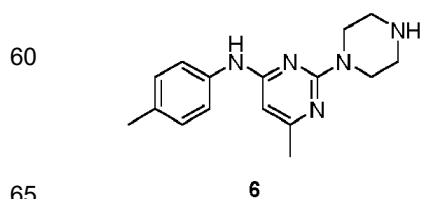
Ejemplo 1 - Síntesis de los Intermedios Comunes 6 y 13

Síntesis de 6-metil-2-(piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (6) - un Intermedio Común:Síntesis de 2-cloro-6-metil-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (3):

30 A una solución agitada de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina 1 (600 mg, 3,68 mmol) en CH₃CN (5 ml) en atmósfera de argón se añadieron *p*-toluidina 2 (473 mg, 4,41 mmol) y trietilamina (0,77 ml, 5,52 mmol) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 24 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacio* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 10 % etil acetato (EtOAc)/hexano para proporcionar el compuesto 3 (300 mg, 35 %) como un sólido blanquecino. TLC: 20 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,4); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,76 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

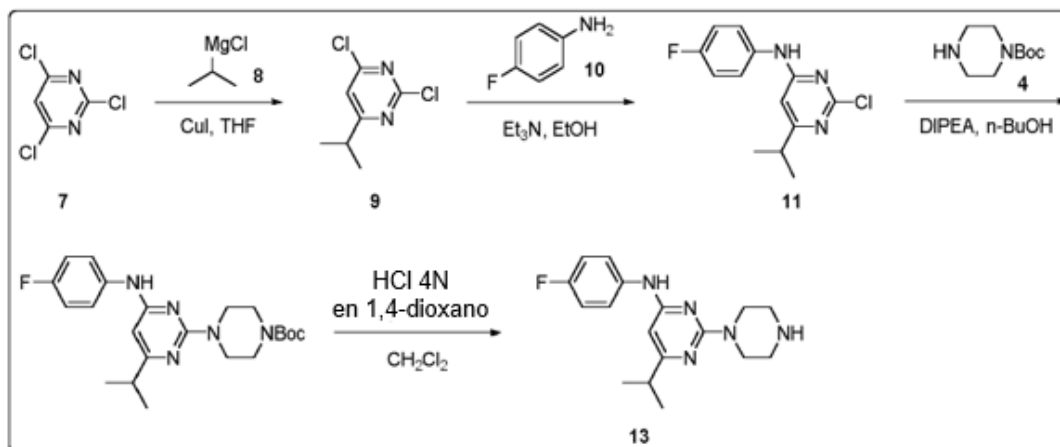
Síntesis de *tert*-butil 4-(4-metil-6-(*p*-tolilamino) pirimidin-2-il) piperazina-1-carboxilato (5):

50 A una solución agitada del compuesto 3 (200 mg, 0,85 mmol) en *n*-butanol (3 ml) en atmósfera de argón se añadieron *tert*-butil piperazina-1-carboxilato 4 (238 mg, 1,28 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA; 0,30 ml, 1,70 mmol) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacio* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 20 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 5 (220 mg, 67 %) como un sólido blanquecino. TLC: 20 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,5); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 4H), 3,31 (t, *J* = 5,6 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

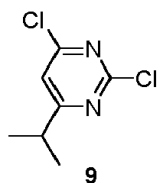
Síntesis de 6-metil-2-(piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (6):

A una solución agitada del compuesto 5 (220 mg, 0,57 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) en atmósfera inerte se añadió ácido trifluoroacético (0,25 ml, 2,86 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a 15 °C y se agitó durante 30 min. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío*. El residuo se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto 6 (130 mg, 80 %) como un sólido blanquecino. TLC: 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0,2); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 8,98 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,67 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,81 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

10 Síntesis de *N*-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(piperazin-1-il)pirimidin-4-amina (13) - un Intermedio Común:

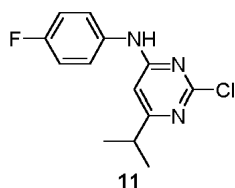


30 Síntesis de 2,4-dicloro-6-isopropilpirimidina (9):



A una solución agitada de 2,4,6-tricloropirimidina 7 (10 g, 54,49 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF; 200 ml) se añadieron cloruro de isopropil magnesio 8 (solución 2 M en THF, 54,5 ml, 109,0 mmol) y yoduro de cobre (520 mg, 2,72 mmol) a -20 °C en atmósfera de argón; la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 2 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 9 (6 g, 58 %) como un líquido incoloro. TLC: 7 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,8); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,16 (s, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

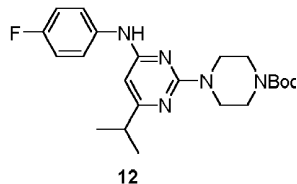
50 Síntesis de 2-cloro-*N*-(4-fluorofenil)-6-isopropilpirimidin-4-amina (11):



A una solución agitada del compuesto 9 (4,5 g, 23,56 mmol) en etanol (50 ml) se añadieron 4-fluoroanilina 10 (2,61 g, 23,56 mmol) y trietilamina (5,1 ml, 35,34 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de argón; se calentó a 70 °C y se agitó durante 24 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 4 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 11 (3,5 g, 56 %) como un sólido

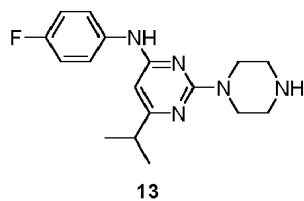
blanquecino. TLC: 10 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,2); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,30-7,28 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,96 (brs, 1H), 6,30 (s, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 1,21 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Síntesis de *tert*-butil 4-(4-((4-fluorofenil)amino)-6-isopropilpirimidin-2-il) piperazina-1-carboxilato (12):



A una solución agitada del compuesto 11 (3,5 g, 13,21 mmol) en *n*-butanol (60 ml) se añadieron *tert*-butil piperazina-1-carboxilato 4 (3,66 g, 19,81 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,65 ml, 19,81 mmol) en un tubo sellado a temperatura ambiente en atmósfera de argón; la mezcla se calentó a 120 °C y se agitó durante 36 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 10 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 12 (4 g, 73 %) como un sólido blanco. TLC: 10 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,8); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,30-7,28 (m, 2H), 7,03 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,32 (br s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,77 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 3,49-3,46 (m, 4H), 2,72-2,61 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Síntesis de *N*-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-(piperazin-1-il)pirimidin-4-amina (13):



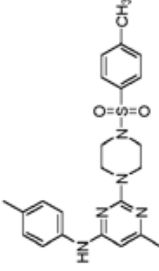
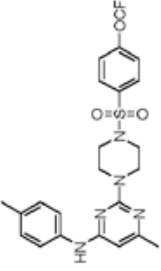
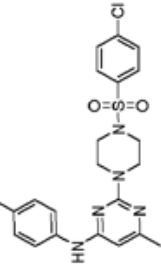
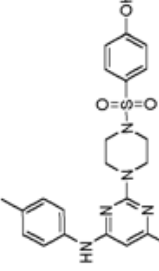
A una solución agitada del compuesto 12 (500 mg, 1,2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4 ml) a 0 °C en atmósfera de argón; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío*. El residuo se neutralizó con solución de NaHCO_3 al 10 % (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto 13 (340 mg, 90 %) como un sólido blanquecino. TLC: 10 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (R_f : 0,2); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9,09 (s, 1H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,11 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,60 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,71 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,67-2,58 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Ejemplo 2 - Síntesis de los Compuestos Objetivos 1-22

Los intermedios 6 y 13 se convirtieron en productos finales, ya sea mediante el uso de cloruros de sulfonilo disponibles comercialmente o por cloruros de sulfonilo preparados empleando el procedimiento típico A y los resultados se recogen en la Tabla 1 a continuación.

Procedimiento típico A: A una solución agitada del compuesto 6 (40 mg, 0,14 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) en atmósfera de argón se añadieron piridina (0,06 ml, 0,70 mmol) y cloruro de sulfonilo (29,5 mg, 0,15 mmol) a 0 °C; se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml), se lavó con agua (15 ml), HCl 1N (10 ml), solución de NaHCO_3 al 10 % (15 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *en vacío* para obtener el producto crudo. El material precipitado se secó directamente *en vacío* o se trituró o se purificó por cromatografía en columna para proporcionar los compuestos objetivos deseados.

Tabla 1

Compuesto Objetivo No.	Estructura	Procedimiento, Intermedio	Rx. Rendimiento	Espectro de Masa Encontrado	Espectro de Masa Calculado	¹ H-NMR
1		A, 6	41 %	438,6 (M ⁺⁺¹);	437,19 para C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,43-7,38 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,89 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H)
2		A, 6	21 %	508,6 (M ⁺⁺¹);	507,16 para C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₃ S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 7,89 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,78 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,97 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H)
3		A, 6	39 %	458,7 (M ⁺⁺¹)	457,13 para C ₂₂ H ₂₄ ClN ₅ O ₂ S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,78 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,95 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H);
4		A, 6	33 %	490,4 (M ⁺⁺¹);	439,17 para C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃ S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 10,51 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,86 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H);

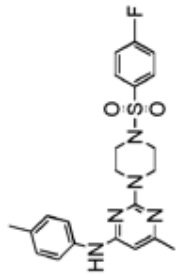
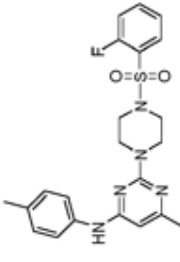
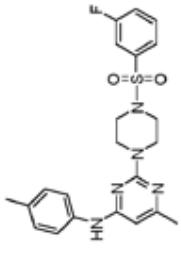
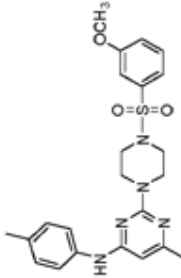
Continuación

Compuesto Objetivo No.	Estructura	Procedimiento, Intermedio	Rx. Rendimiento	Espectro de Masa Encontrado	Espectro de Masa Calculado	¹ H-NMR
5		A, 6	24 %	452,7 (M+++1);	451,20 para C24H29N5O2S	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,18 (t, J = 7,6 Hz, 3H);
6		A, 6	66 %	466,7 (M+++1);	465,22 para C25H31N5O2S	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9,01 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,90 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H);
7		A, 6	46 %	438,6 (M+++1);	437,19 para C23H27N5O2S	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9,01 (s, 1H), 7,55-7,50 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,91 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,39 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H);
8		A, 6	59 %	468,6 (M+++1);	467,20 para C24H29N5O3S	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 5,86 (s, 1H), 4,10 (q, 2H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H);

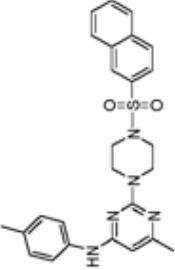
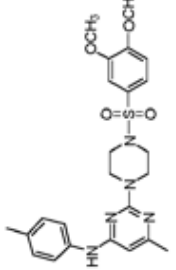
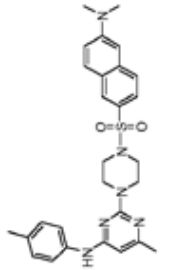
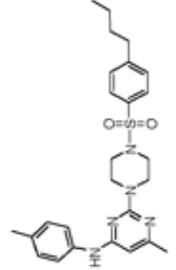
Continuación

Compuesto Objetivo No.	Estructura	Procedimiento, Intermedio	Rx. Rendimiento	Espectro de Masa Encontrado	Espectro de Masa Calculado	¹ H-NMR
9		A, 6	43 %	496,7 (M++1);	495,23 para C26H33N5O3S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,01 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12-7,07 (m, 4H), 5,86 (s, 1H), 4,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,87 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,72-1,65 (m, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,6 Hz, 3H);
10		A, 6	92 %	481,2022	476,2008 para C24H29N6O3S (M++H)+	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,71 - 7,61 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,12 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 6,34 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,87 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,00 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)
11		A, 6	59 %	454,1926	454,1913 para C23H28N5O3S (M++H)+	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 - 7,55 (m, 2H), 7,08 (s, 4H), 6,96 - 6,86 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,83 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,79 (s, 3H), 2,95 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,14 - 2,02 (m, 3H).
12		A, 6	73 %	424,1810	424,1807 para C22H26N5O2S (M++H)+	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60-7,44 (m, 3H), 7,13 (s, 4H), 6,29 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,03 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (br s, 3H).

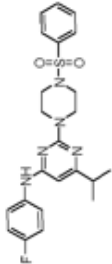
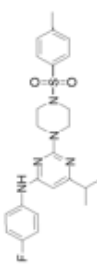
Continuación

Compuesto Objetivo No.	Estructura	Procedimiento, Intermedio	Rx. Rendimiento	Espectro de Masa Encontrado	Espectro de Masa Calculado	¹ H-NMR
13		A, 6	64 %	442.1731	442,1713 para C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ FS (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 - 7,70 (m, 2H), 7,22 - 7,07 (m, 6H), 6,29 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,89 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,02 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).
14		A, 6	55 %	442,2 (M+H) ⁺	442,1713 para C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ FS (M+H) ⁺	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,85 (t, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,28 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,12 (m, 5H), 6,32 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,91 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).
15		A, 6	67 %	442,2 (M+H) ⁺	442,1713 para C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₂ FS (M+H) ⁺	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,68 - 7,36 (m, 5H), 7,29 - 7,26 (m, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,02 (t, 4H), 3,18 (t, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).
16		A, 6	60 %	454,2 (M+H) ⁺	454,1913 para C ₂₂ H ₂₈ N ₅ O ₃ S (M+H) ⁺	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Hz, 3H), 7,38 (d, J = 1,4 Hz, 4H), 7,29 - 7,27 (m, J = 6,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 4H), 6,43 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,02 (t, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,18 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

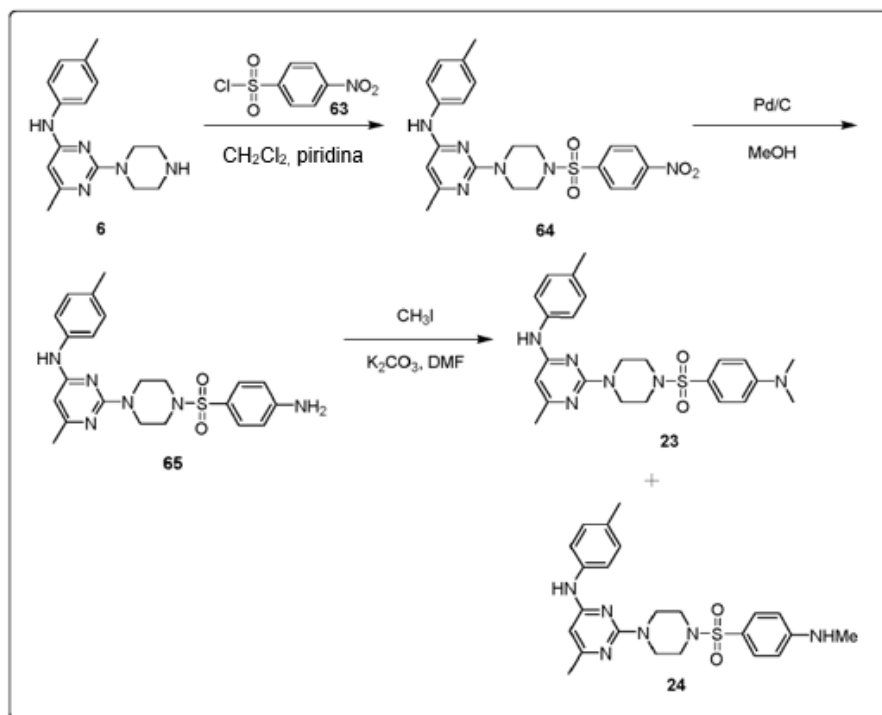
Continuación

Compuesto Objetivo No.	Estructura	Procedimiento, Intermedio	Rx. Rendimiento	Espectro de Masa Encontrado	Espectro de Masa Calculado	¹ H-NMR
17		A, 6	55 %	474,2 (M+H) ⁺	474,1964 para C ₂₆ H ₂₈ N ₅ O ₂ S (M+H) ⁺	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,47 (s, 1H), 8,10 (t, 3H), 8,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 3H), 7,40 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,05 (t, 4H), 3,25 (t, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).
18		A, 6	50 %	484,2 (M+H) ⁺	484,2019 para C ₂₄ H ₃₀ N ₅ O ₄ S (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,05 - 4,01 (m, J = 7,9, 3,9 Hz, 10H), 3,16 (t, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).
19		A, 6	61 %	517,3 (M+H) ⁺	517,2386 para C ₂₄ H ₃₀ N ₆ O ₂ S (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,13 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,13 (s, 3H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,90 (t, 4H), 3,11 - 3,04 (m, 10H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).
20		A, 6	40 %	480,1 (M+H) ⁺	480,2433 para C ₂₆ H ₃₄ N ₅ O ₂ S (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,14 (s, 4H), 6,29 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,04 (t, 4H), 2,66 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,64 - 1,59 (m, 2H), 1,35 (dd, J = 14,7, 7,4 Hz, 2H), 0,93 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Continuación

Compuesto Objetivo No.	Estructura	Procedimiento, Intermedio	Rx. Rendimiento	Espectro de Masa Encontrado	Espectro de Masa Calculado	¹ H-NMR
21		A, 13	31 %	456,5 (M++1)	455,18 para C23H26FN5O2S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 3H), 7,63 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,79-3,77 (m, 4H), 2,94 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,66-2,55 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
22		A, 13	41 %	470,1 (M++1)	469,19 para C24H28FN5O2S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,16 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,90 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Ejemplo 3 - Síntesis de los Compuestos Objetivos 23 y 24

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Síntesis de 6-metil-2-(4-((4-nitrofenil) sulfonil piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil) pirimidin-4-amina (64): A una solución agitada del compuesto 6 (100 mg, 0,35 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) en atmósfera de argón se añadieron piridina (0,15 ml, 1,76 mmol) y cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo 63 (78 mg, 0,35 mmol) a 0 °C; se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con HCl 1 N (15 ml), solución de NaHCO₃ al 10 % (20 ml), agua (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con éter dietílico (2 x 5 ml) y *n*-pentano (2 x 5 ml) y se secó *en vacío* para proporcionar el compuesto 64 (110 mg, 67 %).) como un sólido blanco. TLC: 5 % MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*: 0,8); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,01 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,79 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 3,02 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

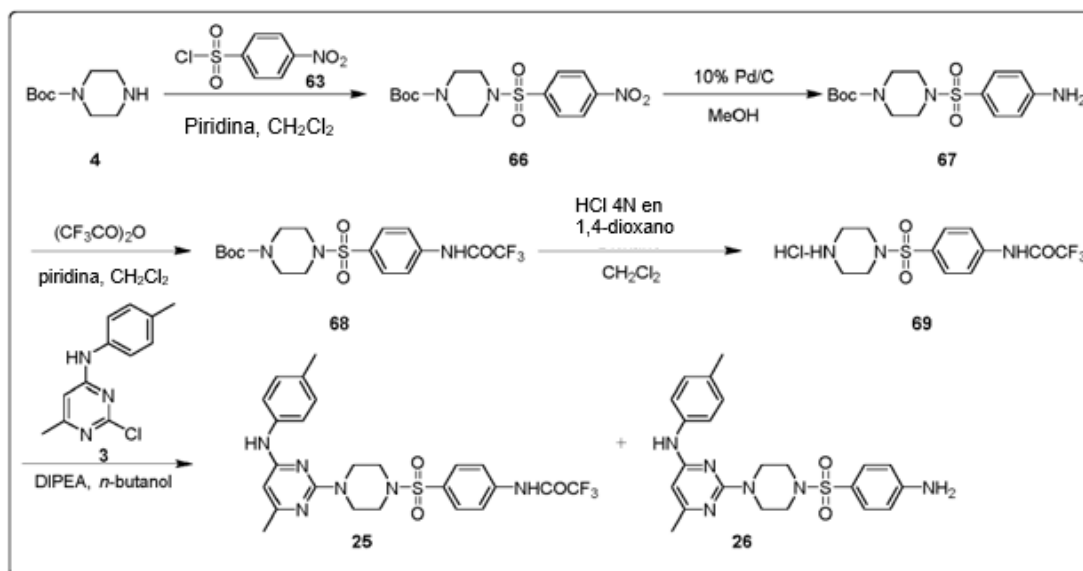
Síntesis de 6-metil-2-(4-((4-nitrofenil) sulfonil piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil) pirimidin-4-amina (65): A una solución agitada del compuesto 64 (100 mg, 0,21 mmol) en MeOH (5 ml) en atmósfera de argón se añadió 10 % Pd/C (30 mg) a temperatura ambiente; la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno (presión del balón) durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con CH₂Cl₂, (2 x 20 ml) y el filtrado se concentró *en vacío* para obtener el compuesto crudo 65 (73 mg, 78 %) como un sólido blanquecino. TLC: 5 % MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*: 0,5); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,05 (br s, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,75 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,82 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-((4-(dimetilamino) fenil) sulfonil)piperazin-1-il)-6-metil-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (compuesto objetivo 23) y 6-metil-2-(4-((4-(metilamino) fenil) sulfonil) piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (compuesto objetivo 24): A una solución agitada del compuesto 65 (140 mg, 0,31 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF; 5 ml) en atmósfera de argón se añadieron carbonato de potasio (110 mg, 0,79 mmol), yoduro de metilo (0,05 ml, 0,79 mmol) a 0 °C; se calentó a 50 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (10 ml) y el precipitado sólido se filtró, se lavó con éter (2 x 5 ml) para obtener el producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa para proporcionar los compuestos objetivos 23 (30 mg, 20 %) y 24 (25 mg, 17 %) como sólidos blanquecinos.

Datos analíticos del compuesto objetivo 23: TLC: 5 % MeOH/CH₂Cl₂(*R_f*: 0,6); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,85 (s, 1H), 3,76 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,98 (s, 6H), 2,82 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LC-MS: 99,37 %; 467,0 (M⁺+1); (columna; X-select CSH C-18, (50 x 3,0 mm, 3,5 μm); RT 3,06 min. 0,05 % TFA (ac):ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 99,15 %; (columna: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μ); RT 2,14 min. ACN:0,025 % TFA (ac); 0,5 ml/min) (IP13090223).

Datos analíticos del compuesto objetivo 24: TLC: 5 % MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*: 0,5); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 4H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,65-6,63 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,76 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,82 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,70 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LC-MS: 93,74 %; 453,0 (M⁺+1); (columna: X-select CSH C-18, (50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 2,92 min. 0,05 % TFA (ac): ACN: 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 92,23 %; (columna: Acquity BEH C-18 (50 × 2,1 mm, 1,7 μm); RT 2,04 min. ACN: 0,025 % TFA (ac); 0,5 ml/min) (IP13090222).

Ejemplo 4 - Síntesis de los Compuestos Objetivos 25 y 26:



Síntesis de *tert*-butil 4-((4-nitrofenil)sulfonyl)piperazina-1-carboxilato (66): A una solución agitada de *tert*-butil piperazina-1-carboxilato 4 (500 mg, 2,68 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) en atmósfera de argón se añadieron piridina (1,1 ml, 13,4 mmol), cloruro de 4-nitrobenzenosulfonyl 63 (594 mg, 2,68 mmol) a 0 °C; se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con agua (20 ml), HCl 1 N (15 ml), solución de NaHCO₃ al 10 % (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *en vacio* para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml) y *n*-pentano (2 x 10 ml) y se secó *en vacio* para proporcionar el compuesto 66 (760 mg, 76 %) como un sólido blanco. TLC: 30 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,5); ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,39 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 3,53 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 3,04 (t, *J* = 5,0 Hz, 4H), 1,40 (s, 9H).

Síntesis de *tert*-butil 4-((4-aminofenil) sulfonyl) piperazina-1-carboxilato (67): A una solución agitada del compuesto 66 (750 mg, 2,02 mmol) en MeOH (10 ml) en atmósfera de argón se añadió 10 % Pd/C (200 mg) a temperatura ambiente y se agitó en atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante 6 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml), y el filtrado se concentró *en vacio* para obtener el producto crudo. El producto crudo se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml) para proporcionar el compuesto 67 (610 mg, 89 %) como un sólido blanco. TLC: 30 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,3); ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,49 (t, *J* = 5,6 Hz, 4H), 2,93 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 1,41 (s, 9H).

Síntesis de *tert*-butil 4-((4-(2,2,2-trifluoroacetamido)fenil)sulfonyl)piperazina-1-carboxilato (68): A una solución agitada del compuesto 67 (100 mg, 0,29 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) en atmósfera de argón se añadieron piridina (0,04 ml, 0,58 mmol) y trifluoroacético anhídrido (0,04 ml, 0,29 mmol) a 0 °C; y se agitó durante 30 min. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacio* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 30 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 68 (105 mg, 82 %) como un sólido blanco. TLC: 40 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,8); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 11,64 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,38 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,85 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 1,33 (s, 9H).

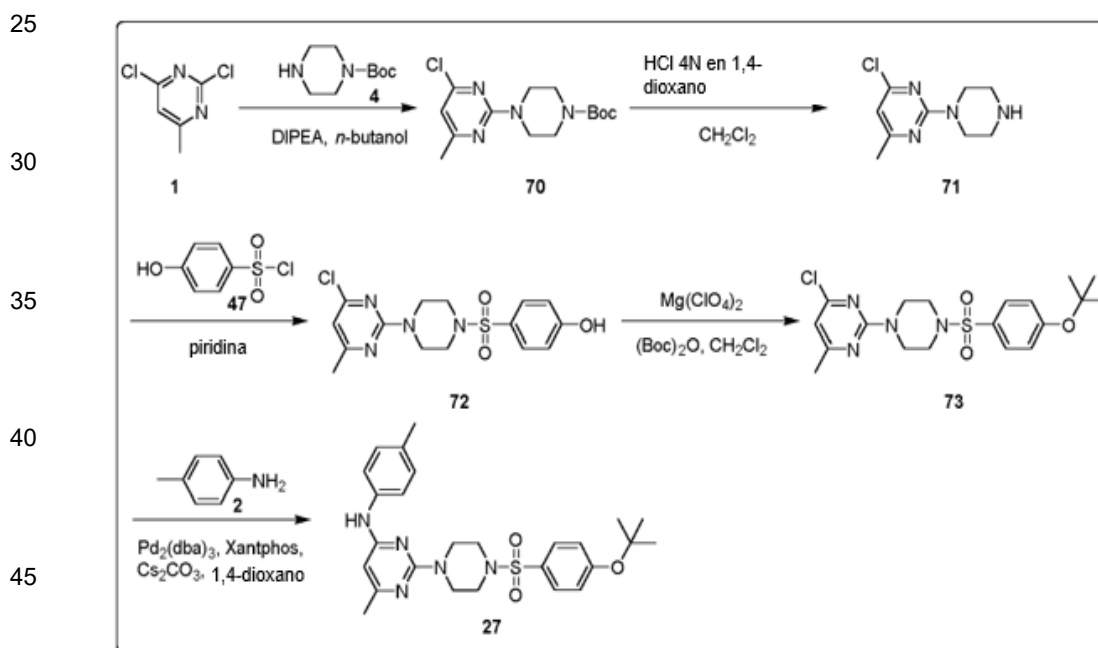
Síntesis de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-(piperazin-1-ilsulfonyl)fenil)acetamida clorhidrato (69): A una solución agitada del compuesto 68 (100 mg, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml) en atmósfera de argón a 0 °C y se agitó durante 3 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacio* para obtener el producto crudo. El producto crudo se trituró con éter dietílico (2 x 5 ml) y se secó *en vacio* para proporcionar el compuesto 69 (45 mg, sal de HCl) en forma de un sólido blanquecino. TLC: 5 % MeOH/CH₂Cl₂ (*R_f*: 0,2);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 11,78 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 8,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,17-3,16 (m, 4H), 3,13-3,12 (m, 4H).

5 Síntesis de 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-((4-(4-metil-6-(*p*-tolilamino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)sulfonil)fenil) acetamida (25) y 2,2,2-trifluoro-*N*-(4-((4-(4-metil-6-(*p*-tolilamino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il)sulfonil) fenil) acetamida (26): A una solución agitada del compuesto 69 (70 mg, 0,29 mmol) en *n*-butanol (3 ml) en atmósfera de argón se añadieron el compuesto 3 (100 mg, 0,29 mmol), diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,74 mmol) a temperatura ambiente; se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacio* para obtener el crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 30 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 25 (20 mg, 12 %) y 26 (30 mg, 20 %) como un sólido blanquecino. Datos analíticos de 25: TLC: 40 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,6); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,60 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,77 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,92 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LC-MS: 98,84 %; 534,9 ($M^+ + 1$); (columna: X-select CSH C-18, (50 x 3,0 mm, 3,5 μm); RT 3,13 min. 0,05 % TFA (ac):ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 97,15 %; (columna: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μm); RT 2,13 min. ACN:0,025 % TFA (ac); 0,5 ml/min) (IP13090981).

20 Datos analíticos de 26: TLC: 40 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,5); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,05 (br s, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,75 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,82 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); LC-MS: 98,05 %; 438,9 ($M^+ + 1$); (columna: X-select CSH C-18, (50 x 3,0 mm, 3,5 μm); RT 2,81 min. 0,05 % TFA (ac):ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 95,75 %; (columna: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μm); RT 1,93 min. ACN:0,025 % TFA (ac); 0,5 ml/min) (IP13100012).

Ejemplo 5 - Síntesis del Compuesto Objetivo 27



50 Síntesis de *tert*-butil 4-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il) piperazina-1-carboxilato (70): A una solución agitada de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina 1 (2 g, 12,26 mmol) en *n*-butanol (10 ml) en atmósfera de argón se añadieron *tert*-butil piperazina-1-carboxilato 4 (2,74 g, 14,72 mmol), diisopropiletilamina (4,2 ml, 24,53 mmol) en un tubo sellado a temperatura ambiente; se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacio* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 15 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 70 (500 mg, 13 %) como un sólido blanquecino. TLC: 10 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,6); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 6,66 (s, 1H), 3,69 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 3,38 (t, $J = 5,0$ Hz, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

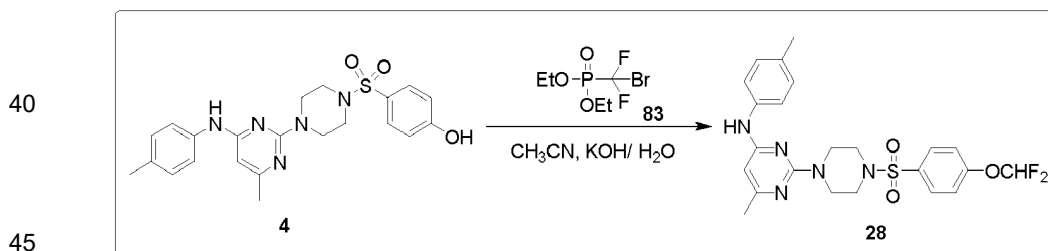
60 Síntesis de 4-cloro-6-metil-2-(piperazin-1-il)pirimidina (71): A una solución agitada del compuesto 70 (500 mg, 1,59 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) en atmósfera inerte se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C y se agitó durante 6 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacio*. El residuo se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacio* para obtener el compuesto 71 (270 mg, 79 %) como un sólido blanco. TLC: 30 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,2); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 6,58 (s 1H), 3,62 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,70 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,27 (s, 3H).

Síntesis de 4-((4-(4-cloro-6-metilpirimidin-2-il)piperazin-1-il)sulfonyl)fenol (72): A una solución agitada del compuesto 71 (250 mg, 1,17 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) en atmósfera de argón se añadieron piridina (0,47 ml, 5,86 mmol), cloruro de 4-hidroxibencenosulfonilo 47 (452 mg, 2,34 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 70 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 20 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 72 (160 mg, 37 %) como un sólido blanquecino. TLC: 40 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,8); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,53 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,93 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,79 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,88 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H).

Síntesis de 2-(4-((4-(*tert*-butoxi)fenil)sulfonyl)piperazin-1-il)-4-cloro-6-metilpirimidina (73): A una solución agitada del compuesto 72 (150 mg, 0,40 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) en atmósfera de argón se añadieron perclorato de magnesio (36 mg, 0,16 mmol), Boc-anhídrido (0,35 mg, 1,62 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a 45 °C y se agitó durante 48 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml); los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 20 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 73 (40 mg, 23 %) como un sólido blanquecino. TLC: 30 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,6); ¹H-NMR (DMSO *d*₆, 400 MHz): δ 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,80 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,93 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

Síntesis de 2-(4-((4-(*tert*-butoxi)fenil)sulfonyl)piperazin-1-il)-6-metil-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (compuesto objetivo 27): A una solución agitada del compuesto 73 (40 mg, 0,09 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en atmósfera inerte se añadieron *p*-toluidina 2 (13 mg, 0,12 mmol), carbonato de cesio (46 mg, 0,14 mmol) a temperatura ambiente, purgado en argón durante 15 min. A esto se añadieron Pd₂(dba)₃ (4,5 mg, 0,004 mmol), Xantphos (3,8 mg, 0,006 mmol) en un tubo sellado; se calentó a 120 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 25 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 27 (15 mg, 32 %) como un sólido blanquecino. TLC: 30 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,5); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,77 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,90 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,36 (s, 9H); LC-MS: 96,84 %; 496,4 (M⁺+1); (columna: X-select CSH C-18, (50 x 3,0 mm, 3,5 μm); RT 3,89 min. 0,05 % TFA (ac):ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 96,72 %; (columna: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 x 50 mm, 1,7 μ); RT 2,37 min. ACN:0,025 % TFA (ac); 0,5 ml/min) (IP13110106).

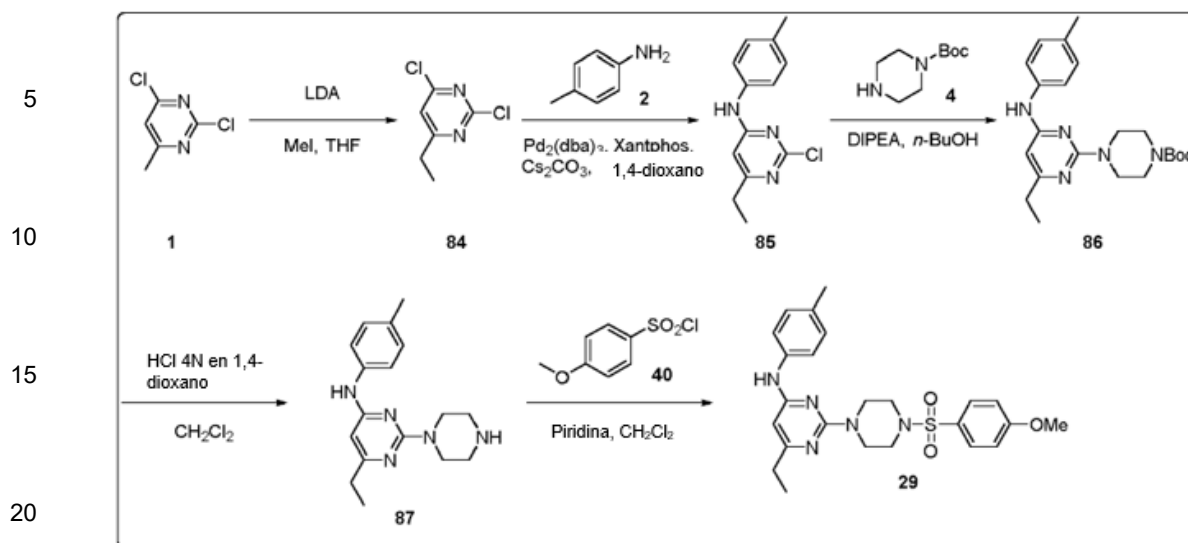
35 Ejemplo 6 - Síntesis del Compuesto Objetivo 28



Síntesis de 4-((4-(4-metil-6-(*p*-tolilamino)pirimidin-2-il)piperazin-1-il) sulfonyl) fenol (28): A una solución agitada del compuesto objetivo 4 (50 mg, 0,11 mmol) en CH₃CN (5 ml) se añadieron hidróxido de potasio (352 mg, 6,26 mmol) en H₂O (5 ml), dietil (bromodifluorometil) fosfonato 83 (0,1 ml, 0,56 mmol) a 0 °C; se calentó a 10 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 20 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 28 (20 mg, 36 %) como un sólido blanquecino. TLC: 40 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,8); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,00 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,56-7,20 (m, 5H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,78 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,93 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); LC-MS: 97,11 %; 490,4 (M⁺+1); (columna: X-select CSH C-18, (50 x 3,0 mm, 3,5 μm); RT 3,67 min. 0,05 % TFA (ac):ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 98,09 %; (columna: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μ); RT 2,18 min. ACN:0,025 % TFA (ac); 0,5 ml/min) (IP13090051).

60 Ejemplo 7 - Síntesis del Compuesto Objetivo 29

65



25

30

Síntesis de 2,4-dicloro-6-etilpirimidina (84): A una solución agitada de 2,4-dicloro-6-metilpirimidina 1 (600 mg, 3,68 mmol) en THF (10 ml) en atmósfera de argón se añadió diisopropilamida de litio (LDA; solución 2 M en THF, 2,2 ml, 4,40 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 30 min. A esto se añadió yoduro de metilo (0,27 ml, 4,40 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la reacción se agitó durante 3 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 5 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 84 (120 mg, 19 %) como un sólido amarillo pálido de bajo punto de fusión. TLC: 10 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,8); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,17 (s, 1H), 2,80 (q, 2H), 1,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

35

40

45

50

Síntesis de 2-cloro-6-etil-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (85): A una solución agitada del compuesto 84 (100 mg, 0,56 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) en atmósfera de argón se añadió *p*-toluidina 2 (47,4 mg, 0,43 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se desgasificó en argón durante 10 min. A esto se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20,6 mg, 0,02 mmol), Xantphos (19,5 mg, 0,03 mmol) y carbonato de cesio (202 mg, 0,62 mmol) a temperatura ambiente; la reacción se calentó a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 10 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 85 (30 mg, 21 %) como un sólido pegajoso. TLC: 15 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,3); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,21 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,82 (br s, 1H), 6,38 (s, 1H), 2,58 (q, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). Síntesis de *tert*-butil 4-(4-etil-6-(*p*-tolilamino)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato (86): A una solución agitada del compuesto 85 (30 mg, 0,12 mmol) en *n*-butanol (2 ml) en atmósfera de argón se añadieron *tert*-butil piperazina-1-carboxilato 4 (33,7 mg, 0,18 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,24 mmol) en un tubo sellado a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 5 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 15 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 86 (65 mg, 68 %) como un sólido incoloro de bajo punto de fusión. TLC: 20 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,6); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,67 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,37 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,40 (q, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,14 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

55

60

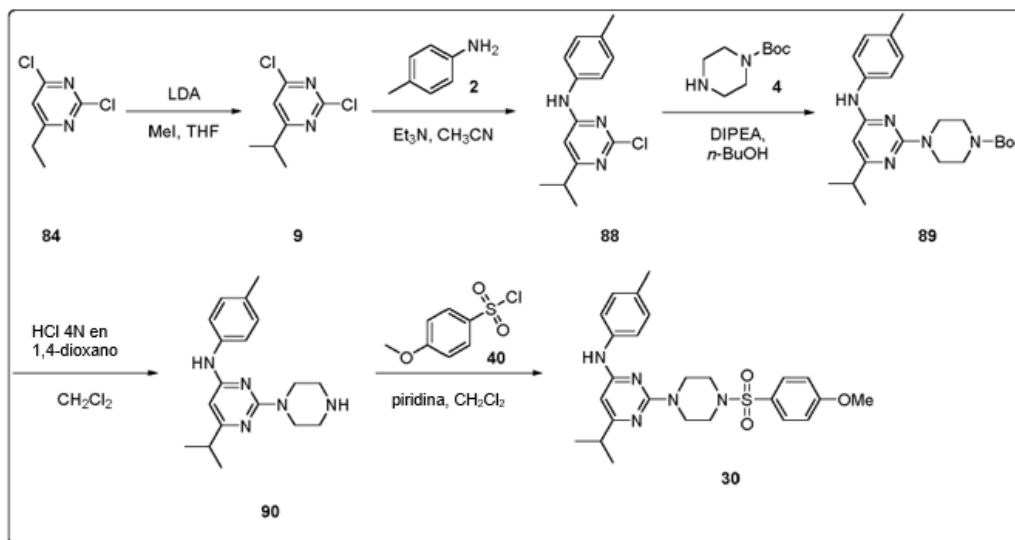
Síntesis de 6-etil-2-(piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (87): A una solución agitada del compuesto 86 (65 mg, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) en atmósfera de argón se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,25 ml, 0,82 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). La capa acuosa se basificó con solución acuosa de NaHCO_3 al 5 % (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para proporcionar el producto crudo 87 (35 mg, 72 %) como un sólido blanquecino. TLC: 10 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (R_f : 0,3); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): δ 8,98 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,63-3,62 (m, 4H), 2,74-2,73 (m, 4H), 2,41-2,37 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,13 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

65

Síntesis de 6-etil-2-(4-((4-metoxifenil)sulfonyl)piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolyl)pirimidin-4-amina (29): A una solución agitada del compuesto 87 (35 mg, 0,11 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) en atmósfera de argón se añadieron piridina (0,047 ml, 0,58 mmol) y cloruro de 4-metoxibencenosulfonylo 40 (26,7 mg, 0,12 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó

con CH_2Cl_2 (20 ml) y se lavó con HCl 2 N (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *en vacío* para obtener el producto crudo, que se precipitó con 20 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 29 (25 mg, 45 %) como un sólido blanquecino. TLC: 5 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (R_f : 0,7); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,88 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,36 (q, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); LC-MS: 95,60 %; 468,6 ($\text{M}^+ + 1$); (columna: X-select CSH C-18 (50 x 3,0 mm, 3,5 μm); RT 3,70 min. 0,05 % TFA (ac):ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza):98,98 %; (columna: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μm); RT 2,13 min. ACN:0,025 % TFA (ac); 0,5 ml/min) (IP13070762).

Ejemplo 8 - Síntesis del Compuesto Objetivo 30



Síntesis de 2,4-dicloro-6-isopropilpirimidina (9): A una solución agitada de 2,4-dicloro-6-etilpirimidina 84 (950 mg, 5,36 mmol) en THF (50 ml) en atmósfera de argón se añadió LDA (solución 2 M en THF, 5,37 ml, 10,73 mmol) a -70°C y se agitó durante 30 min. A esto se le añadió yoduro de metilo (0,66 ml, 10,73 mmol) a -70°C y se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 2 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 9 (500 mg, 50 %) como un sólido blanco. TLC: 10 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,5); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,16 (s, 1H), 3,04-2,97 (m, 1H), 1,31 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H).

Nota: El compuesto 9 también puede prepararse a partir de tricloropirimidina y cloruro de isopropil magnesio como se describió anteriormente.

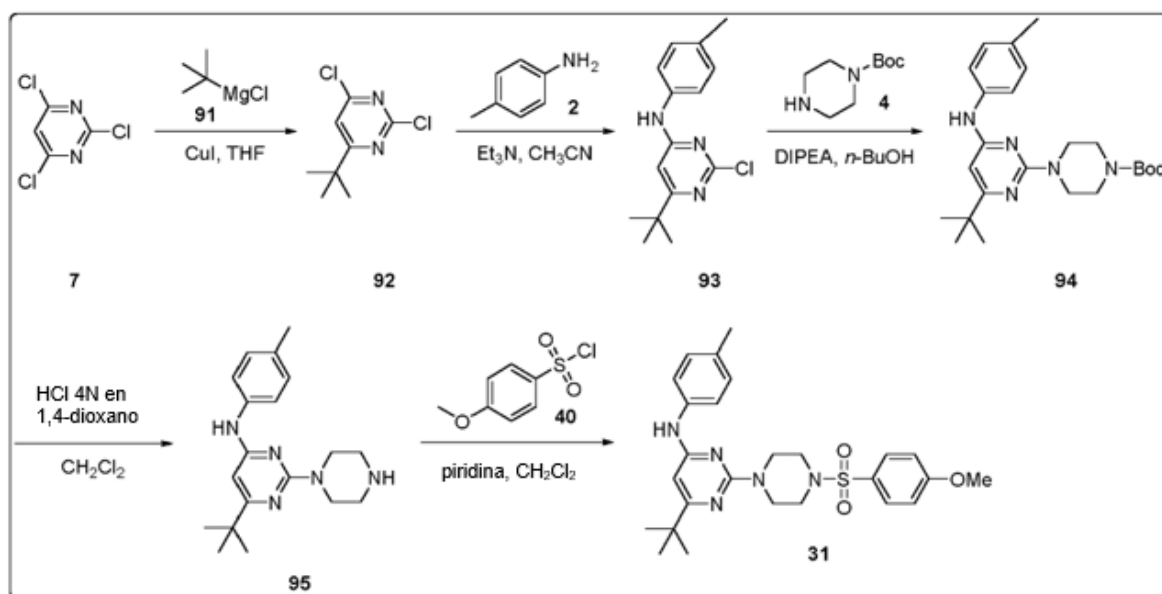
Síntesis de 2-cloro-6-isopropil-N-(p-tolil)pirimidin-4-amina (88): A una solución agitada del compuesto 9 (500 mg, 2,61 mmol) en acetonitrilo (8 ml) en atmósfera de argón se añadieron p-toluidina 2 (285 mg, 2,61 mmol) y trietilamina (0,73 ml, 5,23 mmol) en tubo sellado a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 24 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío*, el residuo se diluyó con agua (30 ml) y luego se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 7 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 88 (130 mg, 19 %) como un sólido blanco. TLC: 20 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,3); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H).

Síntesis de *tert-butil* 4-(4-isopropil-6-(p-tolilamino)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato (89): A una solución agitada del compuesto 88 (160 mg, 0,61 mmol) en n-butanol (5 ml) en atmósfera de argón se añadieron *tert-butil* piperazina-1-carboxilato 4 (342 mg, 1,83 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,22 mmol) en un tubo sellado a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 100°C y se agitó durante 24 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* y el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 30 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 89 (155 mg, 61 %) como un sólido blanco. TLC: 15 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,3); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500 MHz): δ 9,05 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,91 (s, 1H), 3,68-3,66 (m, 4H), 3,43-3,37 (m, 4H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,14 (d, $J = 7,5$ Hz, 6H).

Síntesis de 6-isopropil-2-(piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (90): A una solución agitada del compuesto 89 (155 mg, 0,37 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) en atmósfera de argón se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,47 ml, 1,87 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), el pH se ajustó a ~8 con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto 90 (100 mg, 85 %) como un sólido blanco. TLC: 50 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,2); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 3,61-3,59 (m, 4H), 2,71-2,70 (m, 4H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 6H).

Síntesis de 6-isopropil-2-(4-((4-metoxifenil) sulfonil) piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil) pirimidin-4-amina (30): A una solución agitada del compuesto 90 (100 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) en atmósfera de argón se añadieron cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo 40 (73 mg, 0,35 mmol) y piridina (0,13 ml, 1,6 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con HCl 1 N (10 ml) y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *en vacío* para obtener el producto crudo, que se trituró con 2 % CH₂Cl₂/*n*-pentano para proporcionar el compuesto 30 (50 mg, 32 %) como un sólido blanco. TLC: 5 % CH₃OH/CH₂Cl₂ (*R_f*: 0,8); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,03 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); LC-MS: 97,21 %; 482,4 (M⁺+1); (columna: X-select CSH C-18 (50 × 3,0 mm, 3,5 μm); RT 3,70 min. 0,05 % TFA (ac):ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 98,80 %; (columna: Acquity BEH C-18 (50 × 2,1 mm, 1,7 μm); RT 2,19 min. ACN:0,025 % TFA (ac); 0,5 ml/min) (IP13080332).

Ejemplo 9 - Síntesis del Compuesto Objetivo 31



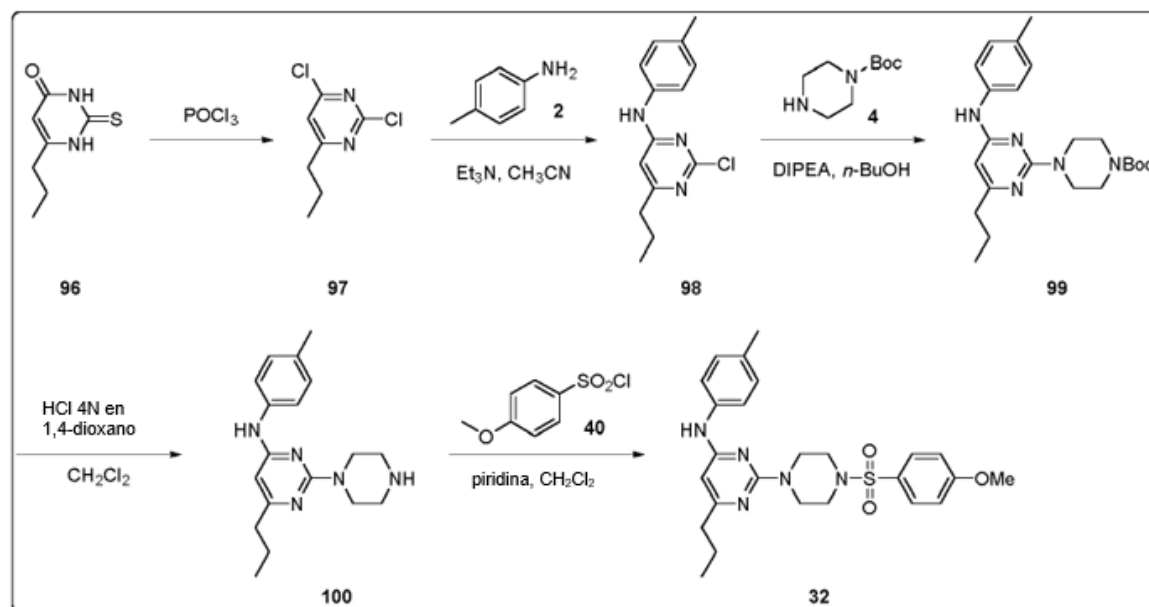
Síntesis de 4-(*tert*-butil)-2,6-dicloropirimidina (92): A una solución agitada de 2,4,6-tricloropirimidina 7 (1,5 g, 8,19 mmol) en THF (50 ml) en atmósfera de argón se añadieron cloruro de *tert*-butil magnesio 91 (solución 2 M en éter dietílico, 6,12 ml, 12,29 mmol) y yoduro de cobre (78 mg, 0,41 mmol) a -10 °C; la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 2 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 92 (900 mg, 56 %) como un semisólido incoloro. TLC: 10 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,5); ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,40 (s, 1H), 1,32 (s, 9H).

Síntesis de 6-(*tert*-butil)-2-cloro-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (93): A una solución agitada del compuesto 92 (500 mg, 2,43 mmol) en acetonitrilo (8 ml) en atmósfera de argón se añadieron *p*-toluidina 2 (265 mg, 2,43 mmol) y trietilamina (0,68 ml, 4,87 mmol) en un tubo sellado a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 60 °C y se agitó durante 24 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío*, el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 7 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 93 (70

mg, 10 %) como un sólido blanco. TLC: 20 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,2); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,80 (s, 1H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,22 (s, 9H). Síntesis de *tert*-butil 4-(4-(*tert*-butil)-6-(*p*-tolilamino)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato (94): A una solución agitada del compuesto 93 (70 mg, 0,25 mmol) en *n*-butanol (5 ml) en atmósfera de argón se añadieron *tert*-butil piperazina-1-carboxilato 4 (142 mg, 0,76 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,51 mmol) en un tubo sellado a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 24 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío*, el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 30 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 94 (75 mg, 69 %) como un sólido blanco. TLC: 15 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,3); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 9,07 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,03 (s, 1H), 3,68-3,66 (m, 4H), 3,40-3,35 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,20 (s, 9H).

Síntesis de 6-(*tert*-butil)-2-(piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (95): A una solución agitada del compuesto 94 (75 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) en atmósfera de argón se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,28 ml, 0,88 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml), el pH se ajustó a ~8 con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto crudo 95 (50 mg, 87 %) como un sólido blanco. TLC: 50 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,2); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,99 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,98 (s, 1H), 3,61 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,72 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,19 (s, 9H). Síntesis de 6-(*tert*-butil)-2-(4-(4-metoxifenil)sulfonyl)piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (31): A una solución agitada del compuesto 95 (50 mg, 0,15 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) en atmósfera de argón se añadieron cloruro de 4-metoxibencenosulfonylo 40 (35 mg, 0,17 mmol) y piridina (0,06 ml, 0,76 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con HCl 1 N (10 ml), seguido de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *en vacío* para obtener el producto crudo, que se trituró con 2 % $\text{CH}_2\text{Cl}_2/n$ -pentano para proporcionar el compuesto 31 (30 mg, 40 %) como un sólido blanco. TLC: 5 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (R_f : 0,9); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,05 (br s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,00 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 2,90 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,16 (s, 9H); LC-MS: 97,25 %; 496,4 ($\text{M}^+ + 1$); (columna: X-select CSH C-18 (50 x 3,0 mm, 3,5 μm); RT 3,95 min. 0,05 % TFA (ac):ACN; 0,8 ml/min); HPLC (pureza): 99,15 %; (columna: Eclipse-XDB-C-18 (150 x 4,6 mm, 5 μm); RT 13,55 min. ACN: 5 mM NH_4OAc (ac); 1,0 ml/min) (IP13080340).

Ejemplo 10 - Síntesis del Compuesto Objetivo 32



Síntesis de 2,4-dicloro-6-propilpirimidina (97): Una solución agitada de 6-propil-2-tioxo-2,3-dihidropirimidin-4 (1H)-ona 96 (1 g, 5,81 mmol) en tricloruro de fosforilo (5 ml) en atmósfera de argón se calentó a 110 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (20 ml), se neutralizó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 2 % EtOAc/hexanos

para proporcionar el compuesto 97 (300 mg, 27 %) como un líquido incoloro. TLC: 10 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,8); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,15 (s, 1H), 2,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,81-1,72 (m, 2H), 0,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

5 Síntesis de 2-cloro-6-propil-*N*-(*p*-tolil) pirimidin-4-amina (98): Para una solución agitada del compuesto 97 (300 mg, 1,57 mmol) en CH_3CN (5 ml) en atmósfera de argón se añadieron *p*-toluidina 2 (205 mg, 1,88 mmol) y trietilamina (0,45 ml, 3,14 mmol) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 36 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 4 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 98 (120 mg, 30 %) como un jarabe pegajoso. TLC: 10 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,4); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,77 (s, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,51 (s, 1H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,64-1,59 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

15 Síntesis de *terc*-butil 4-(4-propil-6-(*p*-tolilamino)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato (99): A una solución agitada del compuesto 98 (100 mg, 0,38 mmol) en *n*-butanol (5 ml) en atmósfera de argón se añadieron *terc*-butil piperazina-1-carboxilato 4 (107 mg, 0,57 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,76 mmol) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 20 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 10 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 99 (100 mg, 64 %) como un sólido blanco. TLC: 10 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,8); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,88 (s, 1H), 3,66 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 3,37 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 0,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

25 Síntesis de 2-(piperazin-1-il)-6-propil-*N*-(*p*-tolil)pirimidin-4-amina (100): A una solución agitada del compuesto 99 (100 mg, 0,24 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) en atmósfera de argón se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,30 ml, 1,20 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). La capa acuosa se basificó con solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 5 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 100 (50 mg, 66 %) como un sólido blanco. TLC: 10 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (R_f : 0,3); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 8,94 (s, 1H), 7,47 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 5,84 (s, 1H), 3,61-3,59 (m, 4H), 2,72-2,70 (m, 4H), 2,37-2,33 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,63-1,59 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

35 Síntesis de 2-(4-((4-metoxifenil) sulfonil) piperazin-1-il)-6-propil-*N*-(*p*-tolil) pirimidina 4-amina (32): A una solución agitada del compuesto 100 (50 mg, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) en atmósfera de argón se añadieron piridina (0,067 ml, 0,80 mmol) y cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo 40 (36,5 mg, 0,17 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (15 ml) y se lavó con HCl 1 N (2 x 15 ml) y NaHCO_3 acuoso al 10 % (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *en vacío* para obtener el producto crudo, que se precipitó con 5 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 32 (30 mg, 39 %) como un sólido blanco. TLC: 5 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (R_f : 0,7); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,03 (br s, 1H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,14-7,08 (m, 4H), 5,86 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,89-2,87 (m, 4H), 2,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,61-1,52 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); LC-MS: 98,96 %; 482,6 ($M^+ + 1$); (columna: X-select CSH C-18, (50 x 3,0 mm, 3,5 μm); RT 3,76 min. 0,05 % TFA (ac):ACN; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 98,43 %; (columna: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μm); RT 2,24 min. ACN:0,025 % TFA (ac); 0,5 ml/min) (IP13080047).

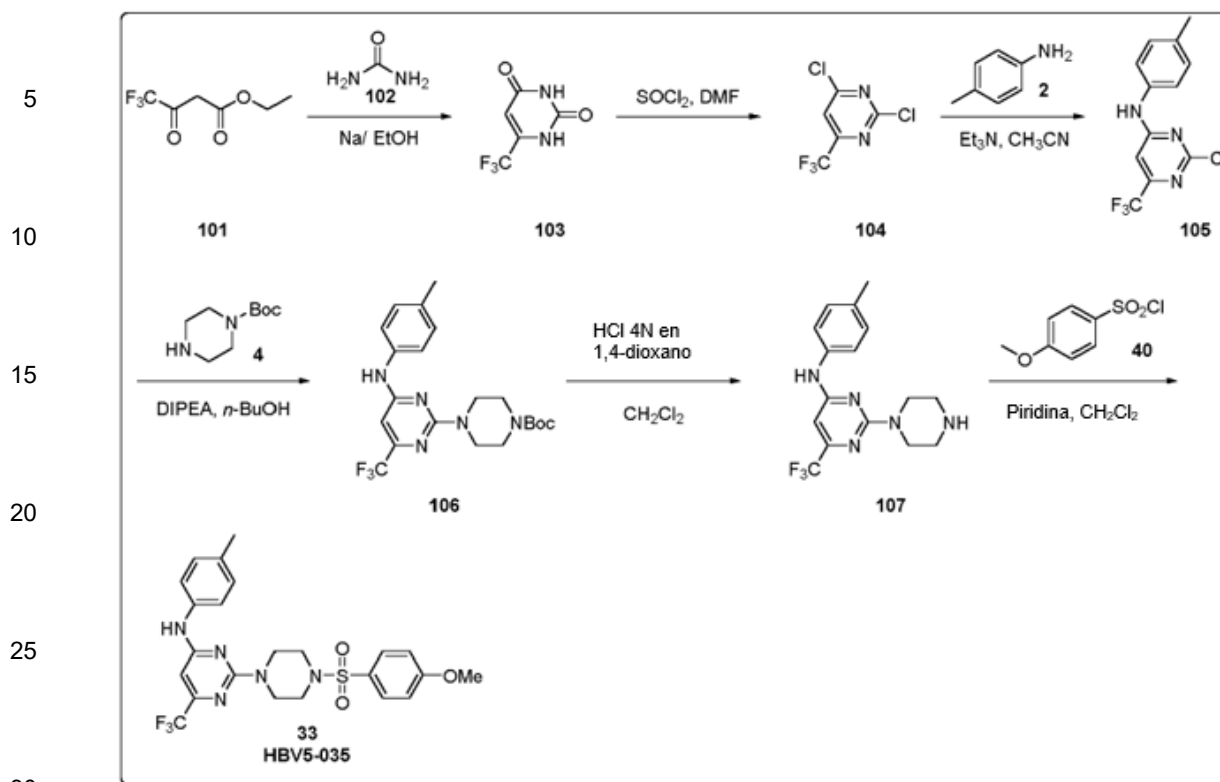
Ejemplo 11 - Síntesis del Compuesto Objetivo 33

50

55

60

65



Síntesis de 6-(trifluorometil)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (103): A una solución agitada de 4,4,4-trifluoro-3-oxobutanoato de etilo 101 (3 g, 16,30 mmol) en etanol (30 ml) en atmósfera de argón se añadieron urea 102 (978 mg, 16,30 mmol) y etóxido de sodio recién preparado (750 mg de Na en 30 ml de EtOH) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 24 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* se diluyeron con agua (25 ml), se acidificaron con HCl 1 N (10 ml) y se extrajeron con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto 103 (650 mg, 22 %) como un sólido blanco. TLC: 5 % CH₃OH/CH₂Cl₂ (*R_f*: 0,3); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 12,07 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 6,07 (s, 1H).

Síntesis de 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)pirimidina (104): A una solución agitada del compuesto 103 (150 mg, 0,83 mmol) en DMF (5 ml) en atmósfera de argón se añadió dicloruro de azufre (0,75 ml) en un tubo sellado a 0 °C; la mezcla se calentó a 75 °C y se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (20 ml), se neutralizó con solución acuosa de NaHCO₃ al 10 % (20 ml) y se extrajo con hexano (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* a 35 °C para obtener el compuesto 104 (100 mg) como un líquido incoloro. TLC: 10 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,9); ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7,65 (s, 1H).

Síntesis de 2-cloro-N-(p-tolil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (105): A una solución agitada del compuesto 104 (400 mg, 1,86 mmol) en CH₃CN (6 ml) en atmósfera de argón se añadieron *p*-toluidina 2 (202 mg, 1,86 mmol) y trietilamina (0,40 ml, 2,79 mmol) en un tubo sellado a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 24 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 7 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 105 (120 mg, 22 %) como un sólido amarillo. TLC: 15 % EtOAc/hexanos (*R_f*: 0,5); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 10,47 (br s, 1H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H).

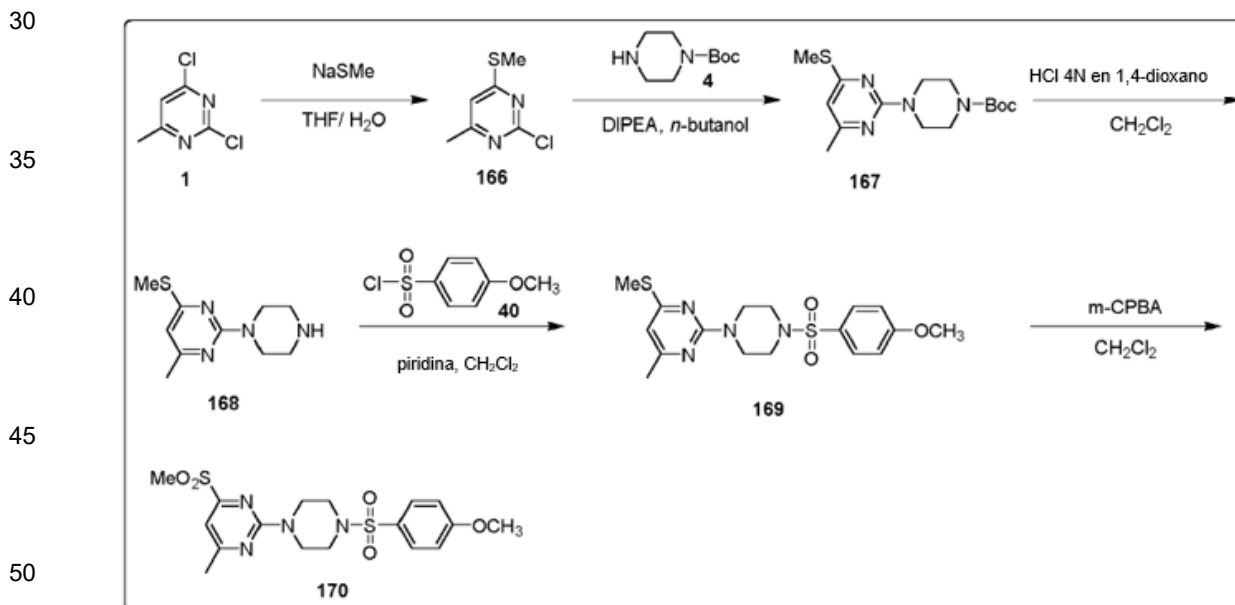
Síntesis de *tert*-butil 4-(4-(*p*-tolilamino)-6-(trifluorometil)pirimidin-2-il) piperazina-1-carboxilato (106): A una solución agitada del compuesto 105 (120 mg, 0,41 mmol) en *n*-butanol (7 ml) en atmósfera de argón se añadieron *tert*-butil piperazina-1-carboxilato 4 (116 mg, 0,62 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,83 mmol) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 24 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 10 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 106 (140 mg, 77 %) como un sólido blanco. TLC: 5 % EtOAc/Tolueno (*R_f*: 0,8); ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): δ 9,66 (s,

1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,36 (s, 1H), 3,69 (t, $J = 5,6$ Hz, 4H), 3,40 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

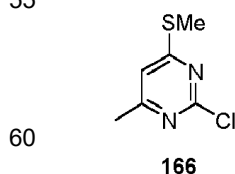
5 Síntesis de 2-(piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil)-6-(trifluorometil)pirimidin-4-amina (107): A una solución agitada del compuesto 106 (140 mg, 0,32 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) en atmósfera de argón se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,40 ml, 1,60 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua helada (20 ml), se neutralizó con solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (15 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo, que se precipitó con 10 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 107 (55 mg, 51 %) como un sólido blanquecino. TLC: 10 % $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (R_f : 0,3); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 9,61 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,33 (s, 1H), 3,66 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,77 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,26 (s, 3H).

15 Síntesis de 2-(4-((4-metoxifenil) sulfonil) piperazin-1-il)-*N*-(*p*-tolil)-6-(trifluorometil) pirimidina-4-amina (33): A una solución agitada del compuesto 107 (50 mg, 0,14 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) en atmósfera de argón se añadieron piridina (0,06 ml, 0,74 mmol) y cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo 40 (33,7 mg, 0,16 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (15 ml), se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 al 10 % (10 ml) y HCl 1 N (2 x 15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *en vacío* para obtener el producto crudo, que se trituró con 5 % EtOAc/*n*-pentano (2 x 5 ml) para proporcionar el compuesto 33 (35 mg, 47 %) como un sólido blanquecino. TLC: 50 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,8); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 9,65 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,16-7,12 (m, 4H), 6,33 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,92 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,26 (s, 3H); LC-MS: 96,91 %; 508,5 ($M^+ + 1$); (columna: X-select CSH C-18 (50 x 3,0 mm, 3,5 μm); RT 4,37 min. 5 mM $\text{NH}_4\text{OAc}:\text{ACN}$; 0,8 ml/min); UPLC (pureza): 96,23 %; (columna: Acquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 μm); RT 3,05 min. $\text{ACN}:\text{0,025 \% TFA}$ (ac); 0,5 ml/min) (IP13080500).

Ejemplo 12 - Síntesis de 2-(4-((4-metoxifenil)sulfonil)piperazin-1-il)-4-metil-6-(metilsulfonil)pirimidina (170) - un Intermedio Común



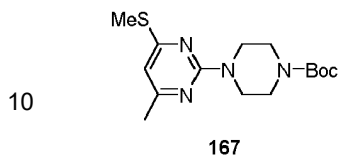
55 Síntesis de 2-cloro-4-metil-6-(metiltio)pirimidina (166):



A una solución agitada de 2, 4-dicloro-6-metilpirimidina 1 (200 mg, 1,22 mmol) en atmósfera de argón en THF (10 ml) se añadió metanotiolato de sodio (103 mg, 1,47 mmol en 4 ml de agua) a -10 °C y se agitó durante 2 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron

en vacio para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 3 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 166 (130 mg, 61 %) como un sólido blanco. TLC: 5 % EtOAc/Tolueno (R_f : 0,8); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,38 (s, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

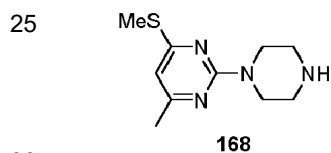
5 Síntesis de *tert*-butil 4-(4-metil-6-(metiltio)pirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato (167):



15 A una solución agitada del compuesto 166 (100 mg, 0,57 mmol) en *n*-butanol (5 ml) en atmósfera de argón se añadieron *tert*-butil piperazina-1-carboxilato 4 (160 mg, 0,86 mmol), diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,86 mmol) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 24 h en un tubo sellado. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacio* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 10 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 167 (120 mg, 65 %) como un sólido blanco pegajoso. TLC: 15 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,7); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 6,48 (s, 1H), 3,70 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

20

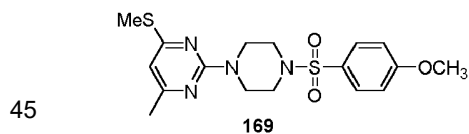
Síntesis de 4-metil-6-(metiltio)-2-(piperazin-1-il)pirimidina (168):



A una solución agitada del compuesto 167 (2 g, 6,17 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) en atmósfera inerte se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacio*. El residuo se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacio* para proporcionar el compuesto crudo 168 (1,2 g) como un sólido blanco. TLC: 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0,2); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 6,41 (s, 1H), 3,63 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,70 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

35

40 Síntesis de 2-(4-((4-metoxifenil) sulfonil) piperazin-1-il)-4-metil-6-metiltio) pirimidina (169):

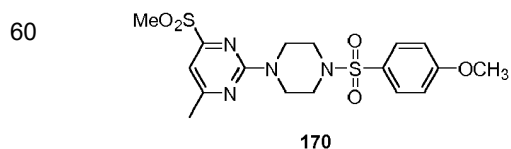


A una solución agitada del compuesto 168 (1,2 g, crudo) en CH_2Cl_2 (30 ml) en atmósfera de argón se añadieron piridina (2,18 ml, 26,75 mmol), cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo 35 (1,21 g, 5,87 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N (2 x 50 ml), solución de NaHCO_3 al 10 % (2 x 50 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *en vacio* para obtener el producto crudo. El producto crudo se trituroó con pentano (2 x 5 ml) para proporcionar el compuesto 169 (1,2 g, 57 %) como un sólido blanco. TLC: 50 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,8); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,46 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,81 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,89 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

50

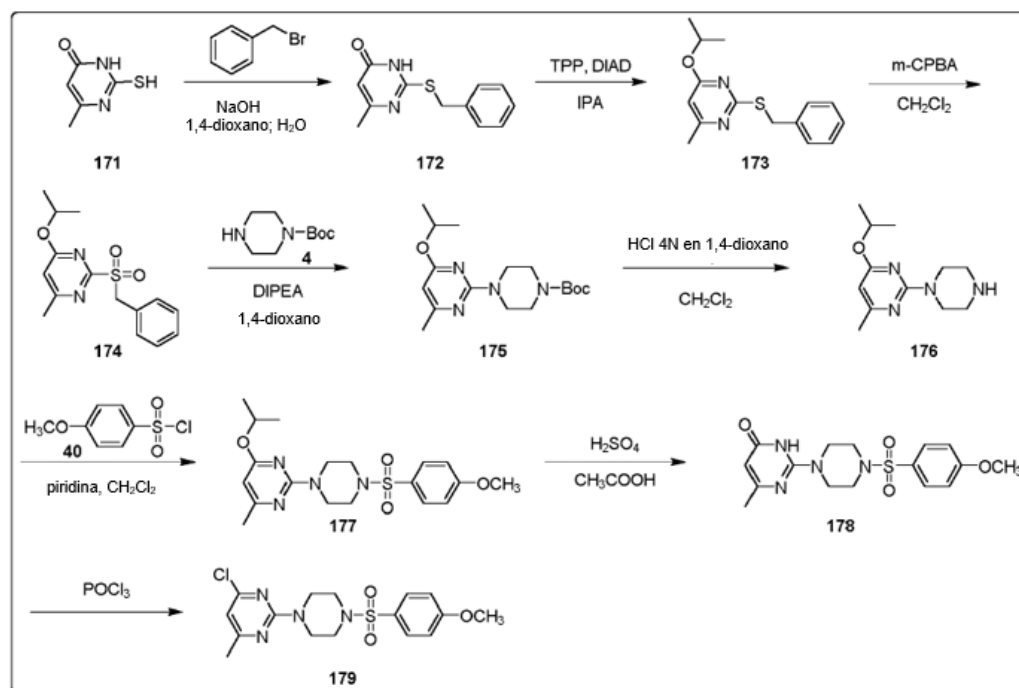
55

Síntesis de 2-(4-((4-metoxifenil) sulfonil) piperazin-1-il)-4-metil-6-(metilsulfonil)pirimidina (170):

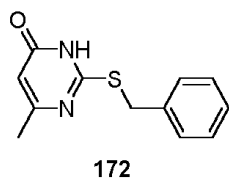


A una solución agitada de 169 (1,2 g, 3,04 mmol) en CH_2Cl_2 (48 ml) en atmósfera de argón se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (1,4 g, 8,11 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de NaHCO_3 al 10 % (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 40 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 170 (1 g, 77 %) como un sólido blanquecino. TLC: 60 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,5); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 7,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 3,88 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,94 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,39 (s, 3H).

Ejemplo 13 - Síntesis de 4-cloro-2-(4-((4-metoxifenil)sulfonyl)piperazin-1-il)-6-metilpirimidina (179) y el compuesto 180 - Intermedios Comunes

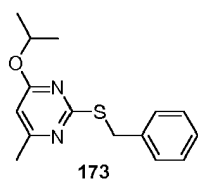


Síntesis de 2-(benciltio)-6-metilpirimidin-4(3H)-ona (172):



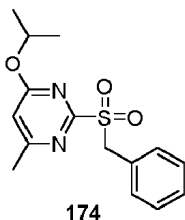
A una solución agitada de 2-mercapto-6-metilpirimidin-4(3H)-ona 171 (1 g, 7,04 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió hidróxido de sodio (563 mg, 14,07 mmol en 10 ml de agua) y bromuro de bencilo (1,3 g, 7,74 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml) y el pH se neutralizó con HCl 6 N. El precipitado sólido se filtró, se lavó con EtOAc (2 x 5 ml), agua (2 x 10 ml) y se secó *en vacío* para proporcionar el compuesto 172 (1 g, 62 %) como un jarabe amarillo. TLC: 40 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,5); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 12,50-12,23 (m, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,33-7,22 (m, 3H), 5,99 (br s, 1H), 4,37 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

Síntesis de 2-(benciltio)-4-isopropoxi-6-metilpirimidina (173):



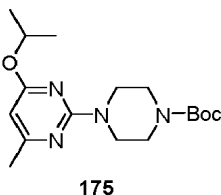
A una solución agitada de azodicarboxilato de diisopropilo (1,3 g, 6,46 mmol) en éter (10 ml) en atmósfera de argón se añadieron trifenilfosfina (1,6 g, 6,46 mmol) y el compuesto 172 (500 mg, 2,15 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. A esto se le añadió alcohol isopropílico (0,4 ml, 5,38 mmol) a temperatura ambiente; la reacción se agitó durante 72 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 5 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 173 (350 mg, 59 %) como un jarabe amarillo. TLC: 40 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,7); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,25-7,21 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,30-5,29 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Síntesis de 2-(bencilsulfonil)-4-isopropoxi-6-metilpirimidina (174):



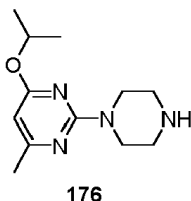
A una solución agitada del compuesto 173 (650 mg, 2,37 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) en atmósfera de argón se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (818 mg, 4,74 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de NaHCO_3 al 10 % (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 40 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 174 (530 mg, 73 %) como un sólido blanco. TLC: 30 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,4); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 7,39-7,29 (m, 5H), 7,02 (s, 1H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,49 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Síntesis de *tert*-butil 4-(4-isopropoxi-6-metilpirimidin-2-il)piperazina-1-carboxilato (175):



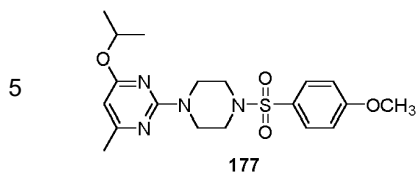
A una solución agitada del compuesto 174 (200 mg, 0,65 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en atmósfera de argón se añadieron *tert*-butil piperazina-1-carboxilato 4 (364 mg, 1,96 mmol) y diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,96 mmol) a temperatura ambiente; la mezcla se calentó a 90 °C y se agitó durante 48 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 20 % EtOAc/hexanos para proporcionar el compuesto 175 (150 mg, 64 %) como un jarabe amarillo. TLC: 40 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,6); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 5,89 (s, 1H), 5,24-5,18 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 4H), 3,38-3,58 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Síntesis de 4-isopropoxi-6-metil-2-(piperazin-1-il)pirimidina (176):



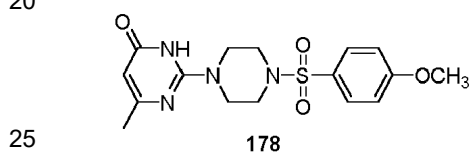
A una solución agitada del compuesto 175 (150 mg, 0,44 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) en atmósfera inerte se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,6 ml) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío*. El pH del residuo se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto 176 (80 mg, 80 %) como un sólido blanco. TLC: 40 % EtOAc/hexanos (R_f : 0,2); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 5,81 (s, 1H), 5,22-5,12 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 4H), 2,72-2,65 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Síntesis de 4-isopropoxi-2-(4-((4-metoxifenil)sulfonyl)piperazin-1-il)-6-metilpirimidina (177):



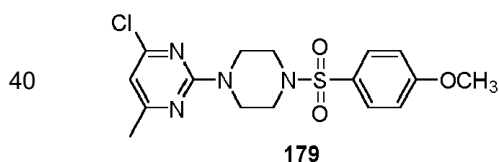
10 A una solución agitada de 176 (80 mg, 0,35 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) en atmósfera de argón se añadieron piridina (0,14 ml, 2,2 mmol) y cloruro de 4-metoxibencenosulfonylo 35 (100 mg, 0,48 mmol) a 0 °C; la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N (20 ml), solución de NaHCO_3 al 10 % (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto crudo 177 (100 mg) como un sólido blanquecino. TLC: 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0,8); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,18-5,12 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,78 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,88 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

Síntesis de 2-(4-((4-metoxifenil)sulfonyl)piperazin-1-il)-6-metilpirimidin-4 (3H)-ona (178):



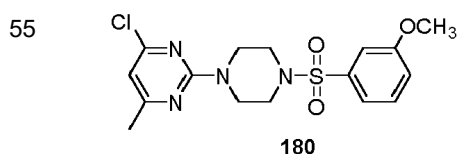
30 A una solución agitada del compuesto 177 (100 mg, 0,24 mmol) en ácido acético (5 ml) se añadió H_2SO_4 acuosa al 10 % (5 ml) a 0 °C y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío*. El pH del residuo se neutralizó con solución acuosa de NaOH 4 N (30 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto 178 (70 mg, 78 %) como un sólido blanquecino. TLC: 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0,2); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,14 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 5,57 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,69 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,02 (s, 3H).

Síntesis de 4-cloro-2-(4-((4-metoxifenil)sulfonyl)piperazin-1-il)-6-metilpirimidina (179):



45 Al compuesto 178 (70 mg, 0,19 mmol) se añadió oxiclورو de fósforo (3 ml) en atmósfera de argón a 0 °C; la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío*. El pH del residuo se neutralizó con solución acuosa de NaHCO_3 (30 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para proporcionar el compuesto 179 (50 mg, 68 %) como un sólido blanquecino. TLC: 5 % MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0,7); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz): δ 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (t, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,91 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,24 (s, 3H).

De manera similar, se preparó el compuesto 180:



Ejemplo 14: Preparación de los Compuestos Objetivos 34-45

65 Se prepararon los compuestos objetivos adicionales mediante los compuestos 170, 179 y 180 que reaccionaron con varias aminas empleando los siguientes procedimientos típicos B, C o D, y los resultados se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Procedimiento típico B: Una mezcla de 170 (75 mg, 0,17 mmol) y 4-bromoanilina (1 g) se calentó a 120-130 °C en un tubo sellado durante 4 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se secó directamente *en vacío* o se trituró o se purificó por cromatografía en columna o HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

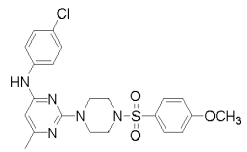
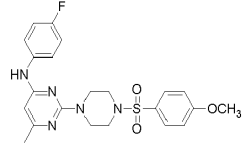
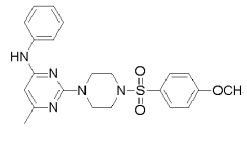
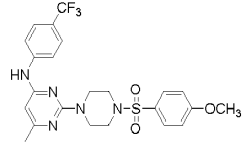
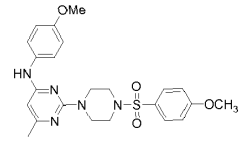
Procedimiento típico C: A una solución agitada del compuesto 179 (70 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en atmósfera de argón se añadieron 4-(trifluorometil)anilina (32,4 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (71 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se purgó con argón durante 30 min. A esto se añadió Pd₂(dba)₃ (4 mg, 0,004 mmol), Xantphos (5,2 mg, 0,009 mmol), y la mezcla se calentó a 110-120 °C y se agitó durante 16 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, los compuestos volátiles se eliminaron *en vacío* para obtener el producto crudo. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se secó directamente *en vacío*, se trituró o se purificó mediante cromatografía en columna o HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

Procedimiento típico D: Una mezcla del compuesto 180 (35 mg, 0,091 mmol) y *p*-anisidina (11,3 mg, 0,091 mmol) se disolvió en *p*-dioxano (2 ml). Se añadió gota a gota una solución de HCl (4 N en *p*-dioxano) hasta que la solución se acidificó por papel de pH. La reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La reacción se monitoreó por TLC; después de completar la reacción, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *en vacío* para obtener el producto crudo. El producto crudo se secó directamente *en vacío* o se trituró o se purificó por cromatografía en columna o HPLC preparativa para proporcionar el compuesto deseado.

Tabla 2

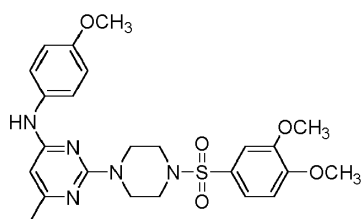
Compuesto Objetivo No.	Estructura	Procedimiento, Intermedios	Rx. Rendimiento	Espectro de Masa Encontrado	Espectro de Masa Calculado	¹ H-NMR
34		B, 170	38 %	517,19 (M ⁺ +1), 519,8 (M ⁺ +2);	517,08 para C ₂₂ H ₂₄ BrN ₅ O ₃ S	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz): δ 9,27 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,90-3,77 (m, 4H), 2,91-2,86 (m, 4H), 2,12 (s, 3H);
35		B, 170	38 %	467,9 (M ⁺ +1);	467,20 para C ₂₄ H ₂₉ N ₅ O ₃ S	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): δ 9,02 (s, 1H), 7,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,14-7,11 (m, 4H), 5,87 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 4H), 2,88 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 4H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,64 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3H);
36		B, 170	40 %	523,9 (M ⁺ +1);	523,15 para C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₄ S	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆ , 500 MHz): δ 9,33 (s, 1H), 7,69-7,66 (m, 4H), 7,28 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 2H), 5,92 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 4H), 2,91 (t, <i>J</i> = 4,5 Hz, 4H), 2,12 (s, 3H);

65

Compuesto Objetivo No.	Estructura	Procedimiento, Intermedios	Rx. Rendimiento	Espectro de Masa Encontrado	Espectro de Masa Calculado	¹ H-NMR
37		B, 170	22 %	473,9 (M++1);	473,13 C ₂₂ H ₂₄ ClN ₅ O ₃ S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 500 MHz): δ 9,26 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,90 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,90-3,77 (m, 4H), 2,91-2,86 (m, 4H), 2,11 (s, 3H);
38		B, 170	44 %	458,0 (M++1);	457,16 para C ₂₂ H ₂₄ FN ₅ O ₃ S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,13 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 4H), 5,86 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,88 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,09 (s, 3H);
39		B, 170	38 %	440,3 (M++1);	439,17 para C ₂₂ H ₂₅ N ₅ O ₃ S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,11 (s, 1H), 7,67 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,95 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,89 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,10 (s, 3H);
40		C, 179	38 %	507,9 (M++1);	507,16 para C ₂₃ H ₂₄ F ₃ N ₅ O ₃ S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,54 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,69-7,64 (m, 4H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,97 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (t, J = 5,2 Hz, 4H), 2,91 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,14 (s, 3H);
41		C, 179	40 %	469,9 (M++1);	469,18 para C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 8,91 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,72 (s, 3H), 2,87 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,07 (s, 3H);

Compuesto Objetivo No.	Estructura	Procedimiento, Intermedios	Rx. Rendimiento	Espectro de Masa Encontrado	Espectro de Masa Calculado	¹ H-NMR
42		C, 179	25 %	465,3 (M++1);	464,16 para C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 9,65 (s, 1H), 7,76-7,67 (m, 6H), 7,13 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,98 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,80 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,91 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,14 (s, 3H);
43		D, 180	54 %	470,2 (M+1)+	469,18 para C ₂₃ H ₂₇ N ₅ O ₄ S	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,19 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,03 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,99 (m, 4H).
44		D, 180	59 %	458,2 (M+1)+	457,16 para C ₂₂ H ₂₄ FN ₅ O ₃ S	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,35 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,17 (dd, J = 9,2, 4,5 Hz, 3H), 7,03 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,28 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,83 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,99 (t, J = 5,0 Hz, 4H)

El compuesto objetivo 45 se muestra a continuación y puede prepararse por métodos conocidos:



45

Ejemplo 15 - Ensayo de Ensamblaje de Cápside

Se realizó una selección de la actividad del efector del ensamblaje en base a un ensayo de desactivación de fluorescencia desarrollado en el laboratorio de Zlotnick (Stray y *otros*, 2006; Zlotnick y *otros*, 2007). Un mutante Cp se marca específicamente con un colorante fluorescente. En el estado dimerico la fluorescencia es intensa. Sin embargo, cuando se ensambla el Cp, las moléculas del colorante se acumulan en vértices quintuples y de casi seis veces para auto desactivarse hasta un 95 %. En la pantalla de alto rendimiento, la concentración de Cp se elige de modo que la adición de NaCl, típicamente 150 mM o 300 mM, sea suficiente para inducir alrededor del 25 % del ensamblaje. Por lo tanto, los efectores del ensamblaje que mejoran el ensamblaje se detectan fácilmente.

Como se ilustra por el efecto de las moléculas CpAM en el ensamblaje de Cp del VHB, medido mediante el ensayo de desactivación de la fluorescencia, la prueba reveló que las moléculas CpAM mejoraron la cinética del ensamblaje y estabilizaron las interacciones proteína-proteína (Tabla 3). Las reacciones de control, sin fármaco, muestran un ensamblaje de 25 ± 5 % en un periodo de 24 h.

5

Tabla 3

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Compuesto Objetivo #	% Formación de cápside a las 24 h (10 μ M)
1	95
2	83
3	94
4	99
5	91
6	92
7	79
8	98
9	93
10	96
11	89
12	73
13	60
14	67
15	76
16	95
17	70
18	71
19	83
20	90
21	71
22	80
23	88
24	96
25	94
26	96
27	84
28	96
29	94
30	87
31	87
32	69
33	93

Compuesto Objetivo #	% Formación de cápside a las 24 h (10 µM)
34	96
35	81
36	78
37	93
38	75
39	56
40	91
41	84
42	69
43	97
44	92
45	87

25 Ejemplo 16 - Ensayo de Medición de la Actividad de los Compuestos de Prueba en la Producción Viral a partir de Células AD38

30 Células AD38 cultivadas en un matraz de 175 cm con Medio de Cultivo (DMEM/F12 (1:1) (cat# SH30023,01, Hyclone, 1X Pen/step (cat#: 30-002-CL, Mediatech, Inc), 10 % FBS (cat#: 101, Tissue Culture Biologics), 250 µg/ml G418 (cat#: 30-234-CR, Mediatech, Inc), 1 µg/ml Tetraciclina (cat#: T3325, Teknova)) separado con 0,25 % de tripsina. El medio de tratamiento sin tetraciclina (15 ml DMEM/F12 (1:1) (cat# SH30023,01, Hyclone, 1x Pen/step (cat#: 30-002-CL, Mediatech, Inc), con 2 % FBS, Sistema-Tet aprobado (cat#: 631106, Clontech) se añadió luego a la mezcla y se centrifugaron a 1 300 rpm durante 5 minutos. Las células sedimentadas se resuspendieron/lavaron con 50 ml de PBS 1X 2 veces y una vez con 10 ml del medio de tratamiento. Las células AD38 se volvieron a suspender con 10 ml del medio de tratamiento y se contaron. Los pocillos de una placa de microtitulación NUNC de 96 pocillos recubiertos con colágeno se sembraron a 50 000/pocillo en 180 µl del medio de tratamiento, y se añadieron 20 µl de 10 % DMSO (Control) o una solución 10X del compuesto de prueba en 10 % DMSO en medios de tratamiento para una concentración final del compuesto de 1, 3 o 10 µM (1,0 % [DMSO]final) y las placas se incubaron durante 5 días a 37 °C.

40 Posteriormente se analizó la producción de carga viral mediante PCR cuantitativa de la secuencia del núcleo. Brevemente, se añadieron 5 µl de sobrenadante clarificado a una mezcla de reacción de PCR que contenía cebadores directos HBV-f 5'-CTGTGCCTTGGGTGGCTTT-3', cebadores inversos HBV-r 5'-AAGGAAAGAAGTCAGAAGGCCAAAA-3' y Sondas Fluorescentes TaqMan[™] HBV-sonda 5'-FAM/AGCTCCAAA/ZEN/TTCTTTATAAGGGTCGATGTCCATG/3IABkFQ -3' en Quanta Biosciences PerfeCTa[®] qPCR Toughmix[®], y posteriormente en un Applied Biosystems VIIA7 en un volumen final de 20 µl. La mezcla de PCR se incubó a 45 °C durante 5 minutos, luego a 95 °C durante 10 minutos, seguido de 40 ciclos de 10 segundos a 95 °C y 20 segundos a 60 °C. La carga viral se cuantificó frente a estándares conocidos mediante el uso del software ViiA[™] 7. La carga viral en el sobrenadante de los pocillos con células tratadas se comparó con la carga viral en el sobrenadante de los pocillos de control de DMSO (≥ 3 por placa). En la Tabla 4, las concentraciones del compuesto de prueba que causaron reducciones en la carga viral mayores que al menos 3 desviaciones estándar de los controles de DMSO en todas las placas se consideraron activas, con (+) que representan los criterios de actividad significativa, y (++) que representan criterios superiores.

55

60

65

Tabla 4

Compuesto Objetivo #	Concentración prueba		
	1 μ M	3 μ M	10 μ M
1		++	++
3	++	++	++
5		++	++
6		++	++
7	+	++	++
8		++	++
10	+	++	++
11		++	++
15		++	++
16	++	++	++
18		++	++
23	+	++	++
24		++	++
26		++	++
27		++	++
28	++	++	++
29	++	++	++
31		++	++
32	++	++	++
33	++	++	++
34	++	++	++
35	++	++	++
37	++	++	++
40	++	++	++
42			++

Listado de secuencias

<110> CORPORACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y TECNOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE INDIANA

5 <120> EFECTORES DEL ENSAMBLAJE VIRAL DE LA HEPATITIS B

<130> IURTC-13109-01-WO-E

10 <140> PCT/US2014/060869
<141> 2014-10-16

<150> US61/892,591
<151> 2013-10-18

15 <160> 3

<170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1
<211> 18
<212> ADN
<213> artificial

<220>
25 <223> cebador directo HBV-f

<400> 1
ctgtgccttg ggtggctt 18

30 <210> 2
<211> 24
<212> ADN
<213> artificial

35 <220>
<223> Cebador inverso HBV-r

<400> 2
aaggaaagaa gtcagaagc aaaa 24

40 <210> 3
<211> 34
<212> ADN
<213> artificial

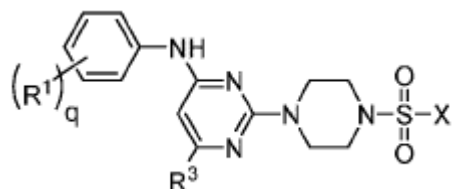
45 <220>
<223> sonda HBV

<400> 3
50 agctccaaat tcttataag ggtcgatgc catg 34

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:

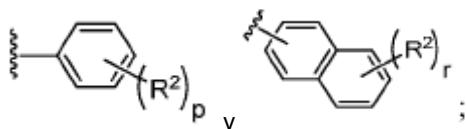
5 (i) un compuesto de Fórmula 1 que tiene la estructura:



Fórmula 1

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

20 X se selecciona del grupo que consiste en



q es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2, 3, o 4;

r es 0, 1, 2, 3, o 4;

R¹ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'');

w es 0, 1 o 2;

R' se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo;

R'' se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo; o R' y R'' se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de 4-7 miembros;

R² se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R''); y

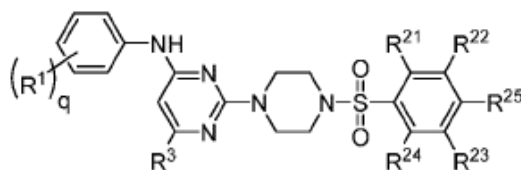
R³ se selecciona del grupo que consiste en -H y -C₁-C₆alquilo;

en donde C₁-C₆alquilo o C₁-C₆alcoxi puede sustituirse de manera independiente para cada aparición opcionalmente con uno, dos o tres halógenos; y

(ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde p es 1 o 2.

3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula 1 se representa por la Fórmula 1-A:



Fórmula 1-A

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R²¹ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y halógeno;

R²² se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'');

R²³ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -NO₂, -N(R')C(O)C₁-C₆alquilo, -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R''); y

R²⁴ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H y halógeno;

R²⁵ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, halógeno, ciano, -OH, -C(O)H, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, -N(R')(R''), -S(O)_w-C₁-C₆alquilo, -N(R')S(O)_w-C₁-C₆alquilo, y -S(O)_w-N(R')(R'');

en donde C₁-C₆alquilo o C₁-C₆alcoxi puede sustituirse de manera independiente para cada aparición opcionalmente con uno, dos o tres halógenos.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R²¹y/o R²⁴ es -H; y/o R²² se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, y halógeno;

y/o

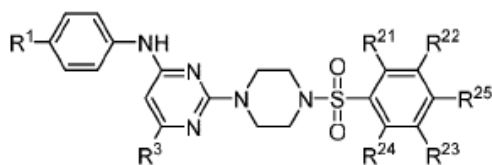
R²³ se selecciona de manera independiente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, y halógeno; y/o

R²⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, halógeno, ciano, -CO₂R', -C(O)N(R')(R''), -C(O)C₁-C₆alquilo, y -N(R')(R'').

5. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ se selecciona independientemente para cada aparición del grupo que consiste en -H, -C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alcoxi, halógeno, ciano, y -OH.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde q es 1 o 2.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde el compuesto de Fórmula 1 se representa por la Fórmula 1-B:



Fórmula 1-B

o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -Br, ciano, -OCH₃, y -OCF₃.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R²³ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -F y -OCH₃.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 o 7, en donde R²⁵ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OC(CH₃)₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -NH₂, -NHCH₃, -NHC(O)CF₃, -OCHF₂, y -OCF₃.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R³ se selecciona del grupo que consiste en -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₃, -CF₃, y -C(CH₃)₃.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R² se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -Br, ciano, -OCH₃, y -OCF₃.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para el uso en el tratamiento, mejora, prevención o retraso sustancial de una infección viral de hepatitis B en un individuo, en donde la composición farmacéutica es para la administración al individuo.

14. Un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 1-A o Fórmula 1-B de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para el uso en el tratamiento de una infección viral de hepatitis B.
15. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

5

