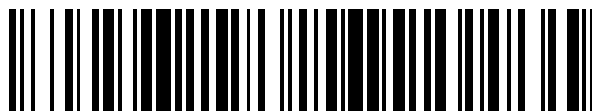


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: **2 778 200**

51) Int. Cl.:

C07D 239/54	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/513	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)	C07D 487/04	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)	C07D 403/12	(2006.01)		
A61P 17/06	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)		
A61P 19/02	(2006.01)	C07D 403/14	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.10.2014 PCT/JP2014/078644**

87) Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15064580**

96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.10.2014 E 14857899 (0)**

97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3064491**

54) Título: **Derivado de sulfonamida y su uso medicinal**

30) Prioridad:

29.10.2013 JP 2013224694

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

10.08.2020

73) Titular/es:

**EA PHARMA CO., LTD. (100.0%)
2-1-1, Irifune, Chuo-ku
Tokyo 104-0042, JP**

72) Inventor/es:

**UENO HIROKAZU;
YAMAMOTO TAKASHI;
MIYAZAWA TOMOKO;
SHINKAI KENJI;
ARISAKA HARUMI y
TAKANOHASHI TOSHIYUKI**

74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 778 200 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

Derivado de sulfonamida y su uso medicinal

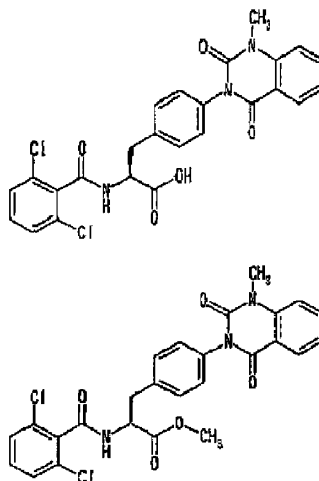
Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a un derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y a una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto como un principio activo. En particular, la presente invención se refiere a un compuesto que es útil como un medicamento terapéutico o medicamento preventivo para una enfermedad inflamatoria en la que está implicado un proceso de adhesión dependiente de integrina $\alpha 4$ en afecciones patológicas

Antecedentes de la técnica

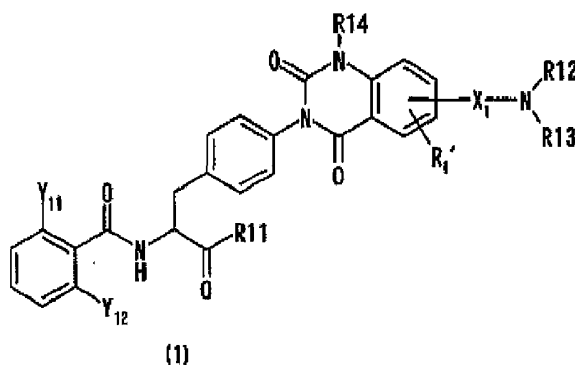
- 10 Los compuestos disponibles por vía oral que tienen un efecto inhibitor de la integrina $\alpha 4$ que son útiles como medicamento terapéutico o medicamento preventivo para enfermedades inflamatorias en las que está implicado un proceso de adhesión dependiente de integrina $\alpha 4$ en afecciones patológicas, ya se conocen. Por ejemplo, la bibliografía de patentes 1 describe un derivado de fenilalanina representado por la fórmula general (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un compuesto típico del mismo tiene la siguiente estructura química.

15



Además, la bibliografía de patentes 1 muestra los resultados de la actividad inhibitor de VCAM (ensayo de unión de VCAM-1/ $\alpha 4\beta 1$) y (ensayo de unión de VCAM-1/ $\alpha 4\beta 7$).

- 20 Además, la bibliografía de patentes 2 también describe un derivado de fenilalanina representado por la fórmula general (1) a continuación y que tiene el grupo $R_{12}(R_{13}) N-X_1$ en un extremo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



- 25 Se muestra que este compuesto tiene una alta actividad inhibitor de VCAM-1/integrina $\alpha 4\beta 1$ en presencia de suero en comparación con el compuesto del ejemplo 1 de la bibliografía de patentes 1. Además, la bibliografía de patentes 3 a 6 también describe compuestos que tienen un efecto inhibitor de integrina $\alpha 4$.

Lista de citas

Bibliografía de patentes

Bibliografía de patentes 1: WO 02/016329 A1

Bibliografía de patentes 2: WO 05/061466 A1

5 Bibliografía de patentes 3: WO 03/070709 A1

Bibliografía de patentes 4: WO 01/042225 A1

Bibliografía de patentes 5: WO 99/36393 A1

Bibliografía de patentes 6: WO 2013/161904 A1

Resumen de la invención

10 La presente invención tiene como objetivo proporcionar un nuevo compuesto que tiene una fórmula estructural química que se desconoce hasta ahora y que tiene un excelente efecto inhibidor de la integrina $\alpha 4$.

En particular, la presente invención tiene como objetivo proporcionar un nuevo compuesto que tiene un efecto inhibidor de la integrina $\alpha 4$ con alta selectividad con un efecto bajo sobre $\alpha 4\beta 1$ y un efecto alto sobre $\alpha 4\beta 7$.

15 La presente invención también tiene como objetivo proporcionar un compuesto disponible por vía oral que tiene un excelente efecto inhibidor de la integrina $\alpha 4$.

La presente invención también tiene como objetivo proporcionar una composición farmacéutica que contiene dicho nuevo compuesto como se ha descrito antes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también tiene como objetivo proporcionar un medicamento que contiene dicho compuesto nuevo como se ha descrito antes.

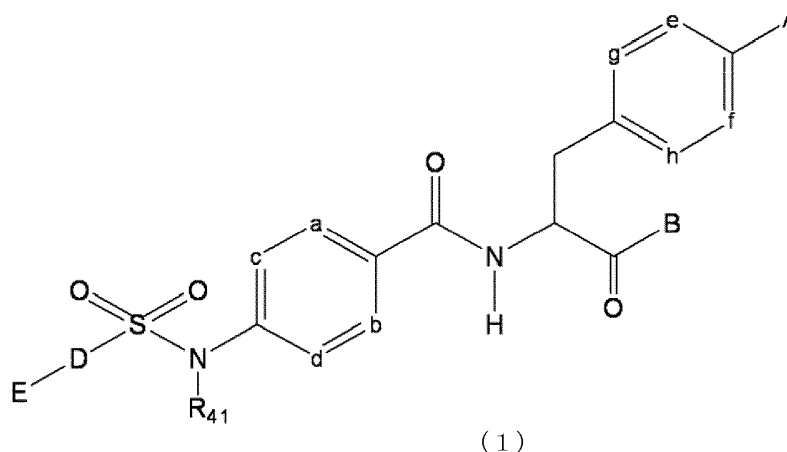
20 La presente invención también tiene como objetivo proporcionar un agente terapéutico o un agente preventivo para enfermedades inflamatorias en las que está implicado un proceso de adhesión dependiente de integrina $\alpha 4\beta 7$ en afecciones patológicas.

La presente invención también tiene como objetivo proporcionar un inhibidor de integrina $\alpha 4$.

25 La presente invención se ha logrado basándose en el hallazgo de que un derivado de sulfonamida que tiene una estructura química específica y que contiene, en un extremo, un grupo sulfonamida que tiene, como sustituyente, un grupo de heteroanillo que contiene un heteroátomo como elemento constituyente o un grupo fenilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables tiene una excelente actividad inhibidora de la integrina $\alpha 4$, y el uso de dicho compuesto puede resolver los problemas descritos antes.

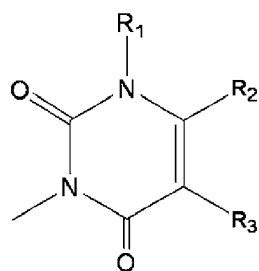
Es decir, la presente invención incluye los siguientes aspectos [1] a [18].

30 [1] Un derivado de sulfonamida representado por la siguiente fórmula general (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:

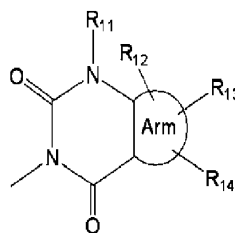


en donde

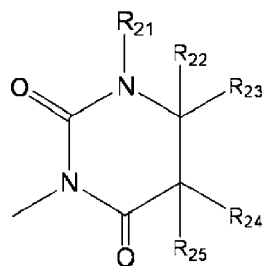
A representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (2-1), (2-2), (2-3) o (2-4):



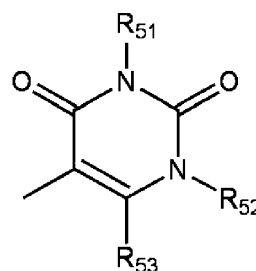
(2-1)



(2-2)



(2-3)



(2-4)

en donde

5 Arm es un grupo alquilo cíclico o un anillo aromático que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno,

10 R₁, R₁₁, R₂₁, R₅₁ y R₅₂ representa cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo (alquilamino inferior)-(alquilo inferior), un grupo carboxilo, un grupo (alquiloxi inferior)-carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, y un grupo amonio,

15 R₁₂, R₁₃ y R₁₄ representa cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo (alcoxi inferior)-(alquilenio inferior), un grupo (alquiltio inferior)-(alquilenio inferior), un grupo (alquilamino inferior)-(alquilenio inferior), un grupo (alquilamino inferior)-(alquilo inferior), un grupo carboxilo, un grupo (alquiloxi inferior)-carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, y un grupo amonio, y

25 R₂, R₃, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ y R₅₃ representa cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo (alquilamino inferior)-(alquilo inferior), un grupo carboxilo, un grupo (alquiloxi inferior)-carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, y un grupo amonio,

30 B representa uno cualquiera de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, o un grupo hidroxiamino, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilamino inferior, un átomo de halógeno, y un grupo heterocíclico,

35 R₄₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,

a, b, c, y d representan independientemente C-R₃₁, C-R₃₂, C-R₃₃ o C-R₃₄, respectivamente, en donde uno o dos de a, b, c y d puede representar un átomo de nitrógeno,

R₃₁, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ representa cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo nitro, en donde uno cualquiera de R₃₁, R₃₂, R₃₃, y R₃₄ es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior,

5 e, f, g y h representan independientemente C-R₃₅, C-R₃₆, C-R₃₇ o C-R₃₈, respectivamente, en donde uno o dos de e, f, g y h pueden representar un átomo de nitrógeno,

R₃₅, R₃₆, R₃₇ y R₃₈ representa cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo nitro,

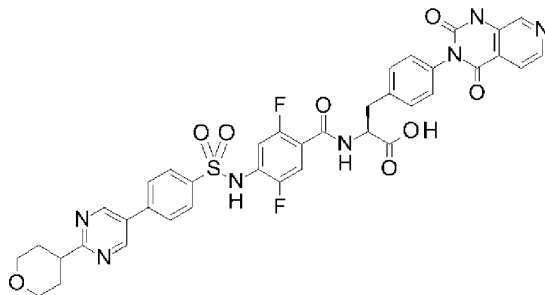
10 D representa un grupo fenilo o un grupo heterocíclico, que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo (alquilo inferior)-carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, un grupo (alcoxi inferior)-(alquilen inferior), un grupo (alquiltio inferior)-(alquilen inferior), un grupo (alquilamino inferior)-(alquilen inferior), y un grupo amonio,

en donde el término "inferior" del grupo alquilo inferior o similares significa un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,

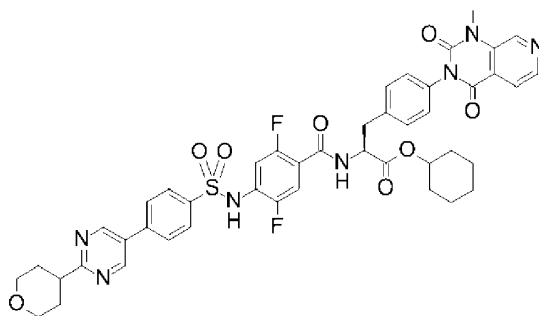
20 E representa: un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido con un grupo de anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; o un grupo cetona cíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno como átomos que constituyen el anillo, estando sustituido el grupo cetona cíclico con un grupo alquilo inferior o un grupo alquenilo inferior,

con la condición de que el derivado de sulfonamida excluye derivados de sulfonamida seleccionados del grupo que consiste en los siguientes (a) a (d):

25 (a) ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoico

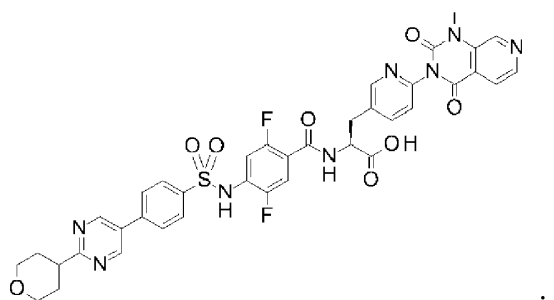


(b) (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propionato de ciclohexilo



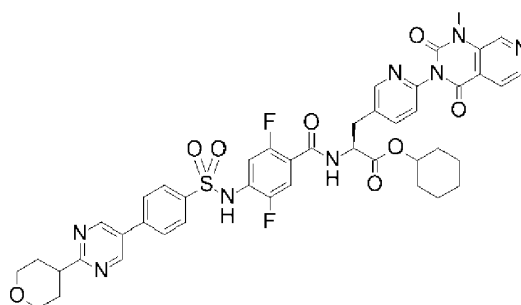
30

(c) ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoico



;y

5 (d) (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo



[2] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según [1], en donde D es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi inferior.

10 [3] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según [1], en donde D es un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi inferior, y que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo que constituye el anillo.

15 [4] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según [3], en donde el grupo heterocíclico de D es un grupo piridilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, y un grupo alcoxi inferior.

20 [5] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de [1] a [4], en donde el grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros de E se selecciona del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo piridazilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirrolilo, un grupo triazolilo y un grupo tetrazol, y el grupo cetona cíclico es un grupo cetona cíclico de 5 o 6 miembros que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno como átomos que constituyen el anillo.

25 [6] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de [1] a [5], en donde A representa un grupo representado por la fórmula general (2-2), y R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se seleccionan del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo (alcoxi inferior)-(alquileo inferior), un grupo (alquilamino inferior)-(alquileo inferior) y un átomo de halógeno.

[7] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de [1] a [6], en donde B es un grupo alcoxi inferior o grupo hidroxilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilamino inferior, un átomo de halógeno y un grupo heterocíclico.

30 [8] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de [1] a [7], en donde el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo de cadena lineal, cadena ramificada o cíclico.

[9] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de [1] a [8], en donde R₁, R₁₁, R₂₁, R₅₁ y R₅₂ son grupos alquilo inferior.

35 [10] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de [1] a [9], en donde Arm se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo y un grupo imidazolilo.

[11] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de [1] a [4], en donde

A representa un grupo representado por la fórmula general (2-2), y

- 5 E representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, estando sustituido el grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros con un grupo de anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; o un grupo cetona cíclico que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, estando sustituido el grupo cetona cíclico con un grupo alquilo inferior o un grupo alquenilo inferior.

[12] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según [11], en donde

- 10 B está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior y un grupo heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno, y

Arm es un grupo piridilo.

[13] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de [1] a [4], en donde

- 15 A representa un grupo representado por la fórmula general (2-4),

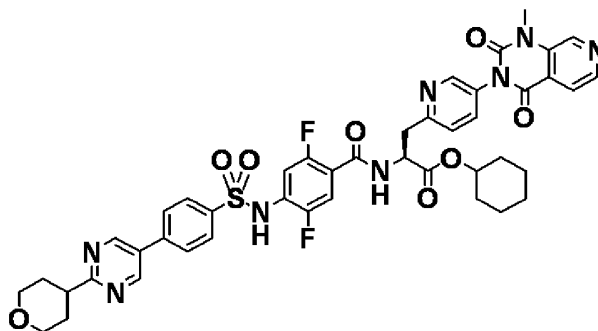
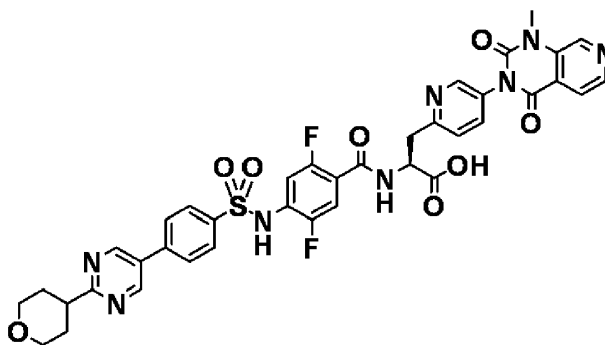
E es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, y

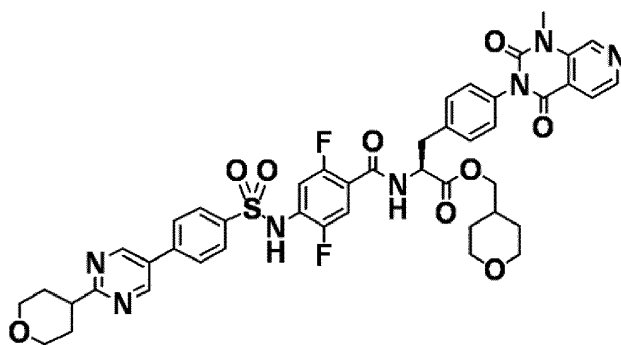
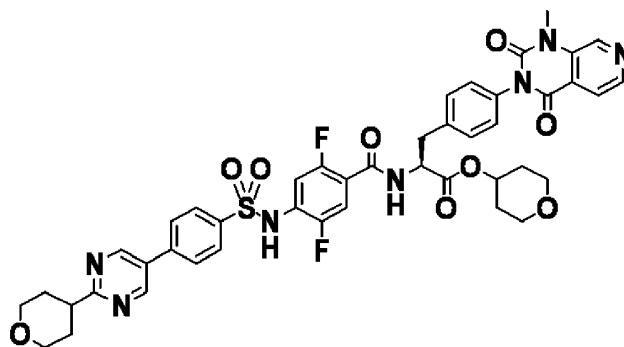
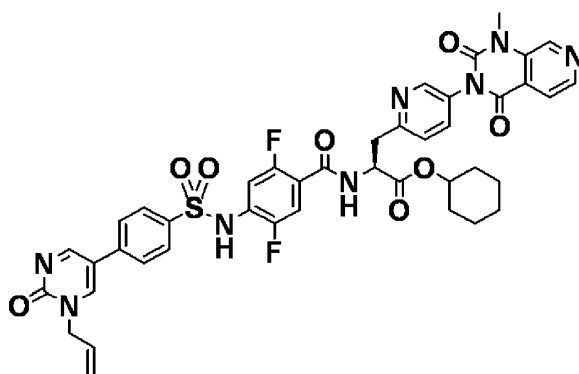
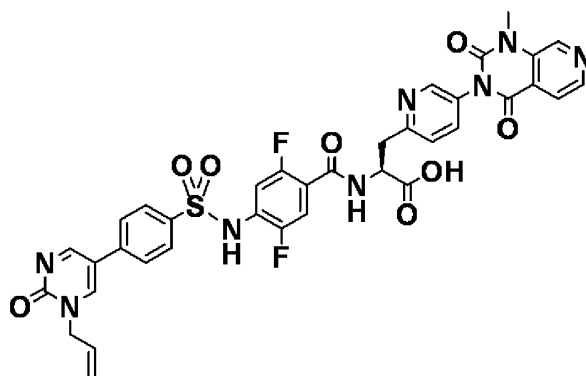
E opcionalmente tiene un sustituyente que es un grupo de anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

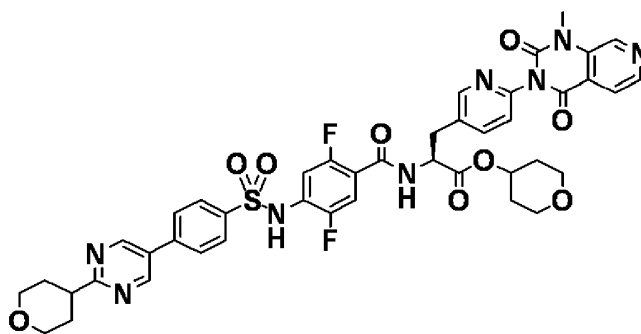
- 20 [14] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según [1], en donde D es un grupo fenilo.

[15] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según [14], en donde dos de R₃₁, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ son átomos de halógeno y los otros son átomos de hidrógeno.

- 25 [16] El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según [15], que es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.







[17] Una composición farmacéutica que comprende el derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de [1] a [16].

5 [18] Un agente terapéutico o un agente preventivo para la enfermedad inflamatoria en la que está implicado un proceso de adhesión dependiente de integrina $\alpha 4\beta 7$ en afecciones patológicas, comprendiendo el agente el derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según uno cualquiera de [1] a [16] como un principio activo.

Descripción de realizaciones

10 El término "inferior" del grupo alquilo inferior o similar en esta descripción significa un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente un grupo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo alquilo, un grupo alquenoilo y un grupo alquinoilo que sirven como un componente de un grupo alquilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinoilo, un grupo alcoxi, un grupo alquiltio, un grupo alcanilo, un grupo alquilamino, o similares, puede ser de cadena lineal o ramificado. Alternativamente, pueden ser cíclicos. Los ejemplos del grupo alquilo incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo butilo secundario, un grupo butilo terciario, un grupo pentilo, un grupo 2-pentilo, un grupo 3-pentilo, un grupo hexilo, un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo, un grupo ciclopropilmetilo y un grupo ciclopropiletilo, preferiblemente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquenoilo incluyen un grupo vinilo, un grupo propenilo, un grupo butenilo y un grupo pentenilo, preferiblemente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente que tiene de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del grupo alquinoilo incluyen un grupo etinilo, un grupo propinilo y un grupo butinilo, preferiblemente que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

15 Los ejemplos del grupo alcoxi incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propiloxi y un grupo isopropiloxi, preferiblemente que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos del heteroátomo incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Los ejemplos del grupo halógeno-alquilo incluyen un grupo clorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluoroetilo y un grupo pentafluorometilo. Los ejemplos del grupo halógeno-alcoxi incluyen un grupo triclorometoxi y un grupo trifluorometoxi. Los ejemplos del grupo hidroxialquilo incluyen un grupo hidroximetilo y un grupo hidroxietilo.

20 En esta descripción, el grupo arilo significa un grupo arilo sustituido o no sustituido, y los ejemplos del mismo incluyen un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo, en el que son preferidos un grupo fenilo y un grupo fenilo sustituido, donde un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo alquilo, un grupo hidroxilo, un grupo halógeno-alquilo, y un grupo halógeno-alcoxi son particularmente preferidos como sustituyente. El grupo heterocíclico significa un grupo de hetero-anillo de 4 a 7 miembros que consiste en uno a tres anillos y que está compuesto de carbono y nitrógeno, oxígeno, azufre o similares, y ejemplos específicos de los mismos incluyen un grupo piridilo, un grupo dihidropirranilo, un grupo tetrahidropirranilo, un grupo piridazilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazilo, un grupo pirrolilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo triazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo indolilo, un grupo quinolilo, un grupo isoquinolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo pirrolidilo, un grupo piperidilo, un grupo piperazilo, un grupo morfolilo, un anillo de oxetanilo, un grupo isoindolilo, un grupo benzofurilo, un grupo isobenzofurilo, un grupo benzotienilo, un grupo benzopirazolilo, un grupo benzoimidazolilo, un grupo benzoxazolilo y un grupo benzotiazolilo, en el que son preferidos un grupo piridilo, un grupo pirazilo, un grupo pirimidilo, un grupo furilo y un grupo tienilo.

25 En la fórmula general (1) de la presente invención, es preferible que (i) D sea un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, y un grupo alcoxi inferior, o (ii) D sea un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, y un grupo alcoxi inferior y que tiene un átomo de nitrógeno como un átomo constituyente del anillo. Se prefiere en particular que el grupo heterocíclico de D sea un grupo piridilo.

Además, en la fórmula general (1) de la presente invención, B representa uno cualquiera de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, o un grupo hidroxiamino, y estos grupos están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilamino inferior, un átomo de halógeno, y un grupo heterocíclico, en el que es preferido un grupo alcoxi inferior opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilamino inferior, un átomo de halógeno, y un grupo heterocíclico, o un grupo hidroxilo. El grupo heterocíclico cuando B es uno cualquiera de un grupo alcoxi sustituido con un grupo heterocíclico y tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, o un grupo hidroxiamino preferiblemente es un grupo de anillo saturado que contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y sus ejemplos específicos incluyen un grupo morfolino, un grupo piperazilo, un grupo tetrahidropiraniilo y un grupo oxetaniilo, en el que se prefiere un grupo tetrahidropiraniilo.

Se pueden hacer compuestos de fórmula general (1) en los que, cuando A representa un grupo representado por la fórmula general (2-1), (2-2) o (2-3), E representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo de anillo saturado de 3 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno conectado por un átomo de carbono, un grupo de anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo (alcoxi inferior)-alquileno, un grupo (alquiltio inferior)-alquileno, un grupo (alquilamino inferior)-alquileno, un grupo alquilamino inferior, y un grupo alquenilamino inferior (preferiblemente, un grupo amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno que tiene el sustituyente descrito antes); o un grupo cetona cíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno como átomos que constituyen el anillo, estando sustituido el grupo cetona cíclico con un grupo alquilo inferior o un grupo alquenilo inferior, en combinación con los (i) o (ii) descritos antes. En los compuestos de la presente invención, cuando A representa un grupo representado por la fórmula general (2-1), (2-2) o (2-3), E representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido con un grupo de anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; o un grupo cetona cíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno como átomos que constituyen el anillo, estando sustituido el grupo cetona cíclico con un grupo alquilo inferior o un grupo alquenilo inferior.

Se prefiere que el grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros de E se seleccione del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo piridazilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazilo, un grupo pirrolilo, un grupo triazolilo y un grupo tetrazol, y el grupo cetona cíclico sea un grupo cetona cíclico de 5 o 6 miembros que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno como átomos que constituyen el anillo.

Además, el grupo de anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre es preferiblemente un grupo de anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y específicamente es preferible tetrahidropirano, tetrahidrofurano, oxetano, furano, tiofeno, o similares.

Además, el grupo cetona cíclico es específicamente preferiblemente un grupo pirimidinona, y el grupo alquilo inferior o el grupo alquenilo inferior está preferiblemente unido a los átomos de nitrógeno que constituyen el grupo cetona cíclico.

Cuando A representa un grupo representado por la fórmula general (2-4), se pueden hacer compuestos en los que E representa un grupo fenilo o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo (alquiloxi inferior)-carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, y un grupo amonio; un grupo aminocarbonilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo arilo, un grupo heterocíclico, un grupo alquilsulfonilo inferior, y un grupo sulfamoilo; un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; un grupo alquilo inferior; un grupo alquenilo inferior; un grupo alquinilo inferior; un grupo alcoxi inferior; un grupo alquiltio inferior; un grupo hidroxialquilo inferior; un grupo hidroxialcoxi inferior; un grupo halogenoalquilo inferior; un grupo halogenoalcoxi inferior; un grupo halogenoalquenilo inferior; un grupo nitro; un grupo ciano; un grupo amino; un grupo carboxilo; un grupo dihidroxiborilo; un grupo (alquiloxi inferior)-carbonilo; un grupo carbamoilo; un grupo alcanilo inferior; un grupo aroilo; un grupo alquilsulfonilo inferior; un grupo sulfamoilo; un grupo amonio; un grupo (alquilamino inferior)-alquileno; o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo de anillo saturado de 3 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno conectado por un átomo de carbono, un grupo de anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, un grupo (alcoxi inferior)-alquileno, un grupo (alquiltio inferior)-alquileno, un grupo (alquilamino inferior)-alquileno, un grupo alquilamino inferior,

5 y un grupo alquencilamino inferior (por ejemplo, un grupo amino cíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno que tiene el sustituyente descrito antes); o un grupo cetona cíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno como átomos que constituyen el anillo, estando sustituido el grupo cetona cíclico con un grupo alquilo inferior o un grupo alquencilo inferior. En los compuestos de la presente invención, cuando A representa un grupo representado por la fórmula general (2-4), E representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido con un grupo de anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; o un grupo cetona cíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno como átomos que constituyen el anillo, estando sustituido el grupo cetona cíclico con un grupo alquilo inferior o un grupo alquencilo inferior.

10 Obsérvese que los ejemplos preferidos de E son los mismos descritos para el caso donde A representa un grupo representado por la fórmula general (2-1), (2-2) o (2-3).

Además, cuando A representa un grupo representado por la fórmula general (2-4), E es preferiblemente un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de azufre o átomos de nitrógeno

15 en combinación con el (i) o (ii) descritos antes. Se prefiere que el grupo heterocíclico aromático se seleccione del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo piridazilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirrolilo, un grupo furanoilo, un grupo tiofenilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo triazolilo y un grupo tetrazol.

Además, en la fórmula general (1) de la presente invención, o en uno cualquiera de los aspectos preferidos descritos antes, R1, R11, R21, R51 y R52 son preferiblemente grupos alquilo inferior.

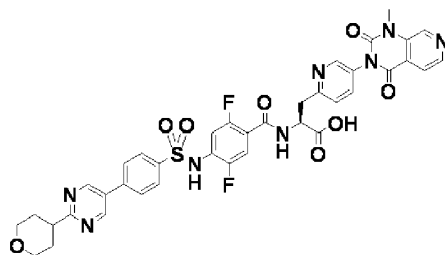
20 Además, en la fórmula general (1) de la presente invención, o en uno cualquiera de los aspectos preferidos descritos antes, Arm se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo y un grupo imidazolilo.

25 Además, en la fórmula general (1) de la presente invención, o en uno cualquiera de los aspectos preferidos descritos antes, se prefiere que uno de R31, R32, R33 y R34 sea un átomo de halógeno siendo los otros átomos de hidrógeno, dos de ellos sean átomos de halógeno siendo los otros átomos de hidrógeno, o cuatro de ellos sean átomos de halógeno.

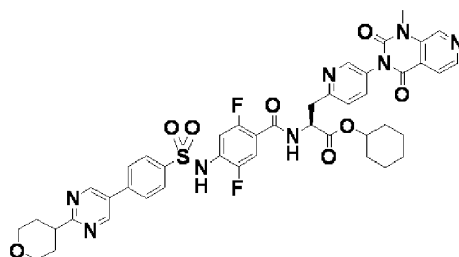
Además, en la fórmula general (1) de la presente invención, o en uno cualquiera de los aspectos preferidos descritos antes, se prefiere que g sea un átomo de carbono o nitrógeno, y e sea un átomo de carbono o nitrógeno.

30 En la presente invención, los compuestos representados por las siguientes fórmulas o sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente preferidos. Además, los profármacos de estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables también son preferidos.

Ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]benzoyl]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propiónico



35 (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]benzoyl]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de ciclohexilo



Además, cuando A representa un grupo representado por la fórmula general (2-2), E preferiblemente representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, estando sustituido el grupo

heterocíclico de 5 o 6 miembros con un sustituyente seleccionado de

un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; o un grupo cetona cíclico que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, estando sustituido el grupo cetona cíclico con un grupo alquilo inferior o un grupo alquenilo inferior.

- 5 Además, E preferiblemente representa un grupo pirimidilo sustituido con un grupo tetrahidropiraniilo; o un grupo pirimidinona sustituido con un grupo alquenilo inferior.

- 10 Además, B preferiblemente representa un grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, o un grupo hidroxiamino, en donde B está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior y un grupo heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno.

Además, Arm es preferiblemente un grupo piridilo.

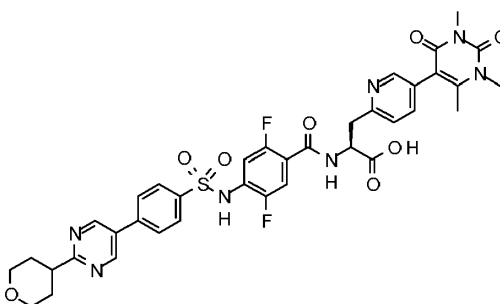
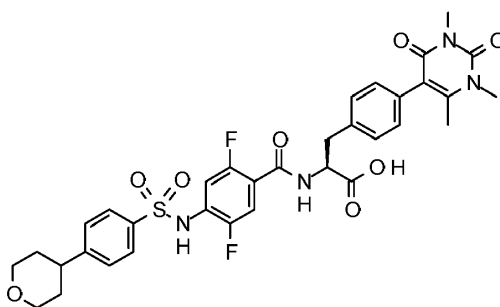
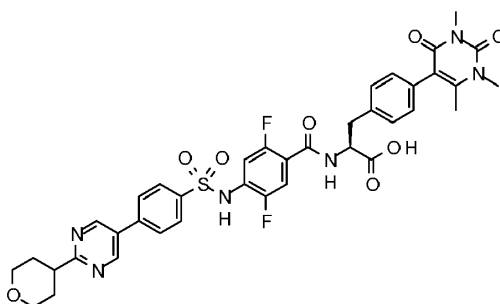
- 15 Además, cuando A representa un grupo representado por la fórmula general (2-4), E es preferiblemente un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, en donde E está opcionalmente sustituido con un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

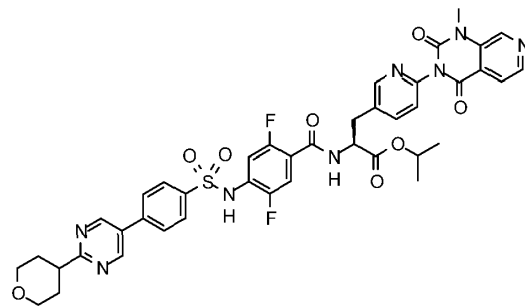
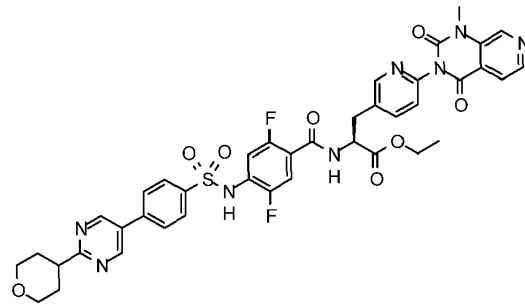
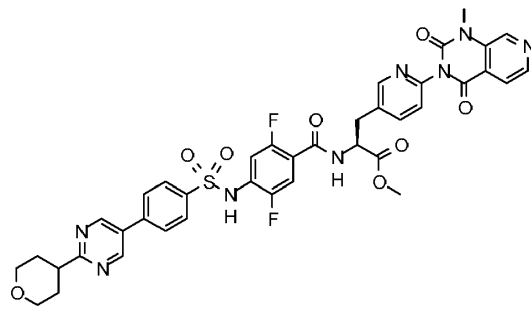
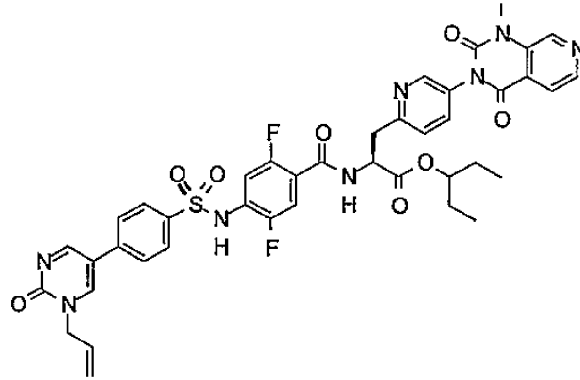
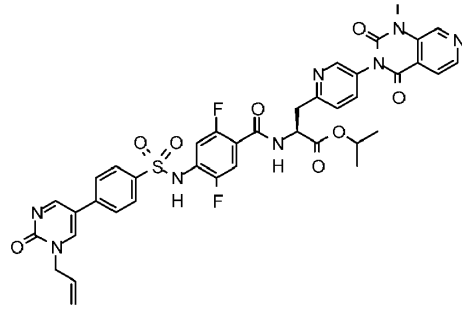
Además, E es preferiblemente un grupo pirimidilo, en donde E está opcionalmente sustituido con un grupo tetrahidropiraniilo.

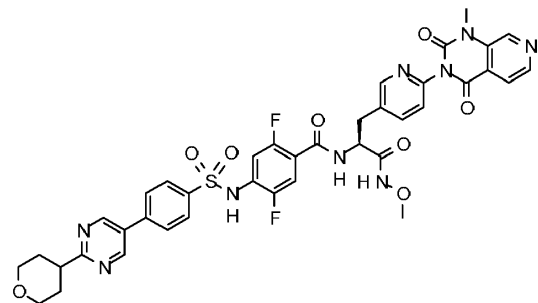
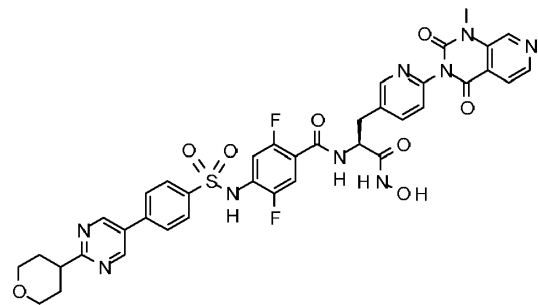
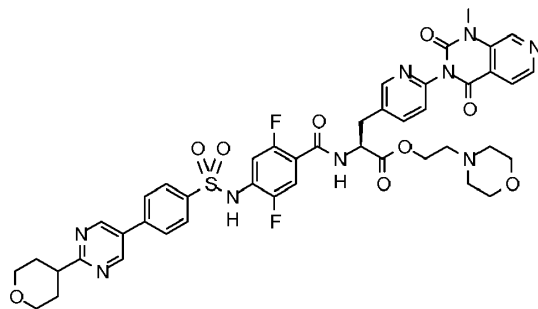
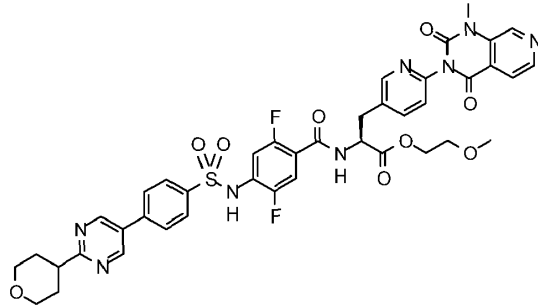
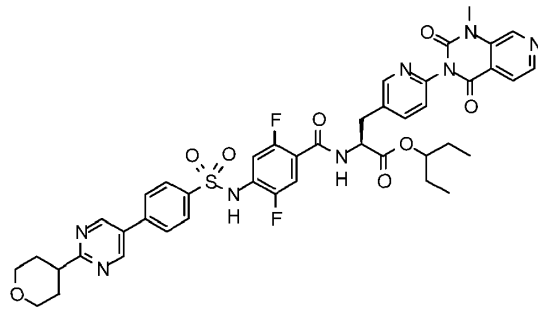
Además, B es preferiblemente un grupo alcoxi inferior o un grupo hidroxilo.

Además, R₅₁, R₅₂ y R₅₃ son cada uno preferiblemente un grupo alquilo inferior.

- 20 Además, en la presente invención, son particularmente preferidos los compuestos representados por las siguientes fórmulas o sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, también son preferidos los profármacos de estos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables.







5

10

Quando el compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención puede tener la forma de una sal, la sal del mismo es farmacéuticamente aceptable, y los ejemplos de la misma para el grupo ácido tal como el grupo carboxilo en la fórmula pueden incluir sales de amonio, sales con metales alcalinos tales como sodio y potasio, sales con metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, aluminio, sales de cinc, sales con aminas orgánicas tales como trietilamina, etanolamina, morfolina, piperidina y dicitohexilamina, y sales con aminoácidos básicos tales como arginina y lisina. Los ejemplos de las mismas para el grupo básico cuando el grupo básico está presente en la fórmula pueden incluir sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido

fosfórico, sales con ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico y ácido succínico, y sales con ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Como método para formar sales, las sales se pueden obtener mezclando el compuesto de fórmula general (1) con un ácido o base necesario en una relación cuantitativa adecuada en un disolvente o dispersante, o llevando a cabo intercambio catiónico o intercambio aniónico de las otras formas de sales.

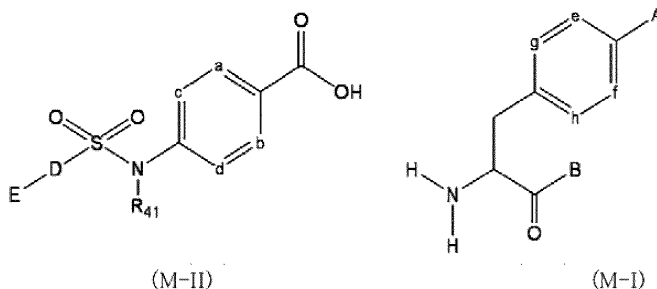
El compuesto de la presente invención puede contener un solvato del compuesto representado por la fórmula general (1), tal como hidratos y aductos de alcoholes.

Se pueden hacer profármacos del compuesto representado por la fórmula general (1). Un profármaco del compuesto de la presente invención significa un compuesto convertido en el compuesto representado por la fórmula general (1) por reacción con enzima, ácido gástrico o similares en condiciones fisiológicas in vivo, es decir, un compuesto transformado en el compuesto representado por la fórmula general (1) al experimentar oxidación, reducción, hidrólisis enzimática o similar, o un compuesto transformado en el compuesto representado por la fórmula general (1) al experimentar hidrólisis por el ácido gástrico o similar. El profármaco del compuesto representado por la fórmula general (1) se ilustra por los compuestos de los ejemplos, pero no se limita a los mismos, y los ejemplos de los mismos para usar incluyen, cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) tiene amino, compuestos obtenidos por acilación, alquilación o fosforilación del amino (p. ej., compuestos obtenidos por eicosanoilación, alanilación, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación pivaloiloximetilación o terc-butilación del amino del compuesto representado por la fórmula general (1)); cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) tiene hidroxilo, compuestos obtenidos por acilación, alquilación, fosforilación o boración del hidroxilo (p. ej., compuestos obtenidos por acetilación, palmitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación del hidroxilo del compuesto representado por la fórmula general (1)); y cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) tiene carboxilo, compuestos obtenidos por esterificación o amidación del carboxilo (p. ej., compuestos obtenidos por esterificación con etilo, esterificación con fenilo, esterificación con isopropilo, esterificación con isobutilo, esterificación con ciclopentilo, esterificación con ciclohexilo, esterificación con cicloheptilo, esterificación con ciclobutilmetilo, esterificación con ciclohexilmetilo, esterificación con n-hexilo, esterificación con sec-butilo, esterificación con terc-butilo, esterificación con (4-tetrahidropiranyl)metilo, esterificación con (4-tetrahidropiranyl), esterificación con carboximetilo, esterificación con dimetilaminometilo, esterificación con pivaloiloximetilo, esterificación con etoxicarboniloxietilo, esterificación con ftalidilo, esterificación con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación con ciclohexiloxycarboniletilo o metilamidación del carboxilo del compuesto representado por la fórmula general (1)). Estos compuestos se pueden producir a partir del compuesto representado por la fórmula general (1) por métodos conocidos.

Además, el profármaco del compuesto (1) puede ser un compuesto transformado en el compuesto (1) en condiciones fisiológicas como se describe en "IYAKUJIN no CAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163 a 198, publicado por HIROKAWA SHOTEN en 1990.

La presente invención incluye todos los isótopos del compuesto representado por la fórmula (1). Un isótopo del compuesto de la presente invención tiene al menos un átomo sustituido con un átomo que tiene el mismo número atómico (el número de protones) y un número de masa diferente (la suma del número de protones y neutrones). Los ejemplos del isótopo contenido en el compuesto de la presente invención incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor y un átomo de cloro, que contienen respectivamente ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , o similares. En particular, los isótopos radioactivos inestables que emiten radiación para emitir neutrones, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles para el examen de distribución de productos farmacéuticos o compuestos en los tejidos corporales. Los isótopos estables se pueden usar con seguridad, ya que no se desintegran, es menos probable que cambie su abundancia y no son radiactivos. El isótopo del compuesto de la presente invención se puede convertir de acuerdo con métodos convencionales reemplazando un reactivo usado para síntesis por un reactivo que contiene un isótopo correspondiente.

El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, sometiendo un compuesto intermedio representado por la fórmula general (M-I) y que tiene un grupo amino en un extremo y un compuesto intermedio representado por la fórmula general (M-II) y que tiene un grupo carboxilo en un extremo, a reacción de deshidratación.

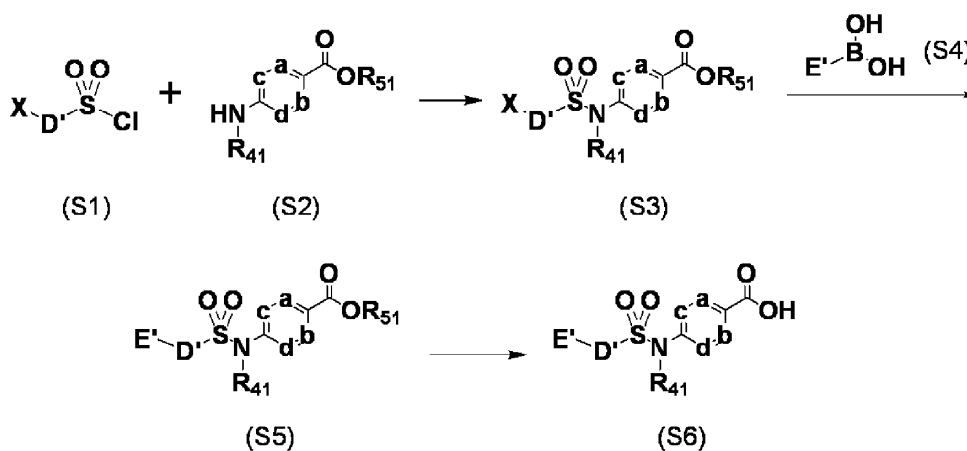


De estos compuestos intermedios, el compuesto intermedio representado por la fórmula general (M-II) y que tiene un grupo carboxilo en un extremo se puede producir, por ejemplo, por el siguiente método.

A continuación se muestra un método típico para producir un compuesto del intermedio representado por la fórmula general (M-II) y que tiene un grupo carboxilo en un extremo, que es el compuesto de la presente invención. En la siguiente descripción, los símbolos en las fórmulas son los mismos que los definidos en la fórmula (I), a menos que se especifique lo contrario.

- 5
- (1) En la fórmula general (M-II), un compuesto intermedio (S6) que tiene un grupo carboxilo en un extremo en el que D es un grupo fenilo o un grupo piridilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior y un átomo de halógeno, y E es un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de azufre o átomos de nitrógeno y que tiene opcionalmente un sustituyente, se puede sintetizar, por ejemplo, usando los métodos descritos a continuación (métodos de producción A, B, C y D).
- 10

Método de producción A

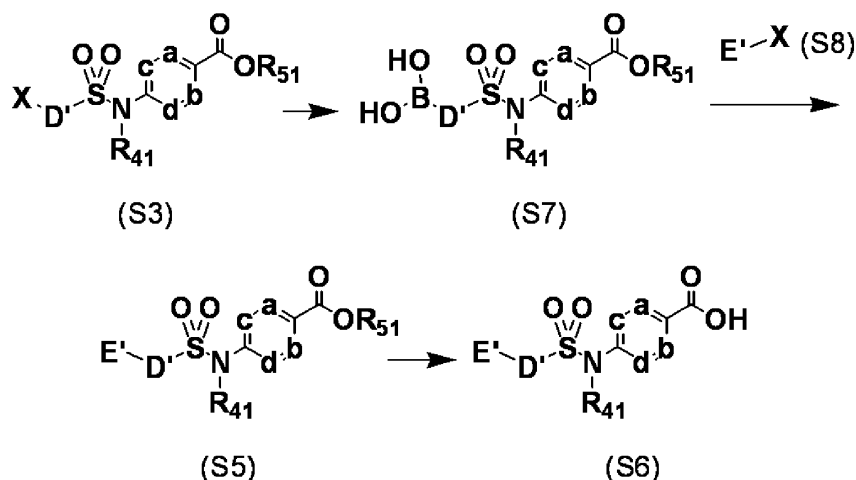


- 15 D' en la fórmula representa el sustituyente descrito antes representado por D o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en D por una operación tal como desprotección, y E' en la fórmula representa el sustituyente descrito antes representado por E o un sustituyente que se puede derivatizar fácilmente a E por una operación tal como desprotección. Además, R51 representa un sustituyente común de éster tal como un grupo alquilo inferior.

- 20 Un derivado de sulfonamida (S3) se puede sintetizar permitiendo que un derivado de cloruro de sulfonilo (S1) (X en la fórmula representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo, o un grupo lábil tal como un grupo trifluorometanosulfonilo) reaccione con un derivado de amina (S2) en un disolvente que no tiene efecto adverso sobre la presente reacción tal como cloruro de metileno en presencia de una base tal como piridina. El derivado de sulfonamida (S3) resultante se puede derivatizar a un derivado de sulfonamida (S5) correspondiente por reacción de acoplamiento de Suzuki con un derivado de ácido borónico (S4). Posteriormente, el compuesto intermedio objetivo (S6) que tiene un grupo carboxilo en un extremo se puede producir sometiendo el derivado de sulfonamida (S5) resultante a hidrólisis alcalina usando una base tal como hidróxido de sodio o desprotección tal como hidrólisis ácida, por ejemplo, usando ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente que no tiene efecto adverso sobre la reacción tal como tetrahidrofurano, metanol y etanol.
- 25

- 30 La reacción de acoplamiento de Suzuki es conocida y se lleva a cabo permitiendo que un derivado de ácido borónico o un derivado de éster de ácido borónico reaccione con un derivado de halógeno, trifluorometanosulfonato o metanosulfonato en un disolvente que no tiene efecto adverso sobre la presente reacción tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, tolueno, dimetilsulfóxido y 1,2-dimetoxietano en presencia o ausencia de un codisolvente tal como agua usando un catalizador de metal de transición tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), o usando un catalizador de metal de transición tal como acetato de paladio (II) y un ligando tal como trifenilfosfina en presencia de una base tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, fosfato de potasio, metóxido de sodio e hidróxido de sodio.
- 35

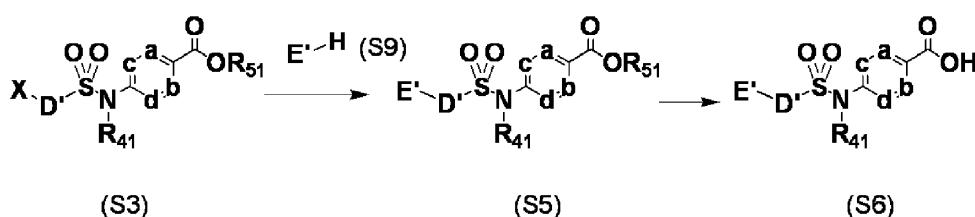
Método de producción B



D' en la fórmula representa el sustituyente descrito antes representado por D, o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en D por una operación tal como desprotección, y E' en la fórmula representa el sustituyente descrito antes representado por E o un sustituyente que se puede derivatizar fácilmente a E por una operación tal como desprotección. Además, R₅₁ representa un sustituyente común de éster tal como un grupo alquilo inferior.

Un derivado de ácido borónico (S7) correspondiente se puede sintetizar por reacción de acoplamiento del derivado de sulfonamida (S3) que es el compuesto intermedio descrito en el Método de producción A, con un derivado de borano tal como bis(pinacolato)diborano en un disolvente que no tiene efecto adverso sobre la presente reacción tal como N,N-dimetilformamida en presencia de una base tal como acetato de potasio usando un catalizador de metal tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) para llevarlo a un derivado de éster de ácido borónico correspondiente, y posteriormente someter el derivado de éster de ácido borónico resultante a tratamiento, por ejemplo, por adición de peryodato de sodio, acetato de amonio y agua en un disolvente que no tiene efecto adverso sobre la presente reacción tal como acetona para separar el éster de ácido borónico. El derivado de ácido borónico (S7) resultante se puede derivatizar al derivado de sulfonamida correspondiente (S5) por reacción de acoplamiento de Suzuki (descrita antes) con un derivado de halógeno (S8) (X en la fórmula representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo, o un grupo lábil tal como un grupo trifluorometanosulfoniloxi). El compuesto intermedio objetivo (S6) que tiene un grupo carboxilo en un extremo se puede producir sometiendo el derivado de sulfonamida (S5) a desprotección por hidrólisis o similar usando el método descrito en el Método de producción A.

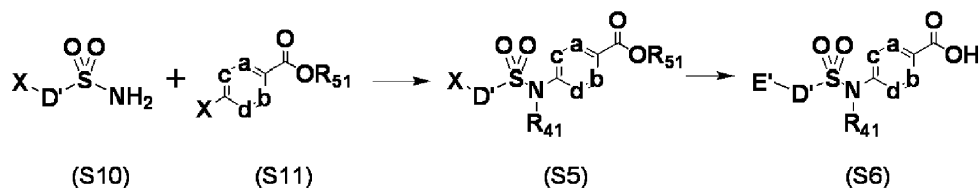
Método de producción C



D' en la fórmula representa el sustituyente descrito antes representado por D, o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en D por una operación tal como desprotección, y E' en la fórmula representa el sustituyente descrito antes representado por E o un sustituyente que se puede derivatizar fácilmente a E por una operación tal como desprotección. Además, R₅₁ representa un sustituyente común de éster tal como un grupo alquilo inferior.

El derivado de sulfonamida (S3) que es el compuesto intermedio descrito en el Método de producción A (X en la fórmula representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo, o un grupo lábil tal como un grupo trifluorometanosulfoniloxi) se puede derivatizar al correspondiente derivado de sulfonamida (S5) por reacción de acoplamiento con un heterociclo aromático (S9) en un disolvente que no tiene efecto adverso sobre la presente reacción tal como N-metilpirrolidona en presencia de un ligando que se usa habitualmente para síntesis orgánica tal como trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina y una base tal como fosfato de potasio usando un catalizador metálico tal como yoduro de cobre (I). Después, el compuesto intermedio objetivo (S6) que tiene un grupo carboxilo en un extremo se puede producir sometiendo el derivado de sulfonamida (S5) resultante a desprotección por hidrólisis o similar usando el método descrito en el Método de producción A.

Método de producción D

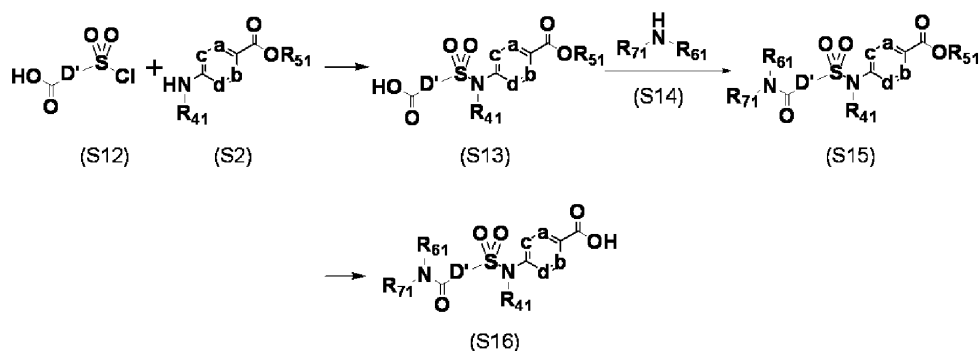


D' en la fórmula representa el sustituyente descrito antes representado por D, o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en D por una operación tal como desprotección, y E' en la fórmula representa el sustituyente descrito antes representado por E o un sustituyente que se puede derivatizar fácilmente a E por una operación tal como desprotección. Además, R51 representa un sustituyente común de éster tal como un grupo alquilo inferior.

Un derivado de sulfonamida (S10) (X en la fórmula representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo, o un grupo lábil tal como un grupo trifluorometanosulfonilo) se puede derivatizar al correspondiente derivado de sulfonamida (S5) por reacción de acoplamiento con un derivado de halógeno (S11) en un disolvente que no tiene efecto adverso sobre la presente reacción tal como 1,4-dioxano en presencia de un catalizador metálico tal como tris(dibencilidena)acetona)dipaladio (0), un ligando usado habitualmente para síntesis orgánica tal como XantPHOS, y una base tal como carbonato de cesio. Posteriormente, el compuesto intermedio objetivo (S6) que tiene un grupo carboxilo en un extremo se puede producir sometiendo el derivado de sulfonamida resultante (S5) a desprotección tal como hidrólisis, por ejemplo, por el método descrito en el Método de producción A.

Un compuesto intermedio que tiene un grupo carboxilo en un extremo en el que D es un grupo fenilo o un grupo piridilo que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior y un átomo de halógeno, y E es un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior, un heterociclo o un alquilo inferior sustituido con un heterociclo, en la fórmula general (M-II) se puede sintetizar usando el método descrito a continuación (método de producción E).

Método de producción E



D' en la fórmula representa el sustituyente descrito antes representado por D o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en D por una operación tal como desprotección. Además, R51 representa un sustituyente común de éster tal como un grupo alquilo inferior. Además, R61 y R71 representan sustituyentes comunes en la amina tales como un grupo alquilo inferior, un grupo heterocíclico o un grupo alquilo inferior sustituido con un heterociclo.

Se puede sintetizar un derivado de ácido carboxílico (S13) correspondiente permitiendo que un derivado de cloruro de sulfonilo (S12) que tiene ácido carboxílico o un sustituyente que se puede convertir fácilmente en ácido carboxílico, reaccione con el derivado de amina (S2) en un disolvente que no tenga efecto adverso en la presente reacción tal como cloruro de metileno en presencia de una base tal como piridina. Se puede sintetizar un derivado de amida (S15) correspondiente por amidación del derivado de ácido carboxílico resultante (S13) con un derivado de amina (S14).

Posteriormente, un compuesto intermedio (S16) que tiene un grupo carboxilo en un extremo se puede producir sometiendo el derivado de amida (S15) resultante a desprotección tal como hidrólisis usando el método descrito en el Método de producción A.

La reacción de amidación es conocida, y sus ejemplos incluyen (1) un método que usa un agente de condensación y (2) un método que usa un haluro de ácido.

(1) El método que usa un agente de condensación se lleva a cabo permitiendo que el ácido carboxílico reaccione con la amina o una sal de la misma en un disolvente que no tiene efecto adverso en la presente reacción, tal como diclorometano, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, en presencia o ausencia de una base tal como piridina, trietilamina o N-etildisopropilamina en presencia o ausencia de un auxiliar de condensación tal como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu) usando un

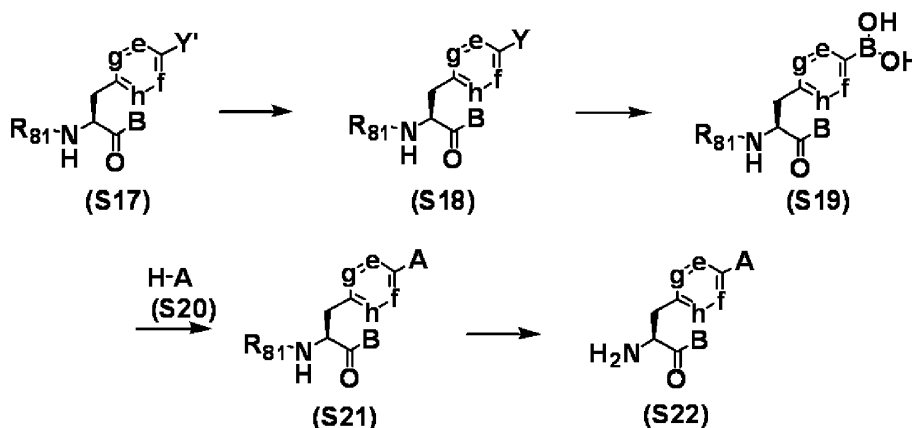
agente de condensación tal como 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) o hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU).

(2) El método que usa un haluro de ácido se lleva a cabo permitiendo que el ácido carboxílico reaccione con cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, bromuro de tionilo o similares, en un disolvente que no tiene efecto adverso en la presente reacción, tal como diclorometano o en ausencia del disolvente, en presencia o ausencia de un catalizador tal como N,N-dimetilformamida para obtener un haluro de ácido, y permitiendo que el haluro de ácido reaccione con una amina o una sal de la misma en un disolvente que no tiene efecto adverso en la presente reacción tal como diclorometano o tetrahidrofurano en presencia de una base tal como piridina, trietilamina o N-etildiisopropilamina.

En cada etapa, la síntesis se puede llevar a cabo usando condiciones de reacción en general reemplazables, que se deben seleccionar adecuadamente dependiendo de los tipos de compuestos de materia prima o similares. El compuesto de la presente invención obtenido por los métodos descritos antes se puede purificar por técnicas que se usan en general para síntesis orgánica, tales como extracción, destilación, cristalización y cromatografía en columna.

El compuesto intermedio representado por la fórmula general (M-I) y que tiene un grupo amino en un extremo se puede sintetizar, por ejemplo, usando el método descrito en la bibliografía de patentes 1 o los métodos de producción (métodos de producción F y G) descritos a continuación. En la siguiente descripción, los símbolos en las fórmulas son los mismos que los definidos en la fórmula (I), salvo que se especifique lo contrario.

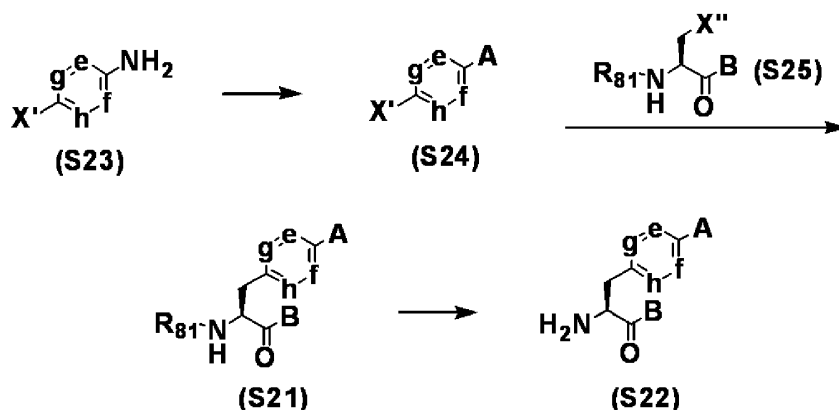
Método de producción F



En la fórmula, R₈₁ representa un sustituyente común de amina que se puede eliminar por una operación tal como desprotección, tal como un grupo terc-butoxicarbonilo y un grupo benciloxicarbonilo, e Y en la fórmula representa un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo, o un grupo lábil tal como un grupo trifluorometanosulfonilo. Y' en la fórmula representa un sustituyente que se puede derivatizar fácilmente a Y por una operación tal como trifluorometanosulfonilación.

Un derivado de aminoácido (S18) correspondiente se puede sintetizar permitiendo que un derivado de aminoácido (S17) reaccione, por ejemplo, con N-fenil-bis(trifluorometanosulfonamida) en un disolvente que no tiene efecto adverso en la presente reacción, tal como tetrahidrofurano en presencia de una base tal como diisopropiletilamina. Un derivado de ácido borónico (S19) correspondiente se puede sintetizar sometiendo el derivado de aminoácido (S18) resultante a una reacción de acoplamiento con un derivado de ácido borónico tal como bis(2,2,3,3-tetrametil-2,3-butanodionato)diboro en un disolvente que no tiene efecto adverso en la presente reacción, tal como 1,4-dioxano en presencia de una base tal como acetato de potasio usando un catalizador metálico tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) para llevarlo a un derivado de éster de ácido borónico correspondiente, y posteriormente sometiendo el derivado de éster de ácido borónico resultante a tratamiento, por ejemplo, por adición de peryodato de sodio, acetato de amonio y agua en un disolvente que no tiene efecto adverso en la presente reacción tal como acetona para hidrolizar el éster de ácido borónico. Un derivado de aminoácido (S21) se puede producir por reacción de acoplamiento del derivado de ácido borónico resultante (S19) con un compuesto (S20) en un disolvente que no tiene efecto adverso en la presente reacción tal como cloruro de metileno en presencia de una base tal como trietilamina usando un catalizador metálico tal como acetato de cobre (II), o reacción de acoplamiento del mismo en un disolvente que no tiene efecto adverso en la presente reacción tal como 1,4-dioxano en presencia de una base tal como carbonato de sodio usando un catalizador metálico tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II). Un compuesto intermedio (S22) que tiene un grupo aminoácido en un extremo se puede producir sometiendo el derivado de aminoácido (S21) resultante a hidrólisis ácida, por ejemplo, usando ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, o desprotección por reacción de hidrogenación o similar, en presencia de hidrógeno usando un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Método de producción G



En la fórmula, R81 representa un sustituyente común de amina que se puede eliminar por una operación tal como desprotección, tal como un grupo terc-butoxicarbonilo y un grupo benciloxicarbonilo, y X' y X'' en la fórmula representan cada uno independientemente un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo, o un grupo lábil tal como un grupo trifluorometanosulfonilo.

Un derivado de halógeno (S24) correspondiente se puede sintetizar sometiendo un derivado de amina (S23) al método descrito, por ejemplo, en la bibliografía de patentes 1, o sometiendo el mismo sustrato que se describe en la bibliografía de patentes 1 a ureación con trifosgeno o similar, en un disolvente que no tiene efecto adverso en la presente reacción, tal como cloruro de metileno, posteriormente a ciclación con carbonato de potasio y ácido p-toluenosulfónico metilo, yoduro de metilo, o similares en un disolvente que no tiene efecto adverso en la presente reacción tal como N,N-dimetilformamida, y posteriormente a N-metilación. Un derivado de aminoácido (S25) se puede derivatizar al derivado de aminoácido (S21) correspondiente por reacción de acoplamiento con el derivado halogenado (S24) en un disolvente que no tiene efecto adverso en la presente reacción tal como N,N-dimetilformamida en presencia de metal tal como cinc usando un catalizador metálico tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). Un compuesto intermedio objetivo (S22) que tiene un grupo amino en un extremo se puede producir sometiendo el derivado de aminoácido resultante (S21) a hidrólisis ácida, por ejemplo, usando ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, o desprotección por hidrogenación o similar en presencia de hidrógeno usando un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Un compuesto en el que A tiene un grupo representado por la fórmula general (2-4) también se puede producir de acuerdo con el método descrito antes o el método descrito en la bibliografía de patentes 4.

El compuesto representado por la fórmula general (1) o una de sus sales, se administra tal cual o como diversas composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de las formas farmacéuticas de las composiciones farmacéuticas incluyen comprimidos, polvos, píldoras, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, grageas, preparaciones de depósito o jarabes, y las composiciones farmacéuticas se pueden producir de acuerdo con métodos convencionales usando adyuvantes de formulación comunes.

Por ejemplo, un comprimido se puede obtener mezclando el derivado de fenilalanina que es el principio activo de la presente invención con sustancias auxiliares conocidas, p. ej., diluyentes inertes tales como lactosa, carbonato de calcio o fosfato de calcio, aglutinantes tales como goma arábica, almidón de maíz o gelatina, agentes de hinchamiento tales como ácido algínico, almidón de maíz o almidón pregelatinizado, edulcorantes tales como sacarosa, lactosa o sacarina, agentes aromatizantes tales como menta, aceite de Gaultheria adenothrix (Akamono) o cereza, agentes humectantes tales como estearato de magnesio, talco o carboximetilcelulosa, excipientes para cápsulas de gelatina blanda y supositorios tales como grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o aceites endurecidos, o excipientes para soluciones tales como agua, alcohol, glicerol, poliol, sacarosa, azúcar invertido, glucosa o aceites vegetales.

Un inhibidor que contiene el compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo como un principio activo se puede usar como un agente terapéutico o agente de prevención para cualquiera de las enfermedades inflamatorias en las que está implicado un proceso de adhesión dependiente de integrina $\alpha 4$ en afecciones patológicas, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, síndrome de Sjogren, asma, psoriasis, alergia, diabetes, enfermedad cardiovascular, arteriosclerosis, reestenosis, crecimiento tumoral, metástasis tumoral y rechazo de trasplante.

La dosis usada para el objeto descrito antes se determina dependiendo del efecto terapéutico objetivo, el método de administración, el período de tratamiento, la edad, el peso corporal o similares, pero la dosis de adulto por día por una vía de administración oral o parenteral puede ser en general de 1 μg a 5 g en el caso de administración oral, y de 0.01 μg a 1 g en el caso de administración parenteral.

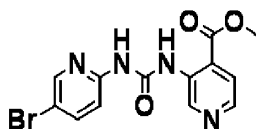
Ejemplos

La presente invención se describirá en detalle a continuación con referencia a los siguientes ejemplos, en los que los compuestos con el prefijo "M" son compuestos intermedios y los compuestos con el prefijo "A" y "C" son compuestos de la presente invención, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos según la invención son realizaciones preferidas, y la presente invención no se limita a los ejemplos.

5

Ejemplo 1: Síntesis de M-1

(Etapa 1) 3-[(5-Bromo-2-piridil)carbamoilamino]piridina-4-carboxilato de metilo



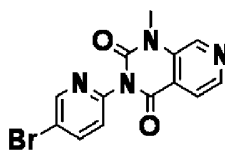
10

Se disolvió 3-aminopiridina-4-carboxilato de metilo (31.8 g, 209 mmol) en cloruro de metileno (1.1 litro), se le añadió una disolución (50 ml) de trifosgeno (20.7 g, 69.8 mmol) en cloruro de metileno, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas. Se añadió una disolución (50 ml) de 5-bromopiridin-2-amina (30.0 g, 174 mmol) en cloruro de metileno a la disolución de reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El sólido precipitado se filtró, se lavó con cloruro de metileno, y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (30 g, 49%).

15

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.02 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.73 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

(Etapa 2) 3-(5-Bromo-2-piridil)-1-metil-pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diona



20

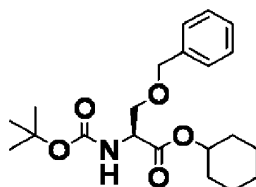
El 3-[(5-bromo-2-piridil)carbamoilamino]piridina-4-carboxilato de metilo <véase (etapa 1)> (30 g, 85.7 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (600 ml), se le añadió una disolución acuosa (80 ml) de carbonato de potasio (23.7 g, 171 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la disolución resultante, se añadieron además carbonato de potasio (23.7 g, 171 mmol) y éster metílico del ácido p-toluenosulfónico (31.9 g, 171 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El líquido de reacción se enfrió a 0°C, y después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 4). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se agitó en éter de petróleo durante 20 minutos, y el sólido obtenido se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (9.8 g, 34%).

25

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 7.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H).

30

(Etapa 3) (2S)-3-Benciloxi-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de ciclohexilo



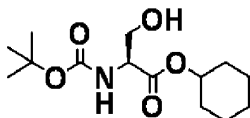
35

El ácido (2S)-3-benciloxi-2-(terc-butoxicarbonilamino)propiónico (300 g, 1.02 mol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2.0 litros), se le añadió EDCL (189 g, 1.22 mmol), ciclohexanol (210 g, 2.10 mol) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (12.4 g, 102 mmol), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a temperatura ambiente durante 90 minutos. La disolución de reacción se diluyó con agua (5.0 litros) y después se extrajo con acetato de etilo (1.0 litro × 2). Los extractos se combinaron y se lavaron con agua (1.0 litro), ácido clorhídrico 1 N (900 ml), una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (1.0 litro) y una disolución salina saturada (900 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título (360 g, 94%).

40

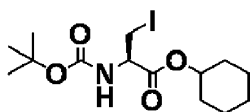
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.35 - 7.25 (m, 5H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.69 (m, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 1.47 - 1.10 (m, 19H).

(Etapa 4) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-propanoato de ciclohexilo



5 El (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-propanoato de ciclohexilo (360 g, 954 mmol) <véase (etapa 3)> se disolvió en etanol (1.6 litros), se le añadió hidróxido de paladio al 20% sobre carbono (40 g), y la mezcla resultante se agitó en presencia de hidrógeno gaseoso (3,5 kg/cm² (50 psi)) a 70°C durante 3 días. La disolución de reacción se filtró, y el filtrado obtenido se concentró y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (250 g, 91%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.01 - 3.99 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 19H).

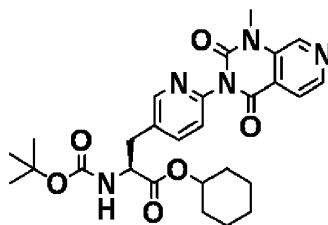
(Etapa 5) (2R)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-yodo-propanoato de ciclohexilo



10 Se disolvieron trifenilfosfina (275 g, 1.05 mol) e imidazol (75.0 g, 1.05 mol) en cloruro de metileno (3.0 litros), la disolución resultante se enfrió a 0°C, después se le añadió yodo (270 g, 1.05 mol), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución de reacción se enfrió a 0°C, después se añadió lentamente gota a gota una disolución (500 ml) de (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-propanoato de ciclohexilo <véase (etapa 4)> (250 g, 871 mmol) en cloruro de metileno a lo largo de 1 hora, y el líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se filtró, el residuo obtenido se lavó con hexano/éter dietílico (1:1), y el filtrado obtenido se purificó por cromatografía la columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (200 g, 58%).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 1.75 - 1.10 (m, 19H).

(Etapa 6) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo

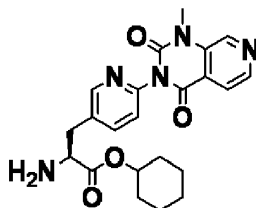


25 Se calentó cinc (9.50 g, 146 mmol) a 210°C durante 10 minutos, se enfrió a 70°C, después se calentó a 210°C de nuevo, y se agitó durante 10 minutos. El resultado se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió N,N-dimetilformamida (20 ml) y una disolución (5.0 ml) de dibromoetano (2.10 g, 11.2 mmol) en N,N-dimetilformamida, y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió cloruro de trimetilsililo (243 mg, 2.25 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una disolución (15 ml) de (2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-yodo-propanoato de ciclohexilo <véase (etapa 5)> (8.90 g, 22.5 mmol) en N,N-dimetilformamida al líquido de reacción, y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 90 minutos. Este derivado de cinc se añadió a una suspensión de 3-(5-bromo-2-piridil)-1-metil-pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diona <véase (etapa 2)> (2.50 g, 7.49 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (788 mg, 1.12 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después la disolución de reacción se filtró, el filtrado obtenido se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía la columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (1.88 g, 48%).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 4.69 - 4.67 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 1.76 - 1.20 (m, 19H).

40

(Etapa 7) 3-[6-(1-Metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de ciclohexilo (M-1)

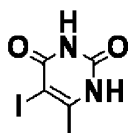


El (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo <véase (etapa 6)> (7.50 g, 14.3 mmol) se disolvió en acetato de etilo (20 ml), se le añadió ácido clorhídrico 4 N/acetato de etilo (25 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó a presión reducida, después se le añadió acetato de etilo (30 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. El sólido blanco obtenido se filtró y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (5.77 g, 87%) como un hidrocloreuro.

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9.29 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.83 (m, 1H), 4.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40 - 3.38 (m, 2H), 1.87 - 1.29 (m, 10H); MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺

Ejemplo 2: Síntesis de M-2

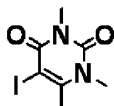
(Etapa 1) 5-Yodo-6-metil-1H-pirimidina-2,4-diona



Se disolvió diacetato de yodobenceno (38.0 g, 119 mmol) en diclorometano (100 ml), se le añadió yodo (5.00 g, 19.8 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Se añadió 6-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (5.01 g, 39.7 mmol) a la disolución de reacción, y la mezcla resultante se agitó. La disolución de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1 a 1:3) para obtener el compuesto del título (3.50 g, 35%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 11.3 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

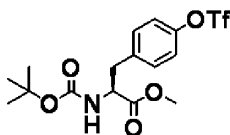
(Etapa 2) 5-Yodo-1,3,6-trimetil-1H-pirimidina-2,4-diona



Se disolvieron 5-yodo-6-metil-1H-pirimidina-2,4-diona (3.50 g, 13.9 mmol) <véase (etapa 1)> y carbonato de potasio (5.70 g, 41.7 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml), se les añadió yodometano (5.02 g, 34.7 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, después se lavaron con una disolución salina saturada y se secaron sobre sulfato magnésico. El disolvente se separó a presión reducida para obtener el compuesto del título (3.15 g, 81%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 3.41 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)

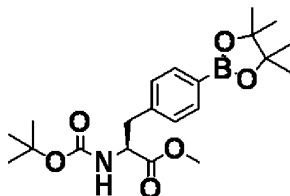
(Etapa 3) N-(terc-Butoxicarbonil)-O-[(trifluorometil)sulfonyl]-L-tirosinato de metilo



Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-L-tirosinato de metilo (60.0 g, 203 mmol) en tetrahidrofurano, se le añadieron N-fenilbis(trifluorometanosulfonamida) (79.8 g, 224 mmol) y diisopropiletilamina (90.0 g, 714 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, después el residuo obtenido se purificó por cromatografía la columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (74.0 g, 85%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.25 - 7.19 (m, 4H), 5.08 - 5.06(m, 1H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 3.71 (3H, s), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.06 - 3.01(m, 1H), 1.41 (s, 9H); MS (ESI) m/z 328 (M+H)⁺

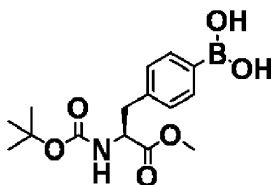
(Etapa 4) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-L-fenilalaninato de metilo



- 5 Se disolvieron N-(terc-butoxicarbonil)-O-[(trifluorometil)sulfonil]-L-tirosinato de metilo <véase (etapa 3)> (74.0 g, 173 mmol) y bis(pinacolato)diborano (66.0 g, 260 mmol) en N,N-dimetilformamida (1.0 litro). Se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (13.6 g, 18.6 mmol) y acetato de potasio (60.0 g, 612 mmol) a la disolución y la mezcla resultante se agitó a 95°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después la disolución de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía la columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (45.0 g, 65%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.73 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.59 - 4.57 (m, 1H), 3.70 (3H, s), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.13 (s, 12H); MS (ESI) m/z 306 (M+H)⁺

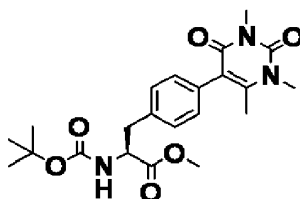
(Etapa 5) Ácido [4-[(2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-3-oxo-propil]fenil]borónico



- 15 Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-L-fenilalaninato de metilo <véase (etapa 4)> (67.0 g, 165 mmol) en acetona (700 ml), se le añadieron peryodato de sodio (71.0 g, 330 mmol), acetato amónico (25.0 g, 330 mmol), y agua (300 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 55 horas. La disolución de reacción se filtró a través de Celite, después el filtrado se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo, se lavó con agua y una disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el sólido precipitado se lavó con un disolvente mezcla de éter de petróleo:acetato de etilo (1:10) y después se secó para obtener el compuesto del título (29.0 g, 55%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ: 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.39 - 4.37 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI) m/z 224 (M+H)⁺

- 25 (Etapa 6) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-[4-(1,3,4-trimetil-2,6-dioxo-pirimidin-5-il)fenil]propanoato de metilo

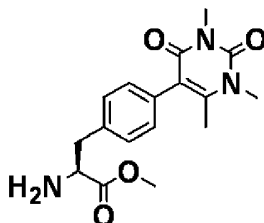


- 30 Se disolvieron 5-yodo-1,3,6-trimetil-1H-pirimidina-2,4-diona <véase (etapa 2)> (0.52 g, 1.8 mmol), ácido [4-[(2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-3-oxo-propil]fenil]borónico <véase (etapa 5)> (0.50 g, 1.5 mmol), carbonato de sodio (0.49 g, 4.65 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (57 mg, 0.078 mmol) en dioxano (100 ml) y agua (3.0 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a 100°C durante 3 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía la columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (0.35 g, 51%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.20 - 7.13 (m, 4H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺

35

(Etapa 7) (2S)-2-Amino-3-[4-(1,3,4-trimetil-2,6-dioxo-pirimidin-5-il)fenil]propanoato de metilo (M-2)

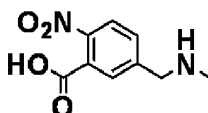


Se disolvió (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[4-(1,3,4-trimetil-2,6-dioxo-pirimidin-5-il)fenil]propanoato de metilo <véase Etapa 6> (1.30 g, 2.80 mmol) en diclorometano (10 ml), la disolución de reacción se enfrió a 0°C, después se le añadió ácido clorhídrico/diclorometano 3 N (10.0 ml, 30.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, después se le añadió diclorometano (10.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (0.84 g, 82%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.35 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.34 - 3.15 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI) m/z 332 (M+H)⁺

Ejemplo 3: Síntesis de M-3

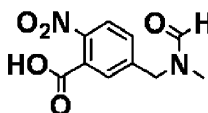
(Etapa 1) Ácido 5-(metilaminometil)-2-nitro-benzoico



Se suspendieron ácido 5-metil-2-nitro-benzoico (50.0 g, 276 mmol) y 5-dimetilhidantoína (36.6 g, 128 mmol) en clorobenceno (100 ml), y la suspensión se calentó a 40°C en presencia de argón gaseoso. Se le añadió azobis(2-metilpropionitrilo) (1.26 g, 7.69 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1 hora. El líquido de reacción se enfrió a 40°C una vez, después se añadieron de nuevo 5-dimetilhidantoína (18.3 g, 64.1 mmol) y azobis(2-metilpropionitrilo) (1.26 g, 7.69 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió a 10°C, y después la mezcla resultante se agitó durante 12 horas. El sólido cristalizado se separó por filtración, el filtrado obtenido se añadió gota a gota a una disolución de metilamina/metanol al 40% (260 ml, 2.56 mol) que se había enfriado a 10°C a lo largo de 80 minutos, y la mezcla resultante se agitó a 25°C. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, después se le añadió 2-propanol (100 ml), la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 hora y después se enfrió a 9°C, y el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con 2-propanol (100 ml) y se secó para obtener el compuesto del título (42.2 g, 52%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): δ 8.03 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.44 Hz, 1.92 Hz, 1H), 7.49 (t, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.70 (s, 3H); MS (ESI) m/z 210.8 (M+H)⁺

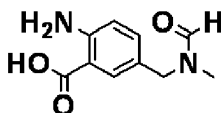
(Etapa 2) Ácido 5-[[formil(metil)amino]metil]-2-nitro-benzoico



Se disolvieron el ácido 5-(metilaminometil)-2-nitro-benzoico <véase (etapa 1)> (5.58 g) y formiato de sodio (0.65 g, 9.52 mmol) en ácido fórmico (4.00 ml) y anhídrido acético (2.70 ml, 14.3 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se diluyó con agua (32 ml), precipitó un cristal y se obtuvo una suspensión. La suspensión se agitó a 9°C durante 12 horas, y el sólido precipitado se separó por filtración y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (3.95 g, 87%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 7.66 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.24 Hz, 1.72 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.24 Hz, 1.92 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); MS (ESI) m/z 239 (M+H)⁺

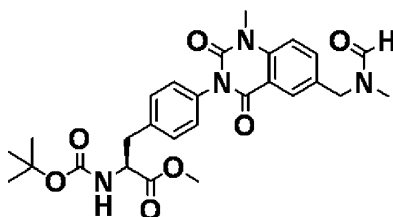
(Etapa 3) Ácido 2-amino-5-[[formil(metil)amino]metil]benzoico



El ácido 5-[[formil(metil)amino]metil]-2-nitro-benzoico <véase (etapa 2)> (6.96 g, 25.19 mmol) se suspendió en metanol (48.0 ml), y se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 N (3.5 ml) y se disolvió. Se añadió Pd/C al 5% (1.03 g, 0.250 mmol), y la mezcla resultante se agitó en presencia de hidrógeno gaseoso a 40°C durante 5 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y el disolvente se separó a presión reducida. Se añadieron agua (48 ml) y una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (11.0 ml) al residuo obtenido, el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con agua (24.0 ml), y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (4.84 g, 92.3%) en forma de un sólido blanco.

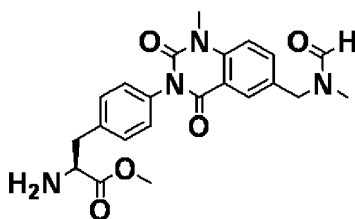
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (s ancho, 2H), 8.25 (s, PhCCH₂NMeCH_aO), 8.08 (s, PhCCH₂NMeCH_bO), 7.60 y 7.59 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.77 y 2.58 (s, 3H); MS (ESI) m/z 231 (M+H)⁺

- 10 (Etapa 4) (2S)-2-[terc-Butoxicarbonilamino]-3-[4-[6-[[formil(metil)amino]metil]-1-metil-2,4-dioxo-quinazolin-3-il]fenil]propanoato de metilo



- 15 Se disolvió carbodiimidazol (16.4 g, 101 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml), se le añadieron (2S)-3-(4-aminofenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo (25.0 g, 84.9 mmol) y ácido 2-amino-5-[[formil(metil)amino]metil]benzoico <véase (etapa 3)> (17.6 g, 84.5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 65°C. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió de nuevo carbodiimidazol (16.4 g, 101 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 65°C. Después de completarse la reacción, el líquido de reacción se diluyó con agua (2 000 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (500 ml, 100 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada y se secaron. El compuesto obtenido se usó en la (Etapa 5).

- 20 (Etapa 5) (2S)-2-Amino-3-[4-[6-[[formil(metil)amino]metil]-1-metil-2,4-dioxo-quinazolin-3-il]fenil]propanoato de metilo (M-3)

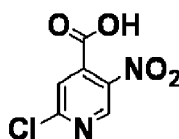


- 25 El compuesto obtenido en la (Etapa 4) se disolvió en N,N-dimetilformamida (150 ml), se le añadieron carbonato de potasio (21.7 g) y p-toluenosulfonato de metilo (17.8 ml), y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 4 horas. Se añadió ácido acético (9.0 ml), después el líquido de reacción se diluyó con agua (1 500 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (1 000 ml), y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 9:1). El compuesto obtenido se disolvió en alcohol isopropílico (150 ml), se le añadió ácido clorhídrico/dioxano 4 N (150 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se filtró, se lavó con alcohol isopropílico (100 ml) y se secó para obtener un hidrocloreto del compuesto del título (28.0 g).

- 30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 3H), 8.35 (s, PhCCH₂NMeCH_aO), 8.16 (s, PhCCH₂NMeCH_bO), 7.93 (dd, J = 15.8, 2.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 11.7, 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 4.55 and 4.53 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 7.3, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 and 3.53 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 14.1, 5.9 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 425.48 (M+H)⁺

Ejemplo 4: Síntesis de M-4

- 35 (Etapa 1) Ácido 2-cloro-5-nitro-piridina-4-carboxílico

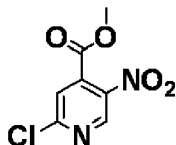


Se disolvió 2-cloro-4-metil-5-nitro-piridina (20.5 g, 119 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (200 ml), la disolución resultante se enfrió a 0°C, después se le añadió óxido de cromo(VI) (40.0 g, 400 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua

(2 000 ml), y el sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (18.0 g, 75%).

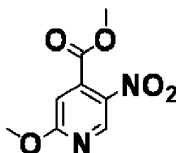
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 10.8 (s, ancho, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).

(Etapa 2) 2-Cloro-5-nitro-piridina-4-carboxilato de metilo



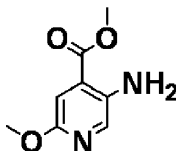
- 5 Se disolvió ácido 2-cloro-5-nitro-piridina-4-carboxílico <véase (etapa 1)> (20.2 g, 100 mmol) en acetato de etilo (100 ml), la disolución resultante se enfrió a 0°C, después se le añadió una disolución de diazometano/éter dietílico, y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró, después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 6:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (20.0 g, 92%).

- 10 (Etapa 3) 2-Metoxi-5-nitro-piridina-4-carboxilato de metilo



- 15 Se disolvió 2-cloro-5-nitro-piridina-4-carboxilato de metilo <véase (etapa 2)> (10.8 g, 50.0 mmol) en metanol (100 ml), se le añadió metóxido sódico (8.10 g, 150 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 4 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 8:1 a 4:1) para obtener el compuesto del título (8.0 g, 75%).

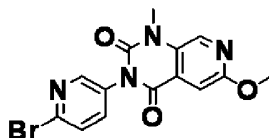
(Etapa 4) 5-Amino-2-metoxi-piridina-4-carboxilato de metilo



- 20 Se disolvió 2-metoxi-5-nitro-piridina-4-carboxilato de metilo <véase (etapa 3)> (8.0 g, 37 mmol) en metanol (100 ml), se le añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y hierro (10.6 g, 175 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el pH se ajustó a > 7.0 con una disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, y la disolución de reacción se filtró y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (5.80 g, 84%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

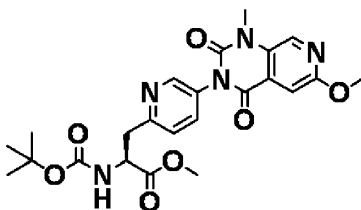
(Etapa 5) 3-(6-Bromo-3-piridil)-6-metoxi-1-metil-pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diona



- 30 Se llevaron a cabo dos etapas similares al ejemplo 1 (etapa 1), (etapa 2) para el 5-amino-2-metoxi-piridina-4-carboxilato de metilo <véase (etapa 4)> (21.0 g, 115 mmol) y 6-bromopiridin-3-amina (19.9 g, 115 mmol) para obtener el compuesto del título (12.9 g, 31%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.58 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

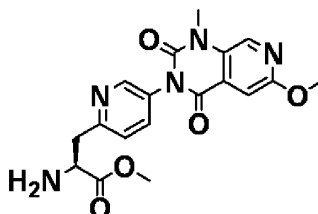
(Etapa 6) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-[5-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de metilo



5 Se llevó a cabo un método similar al Ejemplo 1 (Etapa 6) para la 3-(6-bromo-3-piridil)-6-metoxi-1-metil-pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diona <véase (etapa 5)> (12.5 g, 34.6 mmol) para obtener el compuesto del título (10.0 g, 60%).

RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.33 - 3.07 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

(Etapa 7) (2S)-2-Amino-3-[5-(6-metoxi-1-metil-2,4 -dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de metilo (M-4)

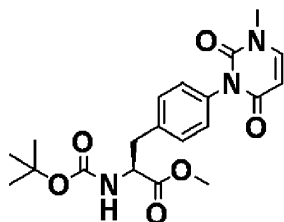


10 Se llevó a cabo un método similar al Ejemplo 1 (Etapa 7) para el (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[5-(6-metoxi-1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de metilo <véase (etapa 6)> (10.0 g, 20.0 mmol) para obtener un hidrocloreto del compuesto del título. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml) al hidrocloreto obtenido, después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2), los extractos se combinaron, la mezcla resultante se lavó con una disolución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título (4.20 g, 53%).

15 RMN 1H (400 MHz, CD₃OD): δ 8.49 (s, 1H), 8.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.33 - 3.30 (m, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 1H); MS (ESI) m/z 386 (M+H)⁺

20 Ejemplo 5: Síntesis de M-5

(Etapa 1) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo

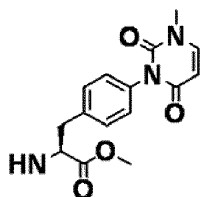


25 Se agitaron pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (30.0 g, 268 mmol), 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (550 ml), y trimetilclorosilano (55 ml) a 130°C durante 5 horas. La disolución de reacción se enfrió a 60°C, después se le añadió yoduro de metilo (200 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 30 horas. La disolución de reacción se enfrió a 0°C, se le añadió lentamente ácido acético (500 ml) y el disolvente se separó a presión reducida. Se añadió 2-propanol (1 600 ml) al residuo, la mezcla resultante se agitó intensamente y después el sólido obtenido se filtró y se lavó con agua (500 ml) para obtener un sólido blanco (22 g, 67%). Se disolvió el ácido [4-[(2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-3-oxo-propil]fenil]borónico <véase Ejemplo 2 (Etapa 5)> (49.0 g, 152 mmol) en cloruro de metileno (500 ml), después se le añadieron el sólido blanco obtenido (22.0 g, 175 mmol), acetato de cobre(II) (18.0 g, 98.9 mmol) y trietilamina (40 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (6.0 g, 10%) en forma de un cristal blanco.

35 RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.20 - 7.15 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.51 (m,

1H), 3.60 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.06 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI) m/z 421 (M+H)⁺

(Etapa 2) 4-(3-Metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-5)



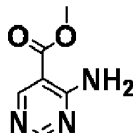
• HCl

5 Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-(3-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo <véase (etapa 1)> (6.00 g, 15.0 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico/acetato de etilo 3 N (100 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se separó a presión reducida, después se añadió acetato de etilo (50 ml), y la mezcla resultante se agitó más a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La suspensión se filtró, y el sólido obtenido se secó para obtener el compuesto del título (4.0 g, 80%) en forma de un sólido blanco.

10 RMN ¹H (CD₃OD, 500 MHz): δ 7.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 2H), 5.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49 - 3.45 (m, 4H), 3.23 - 3.17 (m, 1H); MS (ESI) m/z 304 (M+H)⁺

Ejemplo 6: Síntesis de M-6

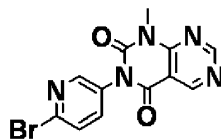
(Etapa 1) 4-Aminopirimidina-5-carboxilato de metilo



15 Se disolvió ácido 4-aminopirimidina-5-carboxílico (10.0 g, 71.9 mmol) en metanol (100 ml), la disolución de reacción se enfrió a 0°C, después se añadió lentamente gota a gota ácido sulfúrico concentrado (25 ml), y la mezcla resultante se agitó a 85°C durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, después la disolución resultante se diluyó con agua, y se añadió hidrogenocarbonato de sodio (10.0 g). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (80 ml × 4), los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, El residuo obtenido se agitó en un disolvente mixto (éter de petróleo:acetato de etilo = 8:1), y el sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (9.90 g, 90%).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) m/z 154 (M+H)⁺

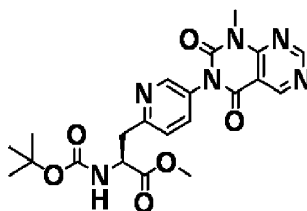
(Etapa 2) 3-(6-Bromo-3-piridil)-1-metil-pirido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona



25 Se llevaron a cabo dos etapas similares al ejemplo 1 (etapa 1), (etapa 2) (se usó yoduro de metilo en lugar de éster metílico del ácido p-toluenosulfónico) para el 4-aminopirimidina-5-carboxilato de metilo <véase (etapa 1)> (4.50 g, 29.4 mmol) y 6-bromopiridin-3-amina (4.20 g, 24.7 mmol) para obtener el compuesto del título (3.10 g, 38%).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 3.57 (s, 3H).

(Etapa 3) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[4,5-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de metilo

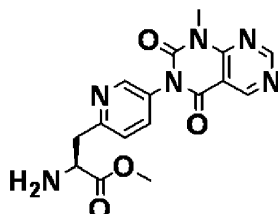


Se llevó a cabo un método similar al ejemplo 1 (etapa 6) para la 3-(6-bromo-3-piridil)-1-metil-pirido[4,5-d]pirimidina-2,4-diona <véase (etapa 2)> (1.50 g, 4.50 mmol) para obtener el compuesto del título (1.33 g, 65%).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.29 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI) m/z 457 (M+H)⁺

5

(Etapa 4) (2S)-2-Amino-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[4,5-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de metilo (M-6)



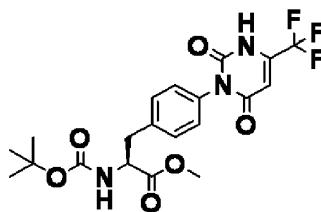
Se llevó a cabo un método similar al ejemplo 1 (etapa 7) para el (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[4,5-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de metilo <véase (etapa 3)> (1.30 g, 2.85 mmol) para obtener un hidrocloreto del compuesto del título (1.10 g, 98%).

10

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.36 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 - 3.65 (m, 2H); MS (ESI) m/z 357 (M+H)⁺

Ejemplo 7: Síntesis de M-7

(Etapa 1) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-[4-[2,4-dioxo-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-3-il]fenil]propanoato de metilo



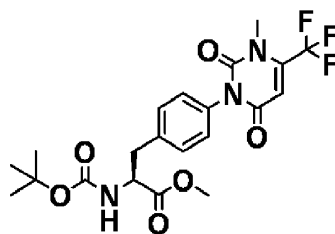
15

Se disolvieron 6-(trifluorometil)-1H-pirimidina-2,4-diona (1.00 g, 5.60 mmol) y ácido [4-[(2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metoxi-3-oxo-propil]fenil]borónico <véase el ejemplo 2 (etapa 5)> (2.00 g, 6.20 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se le añadieron acetato de cobre(II) (3.01 g, 15.1 mmol) y trietilamina (2.40 g, 2.40 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (750 mg, 29%) en forma de un cristal amarillo.

20

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)

(Etapa 2) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-[4-[3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1-il]fenil]propanoato de metilo



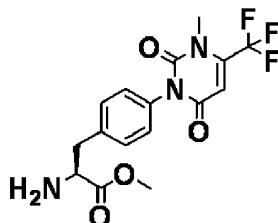
25

Se disolvió (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[4-[2,4-dioxo-6-(trifluorometil)-1H-pirimidin-3-il]fenil]propanoato de metilo <véase (etapa 1)> (700 mg, 1.53 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml), se le añadieron carbonato de potasio (400 mg, 2.90 mmol) y yoduro de metilo (6.60 g, 46.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (20 ml), y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se separó a presión reducida para obtener el compuesto del título (700 mg, 97%) en forma de un sólido amarillo.

30

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)

(Etapa 3) (2S)-2-Amino-3-[4-[3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1-il]fenil]propanoato de metilo (M-7)

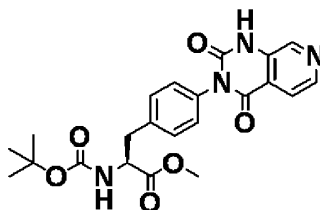


Se disolvió (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[4-[3-metil-2,6-dioxo-4-(trifluorometil)pirimidin-1-il]fenil]propanoato de metilo <véase (etapa 2)> (604 mg, 1.28 mmol) en ácido clorhídrico/acetato de etilo 6 N (10.0 ml), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo (30.0 ml) al residuo obtenido, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener un hidrocloreto del compuesto del título (470 mg, 90%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 3.13 - 3.07 (m, 1H); MS (ESI) m/z 372 (M+H)⁺

Ejemplo 8: Síntesis de M-8

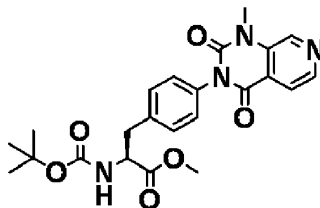
(Etapa 1) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo



Se disolvió 3-aminoisonicotinato de metilo (10.0 g, 65.0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml), se le añadieron diisopropiletilamina (17.0 g, 130 mmol) y trifosgeno (6.40 g, 22.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas. Se añadió 4-amino-N-(terc-butoxicarbonil)-L-fenilalaninato de metilo (19.0 g, 65.0 mmol) a la disolución, y después la mezcla resultante se agitó durante 12 horas mientras la temperatura se elevaba lentamente de 0°C a temperatura ambiente. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió acetato de etilo y la disolución resultante se lavó con agua y una disolución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1). El compuesto obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (200 ml), se le añadió una disolución acuosa de carbonato de potasio (1.20 g, 8.70 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió acetato de etilo y la disolución resultante se lavó con agua y una disolución salina saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (12.0 g, 43% para dos etapas).

RMN ¹H (CD₃Cl₃, 400 MHz): δ 10.07 (1H, s), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.12 - 6.10 (m, 1H), 4.73 - 4.69 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.22 - 3.21 (m 2H), 1.44 (s, 9H)

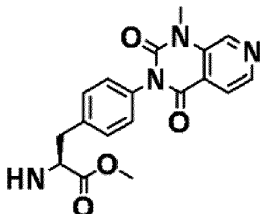
(Etapa 2) N-(terc-Butoxicarbonil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo



Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-(2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato <véase (etapa 1)> (8.00 g, 18.5 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml), se le añadieron carbonato de potasio (5.10 g, 37.0 mmol) y yoduro de metilo (1.9 ml, 37 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (3.5 g, 43%).

RMN 1H (CD₃Cl₃, 400 MHz): δ 8.81 (1H, s), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05 - 5.03 (m, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.18 - 3.16 (m 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 355 (M+H-Boc)⁺

(Etapas 3) 4-(1-Metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-8)



5

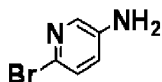
• HCl

Se disolvió N-(terc-butoxicarbonil)-4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (3.5 g, 7.7 mmol) en una disolución de ácido clorhídrico/acetato de etilo 4 N (40 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se filtró, después el sólido obtenido se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (3.0 g, 94%).

10 RMN 1H (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 - 4.44 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (m 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H); MS (ESI) m/z 355 (M+H)⁺

Ejemplo 9: Síntesis de M-9

(Etapas 1) 6-Bromopiridin-3-amina



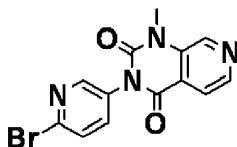
15

Se disolvió 2-bromo-5-nitro-piridina (202 g, 1.0 mol) en metanol (2.0 litros), se le añadió una disolución acuosa saturada de cloruro amónico (2.0 litros), la mezcla resultante se agitó a 50°C, después se le añadió lentamente hierro (224 g, 4.0 mol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 6 horas. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se diluyó con agua y después se extrajo con acetato de etilo (1.0 litro x 6). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2.0 litros) y una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (126 g, 73%).

20

25 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H)

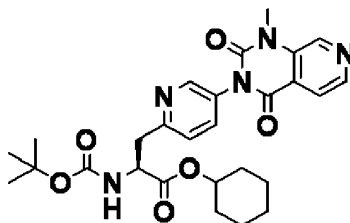
(Etapas 2) 3-(6-Bromo-3-piridil)-1-metil-pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diona



Se llevó a cabo un método similar al ejemplo 1 (etapa 1), (etapa 2) para la 6-bromopiridin-3-amina <véase (etapa 1)> (67.7 g, 394 mmol) para obtener el compuesto del título (32.5 g, 24.8% para dos etapas).

30 RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H)

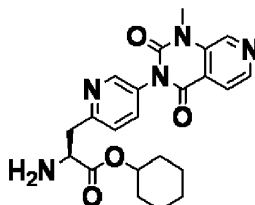
(Etapa 3) (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de ciclohexilo



Se llevó a cabo un método similar al ejemplo 1 (etapa 6) para la 3-(6-bromo-3-piridil)-1-metil-pirido[3,4-d]pirimidina-2,4-diona <véase (etapa 2)> (23.0 g, 69.2 mmol) para obtener el compuesto del título (21.7 g, 60%).

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.65 (m, 1H), 4.48 - 4.47 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 1.71 - 1.25 (m, 19H)

(Etapa 4) 3-[5-(1-Metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (M-9)

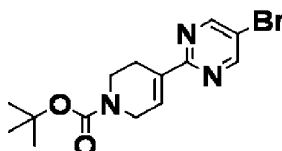


- 10 Se llevó a cabo un método similar al ejemplo 1 (etapa 7) para el (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de ciclohexilo <véase (etapa 3)> (35.0 g, 66.9 mmol) para obtener el compuesto del título (27.9 g, 91%) como un hidrocloreuro.

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 4.80 (m, 1H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.46 - 3.59 (m, 2H), 1.70 - 1.20 (m, 10H); MS (ESI) m/z 424 (M+H)⁺

Ejemplo 10: Síntesis de M-10

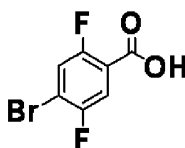
(Etapa 1) 4-(5-Bromopirimidin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo



- 20 Se disolvieron 5-bromo-2-yodo-pirimidina (210 mg, 0.74 mmol) y 4-(5-bromopirimidin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (275 mg, 0.890 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y agua (10 ml), se le añadieron carbonato de potasio (255 mg, 1.85 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (805 mg, 1.10 mmol), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a 100°C durante 4 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (78 mg, 31%).

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 4.19 - 4.17 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 8.72 (s, 9H)

(Etapa 2) Ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico

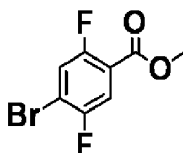


- 30 Se disolvió 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (51.2 g, 188 mmol) en 1,2-dietoxietano (400 ml), y se le añadió lentamente gota a gota una disolución de n-butil-litio/hexano 2.5 M (76.0 ml, 190 mmol) a -78°C en presencia de nitrógeno gaseoso. La disolución de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, después se añadió hielo seco, y la mezcla resultante

5 se agitó más durante 30 minutos. La temperatura se elevó gradualmente a temperatura ambiente, y después se añadió agua (200 ml) al líquido de reacción. El líquido de reacción se diluyó con acetato de etilo, la disolución resultante se lavó con una disolución acuosa al 10% de carbonato de sodio (200 ml x 2), después se combinaron las capas acuosas obtenidas, se añadió ácido clorhídrico 1 N para ajustar a pH ácido, y el sólido amarillo precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (30.0 g, 67%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H); MS (ESI) m/z 191 (M+H-44)⁺

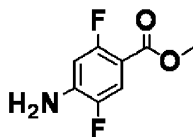
(Etapa 3) 4-Bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo



10 Se disolvió ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico <véase (etapa 2)> (30.0 g, 127 mmol) en acetato de etilo (500 ml), la disolución de reacción se enfrió a 0°C, después se le añadió una disolución de diazometano/éter. El líquido de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 6:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (25.0 g, 78%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)

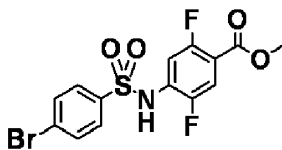
15 (Etapa 4) 4-Amino-2,5-difluorobenzoato de metilo



20 Se disolvieron 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo <véase (etapa 3)> (25.0 g, 99.6 mmol) y BINAP (1.86 g, 3.00 mmol) en tolueno (500 ml). Se añadieron acetato de paladio(II) (672 mg, 3.00 mmol), carbonato de cesio (52.0 g, 160 mmol), e imina de la benzofenona (25.3 g, 140 mmol) a la disolución, y la mezcla resultante se agitó a 110°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se filtró a través de Celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El compuesto obtenido se disolvió en agua (30 ml) y tetrahidrofurano (80 ml), se le añadió ácido clorhídrico (30 ml) concentrado, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido precipitado se filtró para obtener un sólido blanco. El filtrado también se concentró a presión reducida hasta que precipitó un sólido blanco, el sólido obtenido se filtró y los sólidos blancos se combinaron y el producto resultante se secó para obtener el compuesto del título (9.8 g, 53% para dos etapas).

25 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.53 - 7.49 (m, 1H), 6.60 - 6.56 (m, 1H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI) m/z 188 (M+H)⁺

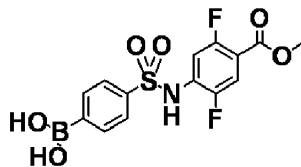
(Etapa 5) 4-[(4-Bromofenil)sulfonamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



30 Se disolvió 4-amino-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (etapa 4)> (24.4 g, 130 mmol) en cloruro de metileno (1.0 litro), se le añadieron cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (50.0 g, 196 mmol) y piridina (100 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, después se añadió ácido clorhídrico 6 N al residuo obtenido para ajustar a pH = 1.0. El sólido amarillo obtenido se filtró, se lavó con agua y cloruro de metileno, y se secó para obtener el compuesto del título (36.5 g, 69%) en forma de un sólido amarillo.

35 MS (ESI) m/z 406 (M+H)⁺

(Etapa 6) Ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]borónico



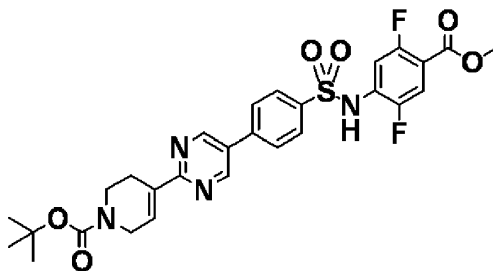
Se disolvieron 4-[(4-bromofenil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (etapa 5)> (40.5 g, 100 mmol) y bis(pinacolato)diborano (35.5 g, 140 mmol) en N,N-dimetilformamida (800 ml). Se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (2.20 g, 3.00 mmol) y acetato de potasio (29.4 g, 300 mmol) a la disolución, y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a 90°C durante 12 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (600 ml × 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1 a 2:1) para obtener el 2,5-difluoro-4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo (40.0 g, 88%).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.89 (s, 4H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.36 (s, 12H); MS (ESI) m/z 454 (M+H)⁺

El 2,5-difluoro-4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo (59.0 g, 130 mmol) obtenido se disolvió en acetona (450 ml), se le añadieron peryodato de sodio (83.6 g, 390 mmol), acetato amónico (30.0 g, 390 mmol), y agua (150 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (500 ml × 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con un disolvente mixto (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:10) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (43.0 g, 89%).

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.05 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 3.80 (s, 3H); MS (ESI) m/z 372 (M+H)⁺

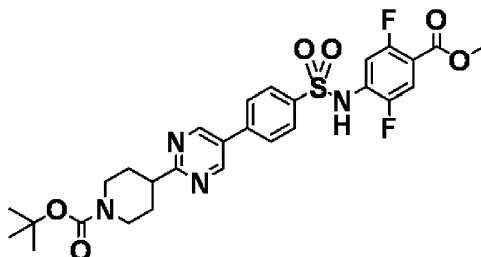
(Etapa 7) 4-[5-[4-[(2,5-Difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]pirimidin -2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvieron 4-(5-bromopirimidin-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo <véase (etapa 1)> (100 mg, 0.290 mmol), ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]borónico <véase (etapa 6)> (131 mg, 0.350 mmol), carbonato de sodio (93.8 mg, 0.885 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (11.0 mg, 0.030 mmol) en dioxano (10.0 ml) y agua (0.50 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a 100°C durante 8 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (50.0 mg, 29%).

MS (ESI) m/z 587 (M+H)⁺

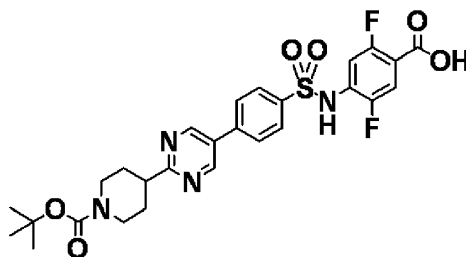
(Etapa 8) 4-[5-[4-[(2,5-Difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]pirimidin -2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



5 Se suspendieron 4-[5-[4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]pirimidin-2-il]-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo <véase (etapa 7)> (120 mg, 0.20 mmol) y Pd/C al 10% (húmedo, 50 mg) en metanol (10 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de hidrógeno gaseoso (3,5 kg/cm² (50 psi)) a 50°C durante 24 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (31.0 mg, 27%).

MS (ESI) m/z 589 (M+H)⁺

(Etapa 9) Ácido 4-[[4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoico (M-10)

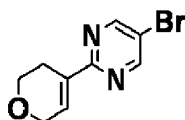


10 Se disolvió 4-[5-[4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]pirimidin-2-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo <véase (etapa 8)> (60 mg, 0.10 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se verificó por TLC, y se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar a pH = 5.0. El sólido precipitado se filtró, se lavó con un disolvente mixto de cloruro de metileno:metanol (10:1), y se secó para obtener el compuesto del título (45 mg, 78%) en forma de un sólido blanco.

15 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.93 (s, 2H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 1.91 - 1.89 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI) m/z 573 (M-1)

Ejemplo 11: Síntesis de M-11

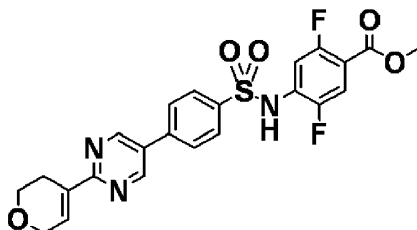
(Etapa 1) 5-Bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirimidina



20 Se suspendieron 5-bromo-2-yodopirimidina (5.87 g, 20.7 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborano (4.35 g, 20.7 mmol), carbonato de potasio (5.70 g, 41.4 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (805 mg, 1.10 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) y agua (10 ml), y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno gaseoso a 100°C durante 4 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (1.44 g, 29%).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.42 - 3.38 (m, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 2H), 2.68 - 2.66 (m, 2H)

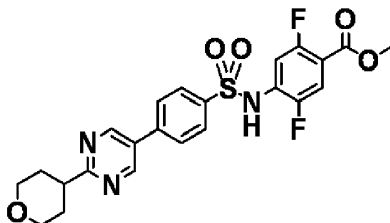
(Etapa 2) 4-[[4-[2-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluorobenzoato de metilo



30 Se suspendieron 5-bromo-2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirimidina <véase (etapa 1)> (1.44 g, 6.00 mmol), ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]borónico (véase el ejemplo 10 (etapa 6)) (2.20 g, 6.00 mmol), carbonato de sodio (1.27 g, 12.0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (220 mg, 0.3 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (5.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 8 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (1.20 g, 41%).

35 MS (ESI) m/z 488 (M+H)⁺

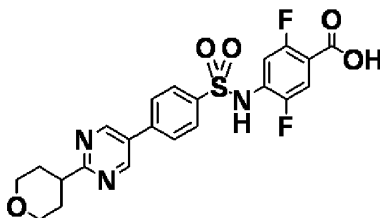
(Etapa 3) 2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



5 Se disolvió 4-[[4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)pirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluorobenzoato de metilo <véase (etapa 2)> (1.20 g, 2.46 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió Pd/C (10%, 500 mg), y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno (3,5 kg/cm² (50 psi)) a 50°C durante 24 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró, y el disolvente se separó a presión reducida para obtener el compuesto del título (843 mg, 70%).

MS (ESI) m/z 490 (M+H)⁺

(Etapa 4) Ácido 2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoico (M-11)

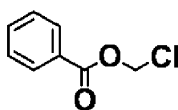


10 Se disolvió 2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (etapa 3)> (600 mg, 1.22 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se verificó por TLC, se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH de 4 a 5, y el sólido blanco precipitado se separó por filtración, se secó y se lavó con diclorometano:metanol = 10:1 para obtener el compuesto del título (512 mg, 88%) en forma de un sólido blanco.

15 RMN 1H (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.07 (s, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 4H); MS (ESI) m/z 476 (M+H)⁺

20 Ejemplo 12: Síntesis de M-12

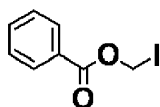
(Etapa 1) Benzoato de clorometilo



25 Se mezclaron paraformaldehído (4.5 g) y cloruro de cinc a 0°C. Se les añadió gota a gota cloruro de benzoilo (20 g, 0.14 mol) a lo largo de 1 hora. La temperatura del líquido de reacción se elevó a temperatura ambiente, y después el líquido de reacción se agitó a 55°C durante 10 horas. El líquido de reacción se enfrió y después se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1 a 10:1) para obtener el compuesto del título (9.7 g, 40%).

RMN 1H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.09 - 8.07 (m, 2H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 5.96 (s, 2H)

(Etapa 2) Benzoato de yodometilo

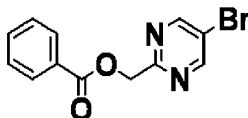


30 Se disolvió benzoato de clorometilo <véase (etapa 1)> (10.0 g, 58.8 mmol) en acetonitrilo (70.0 ml), se le añadió yoduro de sodio (17.6 g, 117 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se separó por destilación el acetonitrilo a presión reducida y se añadió éter dietílico. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con éter dietílico, y se secó a presión reducida, y después se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1 a 10:1) para obtener el compuesto del título (14.5 g, 94%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.06 - 8.04 (m, 2H), 7.64 - 7.62 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 6.17 (s, 2H)

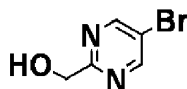
(Etapa 3) Benzoato de (5-bromopirimidin-2-il)metilo



- 5 Se calentó cinc (21.6 g, 332 mmol) a 210°C durante 10 minutos, después se enfrió a 70°C, se calentó de nuevo a 210°C, se agitó durante 10 minutos, y se enfrió a temperatura ambiente. Se le añadió N,N-dimetilformamida (100 ml) y una disolución de dibromometano (7.72 g, 41.2 mmol)/N,N-dimetilformamida (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 30 minutos. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió clorotrimetilsilano (900 mg, 8.30 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió gota a gota disolución de benzoato de yodometilo <véase (etapa 2)> (14.5 g, 55.3 mmol)/N,N-dimetilformamida (60 ml) a 35°C, y la mezcla resultante se agitó durante 90 minutos. Se suspendieron 5-bromo-2-yodopirimidina (7.90 g, 28.0 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3.0 g, 4.1 mmol) en N,N-dimetilformamida (80 ml), el reactivo de cinc obtenido en la etapa anterior se añadió con una jeringa, y la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 2 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró, y después el filtrado se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 6:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (7.38 g, 90%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.79 (s, 2H), 8.15 - 8.13 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 2H), 5.63 (s, 2H)

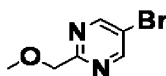
- 20 (Etapa 4) (5-Bromopirimidin-2-il)metanol



- 25 Se disolvió benzoato de (5-bromopirimidin-2-il)metilo <véase (etapa 3)> (7.30 g, 25.0 mmol) en metanol (15 ml), se le añadió una disolución de metóxido sódico/metanol 1 N (50.0 ml, 0.500 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. El disolvente se separó por destilación después de completarse la desprotección y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1 a 15:1) para obtener el compuesto del título (3.58 g, 76%).

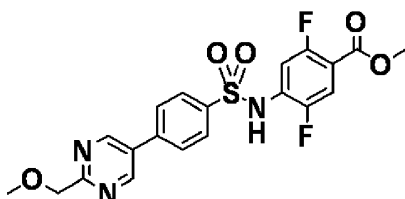
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.80 (s, 2H), 4.82 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H)

(Etapa 5) 5-Bromo-2-(metoximetil)pirimidina



- 30 Se disolvió (5-Bromopirimidin-2-il)metanol <véase (etapa 4)> (3.72 g, 19.8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), la disolución resultante se enfrió a 0°C, después se le añadieron hidruro de sodio (60% en aceite, 1.19 g, 29.7 mmol) y yoduro de metilo (4.20 g, 29.7 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (2.40 g, 60%).

- 35 (Etapa 6) 2,5-Difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo

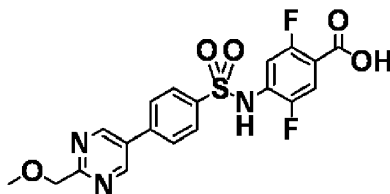


- 40 Se suspendieron 5-bromo-2-(metoximetil)pirimidina <véase (etapa 5)> (2.30 g, 11.3 mmol), ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoyl]fenil]borónico <véase el ejemplo 10 (etapa 6)> (4.20 g, 11.3 mmol), carbonato de sodio (2.40 g, 22.6 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (415 mg, 0.57 mmol) en dioxano (50 ml) y agua (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 8 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 a 1:4) para obtener el compuesto

del título (2.95 g, 58%).

MS (ESI) m/z 450 (M+H)⁺

(Etapa 7) Ácido 2,5-difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoico (M-12)

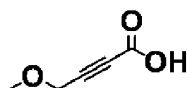


- 5 Se disolvió 2,5-difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (etapa 5)> (700 mg, 1.56 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se verificó por TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH de 4 a 5. El sólido blanco precipitado se filtró, se secó y se lavó con un disolvente mixto (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (617 mg, 91%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.06 (s, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.47 (s, 3H); MS (ESI) m/z 436 (M+H)⁺

Ejemplo 13: Síntesis de M-13

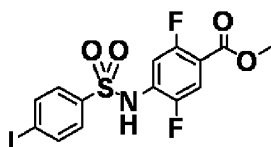
(Etapa 1) Ácido 4-metoxi-2-butinoico



- 15 Se disolvió 3-metoxipropino (1.00 g, 14.3 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), la disolución resultante se enfrió a -78°C, y después se añadió gota a gota una disolución de n-butil-litio/hexano 2.5 M (24.4 ml, 61.0 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C, después se añadió hielo seco al líquido de reacción, y la temperatura del líquido de reacción se elevó gradualmente a temperatura ambiente. El líquido de reacción se diluyó con agua, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 5.0. El líquido resultante se extrajo con cloruro de metileno (50 ml × 3). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1.50 g, 92%) en forma de un aceite amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.97 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.44 (s, 3H)

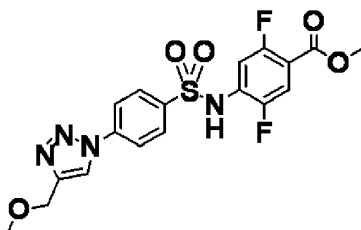
(Etapa 2) 2,5-Difluoro-4-[(4-yodofenil)sulfonilamino]benzoato de metilo



- 25 Se llevó a cabo un método similar al ejemplo 10 (etapa 5) para el 4-amino-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase el ejemplo 10 (etapa 4)> (6.50 g, 34.8 mmol) y cloruro de 4-yodobencenosulfonilo (21.0 g, 69.5 mmol) para obtener el compuesto del título (14.0 g, 89%) en forma de un sólido amarillo.

MS (ESI) m/z 452 (M-1)

- 30 (Etapa 3) 2,5-Difluoro-4-[[4-[4-(metoximetil)triazol-1-il]fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo

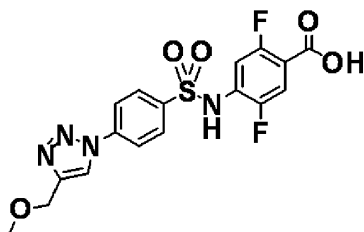


Se disolvieron ácido 4-metoxi-2-butinoico <véase (etapa 1)> (502 mg, 4.40 mmol) y 2,5-difluoro-4-[(4-

yodofenil)sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (etapa 2)> (2.00 g, 4.40 mmol) en dimetilsulfóxido (25.0 ml) y se añadieron secuencialmente agua (3.0 ml), L-prolina (102 mg, 0.880 mmol), sulfato de cobre(II) pentahidrato (110 mg, 0.440 mmol), ascorbato de sodio (175 mg, 0.880 mmol), azida de sodio (345 mg, 5.30 mmol) y carbonato de potasio (731 mg, 5.30 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 12 horas. Se añadieron acetato de etilo (50 ml), amonio en agua (50 ml) y agua (100 ml) al líquido de reacción, después la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (60 ml x 10), Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una disolución salina saturada (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separó a presión reducida para obtener el compuesto del título (510 mg, 26%).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)

(Etapa 4) Ácido 2,5-difluoro-4-[[4-[4-(metoximetil)triazol-1-il]fenil]sulfonilamino]benzoico (M-13)

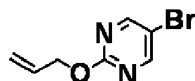


Se disolvió 2,5-difluoro-4-[[4-[4-(metoximetil)triazol-1-il]fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (etapa 3)> (500 mg, 1.14 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (5.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se verificó por TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 5.0. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (450 mg, 93%) en forma de un sólido amarillo.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.66 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 4H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.44 (s, 3H); MS (ESI) m/z 425 (M+H)⁺

Ejemplo 14: Síntesis de M-14

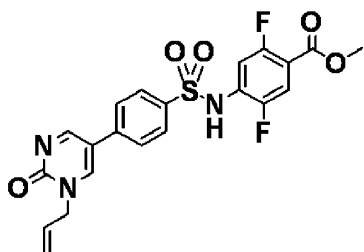
(Etapa 1) 2-Aliloxi-5-bromo-pirimidina



Se disolvió 5-bromo-2-cloro-pirimidina (30.0 g, 0.150 mol) en tetrahidrofurano (300 ml), se le añadieron terc-butóxido potásico (20.1 g, 0.180 mol) y alcohol alílico (19.9 g, 0.170 mol), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter dietílico (300 ml x 3). Los extractos se combinaron y lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separó a presión reducida para obtener el compuesto del título (23.3 g, 70%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.53 (s, 2H), 6.11 - 6.02 (m, 1H), 5.45 - 5.39 (m, 1H), 5.30 - 5.26 (m, 1H), 4.89 - 4.87 (m, 2H)

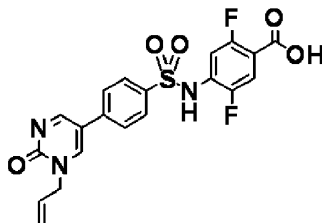
(Etapa 2) 4-[[4-(1-alil-2-oxo-pirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



Se disolvieron 2-aliloxi-5-bromo-pirimidina <véase (etapa 1)> (7.12 g, 3.30w mmol), ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoi]fenil]borónico <véase Ejemplo 10 (Etapa 6)> (8.19 g, 22.1 mmol), carbonato de sodio (7.03 g, 66,1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2.40 g, 3.30 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) y agua (20 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a 100°C durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por HPLC (acetonitrilo en agua) para obtener el compuesto del título (3.56 g, 35%).

MS (ESI) m/z 462 (M+H)⁺

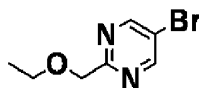
(Etapa 3) Ácido 4-[[4-(1-alil-2-oxo-pirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoico



5 El 4-[[4-(1-alil-2-oxo-pirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (etapa 2)> (3.51 g, 7.60 mmol) se disolvió en metanol (30 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (10.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se verificó con TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 5.0. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (2.72 g, 80%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.42 - 13.40 (ancho, 1H), 11.13 - 11.05 (ancho, 1H), 9.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 4H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 6.07 - 5.95 (m, 1H), 5.25 - 5.18(m, 2H), 4.58 - 4.51(m, 2H); MS (ESI) m/z 448 (M+H)⁺

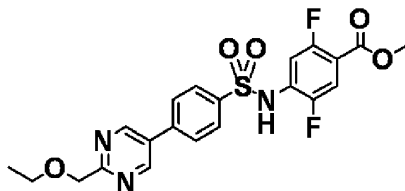
10 Ejemplo 15: Síntesis de M-15

(Etapa 1) 5-Bromo-2-etoximetil)pirimidina



15 Se disolvió (5-bromopirimidin-2-il)metanol <véase el ejemplo 12 (Etapa 4)> (3.72 g, 19.8 mmol) en tetrahidrofurano (10.0 ml), la disolución de reacción se enfrió a 0°C, después se añadieron secuencialmente hidruro sódico (60% en peso en aceite mineral, 1.19 g, 29.7 mmol) y yoduro de etano (4.63 mmol, 29.7 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo) para obtener el compuesto del título (2.58 g, 60%).

(Etapa 2) 4-[[4-[2-(Etoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo

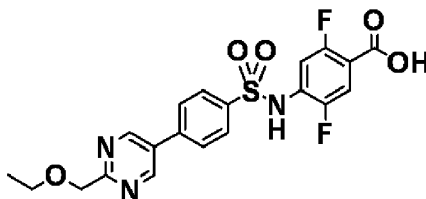


20 Se disolvieron 5-bromo-2-(etoximetil)pirimidina <véase (etapa 1)> (2.45 g, 11.3 mmol), ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]borónico <véase el ejemplo 10 (etapa 6)> (4.20 g, 11.3 mmol), carbonato de sodio (2.40 g, 22.6 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (415 mg, 0.57 mmol) en dioxano (50.0 ml) y agua (10.0 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno a 100°C durante 8 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 a 1:4) para obtener el compuesto del título (2.94 g, 56%).

25

MS (ESI) m/z 464 (M+H)⁺

(Etapa 3) Ácido 4-[[4-[2-(etoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoico (M-15)



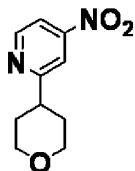
30 Se disolvió 4-[[4-[2-(etoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (etapa 2)> (800 mg, 1.72 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se verificó con TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 5.0. El sólido precipitado se filtró, se lavó con una disolución mezclada de cloruro de metileno:metanol (10:1), y se secó para obtener el compuesto del título (698 mg,

90%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.35 (ancho, 1H), 11.19 (ancho, 1H), 9.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.16 - 7.96 (m, 4H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 3H); MS (ESI) m/z 450 (M+H)⁺

Ejemplo 16: Síntesis de M-16

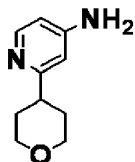
5 (Etapa 1) 4-Nitro-2-tetrahidropiran-4-il-piridina



10 Se calentó cinc (19.2 g, 293 mmol) a 210°C durante 10 minutos, se enfrió a 70°C, después se calentó a 210°C de nuevo, y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió una disolución de N,N-dimetilformamida (100 ml) y dibromoetano (6.87 g, 33.6 mmol) en N,N-dimetilformamida (10.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió cloruro de trimetilsililo (800 mg, 7.30 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una disolución de 4-yodo tetrahidropirano (10.4 g, 49.2 mmol) en N,N-dimetilformamida (60.0 ml) al líquido de reacción, y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 90 minutos. Este derivado de cinc se añadió a una suspensión de 2-bromo-4-nitropiridina (5.00 g, 24.6 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.60 g, 3.70 mmol) en N,N-dimetilformamida (80.0 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después la disolución de reacción se filtró, y el filtrado obtenido se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para obtener el compuesto del título (900 mg, 17%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 4H)

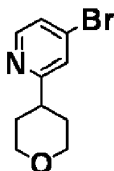
(Etapa 2) 2-Tetrahidropiran-4-ilpiridin-4-amina



25 Se suspendieron la 4-nitro-2-tetrahidropiran-4-il-piridina <véase (etapa 1)> (900 mg, 4.30 mmol) y Pd/C al 10% (húmedo, 100 mg) en metanol (5.0 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. El líquido de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (700 mg, 91%).

30 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 4H)

(Etapa 3) 4-Bromo-2-tetrahidropiran-4-il-piridina

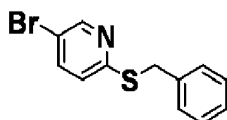


35 Se disolvió 2-tetrahidropiran-4-ilpiridin-4-amina <véase (etapa 2)> (700 mg, 3.90 mmol) en bromoformo (30 ml), se le añadió nitrito de amilo (20 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a 85°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el líquido de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para obtener el compuesto del título (350 mg, 37%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 8.37 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H),

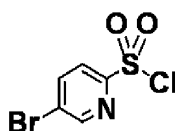
2.97 - 2.92 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 4H)

(Etapa 4) 2-Bencilsulfanil-5-bromo-piridina



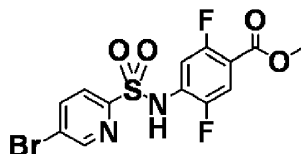
5 Se disolvió 5-bromo-2-cloro-piridina (80.0 g, 645 mmol) en tetrahidrofurano (600 ml), hidruro sódico (al 60% en peso en aceite mineral, 45.0 g, 1.13 mol) a lo largo de 20 minutos, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió benciltiol (123 g, 640 mmol) al líquido de reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico, los extractos se combinaron y se lavaron con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución salina saturada. El residuo obtenido se secó sobre sulfato magnésico, y el disolvente se separó a presión reducida para obtener el compuesto del título (148 g, 82%).

(Etapa 5) Cloruro de 5-bromopiridina-2-sulfonilo



15 Se suspendió 2-bencilsulfanil-5-bromo-piridina <véase (etapa 4)> (250 g, 0.89 mol) en ácido acético (2,250 ml) y agua (750 ml), se le añadió NCS (340 g, 2.60 mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua y se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una disolución salina saturada, y se secaron sobre sulfato magnésico. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 30:1) para obtener el compuesto del título (60.4 g, 26%).

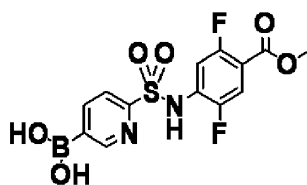
(Etapa 6) 4-[(5-bromo-2-piridil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



20 Se disolvieron 4-amino-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase el ejemplo 10 (etapa 4)> (14.1 g, 75.0 mmol) y cloruro de 5-bromopiridina-2-sulfonilo <véase (etapa 5)> (29.0 g, 113 mmol) en cloruro de metileno (250 ml), se le añadió piridina (23 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 6 N para ajustar el pH a 1.0, y el sólido amarillo precipitado se filtró. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto del título (21.4 g, 70%) en forma de un sólido amarillo.

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.30 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) m/z 407, 409 (M+H)⁺

(Etapa 7) Ácido [6-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]-3-piridil]borónico

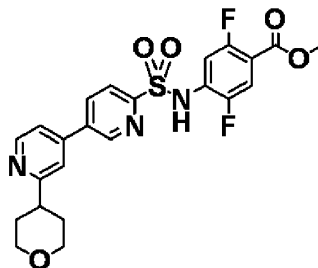


30 Se llevaron a cabo dos etapas similares al ejemplo 10 (etapa 6) para el 4-[(5-bromo-2-piridil)sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (etapa 6)> (41 g, 0.10 mol) para obtener el compuesto del título (30 g, 81%) en forma de un aceite negro.

MS (ESI) m/z 371 (M-1)

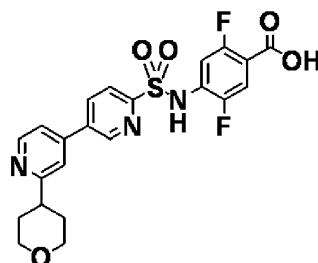
35

(Etapa 8) 2,5-difluoro-4-[[5-(2-tetrahidropiran-4-il-4-piridil)-2-piridil]sulfonilamino]benzoato de metilo



5 Se disolvieron 4-bromo-2-tetrahidropiran-4-il-piridina <véase (etapa 3)> (350 mg, 1.45 mmol), ácido [6-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoi]l-3-piridil]borónico <véase (etapa 7)> (647 mg, 1.74 mmol), carbonato de sodio (462 mg, 4.83 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (106 mg, 0.14 mmol) en dioxano (10.0 ml) y agua (2.0 ml), y la disolución resultante se agitó en presencia de nitrógeno a 105°C durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (210 mg, 29%).

(Etapa 9) Ácido 2,5-difluoro-4-[[5-(2-tetrahidropiran-4-il-4-piridil)-2-piridil]sulfonilamino]benzoico (M-16)

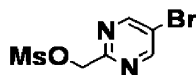


10 Se disolvió 2,5-difluoro-4-[[5-(2-tetrahidropiran-4-il-4-piridil)-2-piridil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (etapa 8)> (210 mg, 0.43 mmol) en metanol (5.0 ml), se le añadió una disolución acuosa 2 N de hidróxido de litio (3.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se verificó con TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 5.0. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (140 mg, 69%) en forma de un sólido blanco.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 13.32 (s ancho, 1H), 11.27 (s ancho, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.98 - 3.96 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 4H); MS (ESI) m/z 476 (M+H)⁺

20 Ejemplo 17: Síntesis de M-17

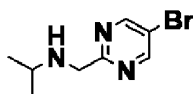
(Etapa 1) Metanosulfonato de (5-bromopirimidin-2-il)metilo



25 Se disolvió (5-bromopirimidin-2-il)metanol <véase el ejemplo 12 (etapa 4)> (3.72 g, 19.7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron trietilamina (3.0 g, 30 mmol), cloruro de mesilo (3.38 g, 29.6 mmol) a 0°C, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto del título (4.54 g, 86%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.83 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.20 (s, 3H)

(Etapa 2) N-[(5-Bromopirimidin-2-il)metil]propan-2-amina

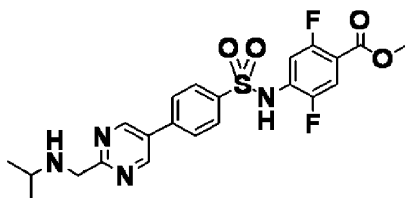


30 Se disolvió metanosulfonato de (5-bromopirimidin-2-il)metilo <véase (etapa 1)> (200 mg, 0.750 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron isopropilamina (88.5 mg, 1.50 mmol) y trietilamina (151 mg, 1.50 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 1 hora. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (144 mg, 84%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.77 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.89 - 2.83(m, 1H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 6H)

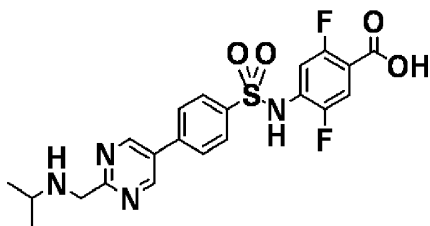
(Etapa 3) 2,5-Difluoro-4-[[4-[2-[(isopropilamino)metil]pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



5 Se disolvieron N-[(5-bromopirimidin-2-il)metil]propan-2-amina <véase (etapa 2)> (0.260 g, 1.13 mmol), ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]borónico <véase el ejemplo 10 (etapa 6)> (0.420 g, 1.13 mmol), carbonato de sodio (0.24 g, 2.2 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (41.5 mg, 0.057 mmol) en dioxano (5.0 ml) y agua (1.0 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a 100°C durante 8 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 a 1:4) para obtener el compuesto del título (0.32 g, 59%).

MS (ESI) m/z 477 (M+H)⁺

(Etapa 4) Ácido 2,5-difluoro-4-[[4-[2-[(isopropilamino)metil]pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoico (M-17)

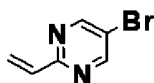


15 Se disolvió 2,5-difluoro-4-[[4-[2-[(isopropilamino)metil]pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (etapa 3)> (476 mg, 1.00 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (3.0 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se verificó con TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 5.0. El sólido precipitado se filtró, se lavó con una disolución mezcla de cloruro de metileno:metanol (10:1), y se secó para obtener el compuesto del título (406 mg, 88%) en forma de un sólido blanco.

20 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.06 (s, 2H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.48 - 3.45 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 463 (M+H)⁺

Ejemplo 18: Síntesis de M-18

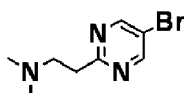
(Etapa 1) 5-Bromo-2-vinil-pirimidina



25 Se disolvieron 5-bromo-2-yodo-pirimidina (28.4 g, 0.100 mol) y Pd(PPh₃)₄ (1.73 g, 1.50 mmol) en tetrahidrofurano (350 ml), se le añadió una disolución de bromuro de vinilmagnesio/tetrahidrofurano 1.5 M (75.0 ml, 0.110 mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto del título.

30 MS (ESI) m/z 185, 187 (M+H)⁺

(Etapa 2) 2-(5-Bromopirimidin-2-il)-N,N-dimetiletanamina

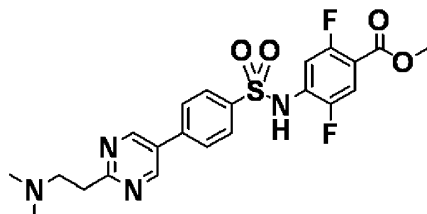


35 Se disolvió 5-bromo-2-vinil-pirimidina <véase (etapa 1)> en metanol (50 ml), se le añadió dimetilamina (una disolución

acuosa al 40%, 19.0 ml, 0.250 mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 100:1 a 10:1) para obtener el compuesto del título (6.90 g, 30%, dos etapas).

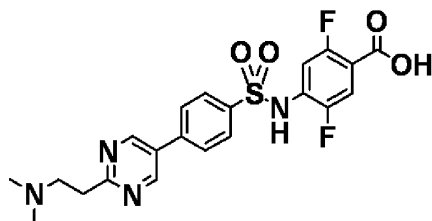
5 RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 8.82 (s, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.30 (s, 6H)

(Etapa 3) 4-[[4-[2-(2-Dimetilaminoetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



10 Se disolvieron 2-(5-bromopirimidin-2-il)-N,N-dimetiletanamina <véase (etapa 2)> (5.20 g, 22.6 mmol), 2,5-difluoro-4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase el ejemplo 10 (etapa 6)> (10.2 g, 22.6 mmol), carbonato de sodio (3.60 g, 33.9 mmol), y Pd(dppf)Cl₂ (830 mg, 1.14 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (20 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno a 100°C durante 8 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 100:1 a 10:1) para obtener el compuesto del título (5.90 g, 55%). MS (ESI) m/z 477 (M+H)⁺

15 (Etapa 4) Ácido 4-[[4-[2-(2-dimetilaminoetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoico (M-18)

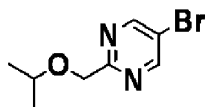


20 Se disolvió 4-[[4-[2-(2-dimetilaminoetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (etapa 3)> (5.90 g, 12.4 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se verificó con TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 5.0. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (4.6 g, 81%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9.11 (s, 2H), 7.86 (s, 4H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.81 (s, 6H); MS (ESI) m/z 463 (M+H)⁺

Ejemplo 19: Síntesis de M-19

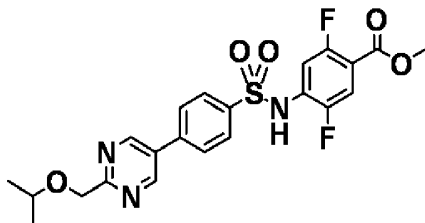
25 (Etapa 1) 5-Bromo-2-(isopropoximetil)pirimidina



30 Se añadió isopropanol (10 ml) a hidruro sódico (60% en peso en aceite mineral, 225 mg, 5.60 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 30 minutos. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se le añadió una disolución de metanosulfonato de (5-bromopirimidin-2-il)metilo <véase el ejemplo 17 (etapa 1)> (1.0 g, 3.7 mmol) en isopropanol (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con éter dietílico (50 ml × 3), los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, después el disolvente se separó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para obtener el compuesto del título (657 mg, 76%).

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.80 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 1.28 - 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

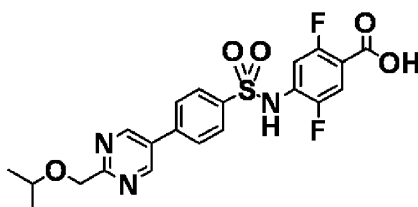
(Etapa 2) 2,5-Difluoro-4-[[4-[2-(isopropoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



5 Se disolvieron 5-bromo-2-(isopropoximetil)pirimidina <véase (etapa 1)> (508 mg, 2.20 mmol), ácido [4-[(2,5-difluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]fenil]borónico <véase el ejemplo 10 (etapa 6)> (820 mg, 2.20 mmol), carbonato de sodio (700 mg, 6.60 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (48 mg, 0.066 mmol) en dioxano (20 ml) y agua (7.0 ml), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno a 105°C durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, después el residuo obtenido se lavó con éter dietílico (20 ml) y se secó para obtener el compuesto del título (1.50 g).

MS (ESI) m/z 478 (M+H)⁺

(Etapa 3) Ácido 2,5-difluoro-4-[[4-[2-(isopropoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoico (M-19)

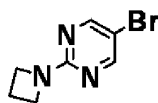


10 Se disolvió 2,5-difluoro-4-[[4-[2-(isopropoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (etapa 2)> (1.50 g) en metanol (10 ml), se le añadió una disolución acuosa 2 N de hidróxido de litio (6.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se verificó con TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 4.0. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo, y se secó para obtener el compuesto del título (763 mg, 75% para dos etapas) en forma de un sólido amarillo.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.41 (ancho, 1H), 11.15 (ancho, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.07 - 7.97 (m, 4H), 7.62 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 464 (M+H)⁺

20 Ejemplo 20: Síntesis de M-20

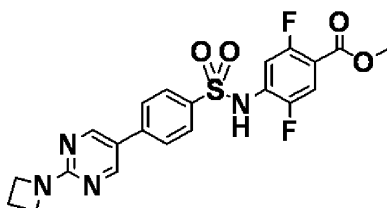
(Etapa 1) 2-(Azetidín-1-il)-5-bromo-pirimidina



25 Se disolvió 5-bromo-2-cloro-pirimidina (29.9 g, 0.150 mol) en N,N-dimetilformamida (300 ml), se le añadieron azetidina (11.4 g, 0.200 mol) y carbonato de potasio (42.5 g, 0.310 mol), y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 12 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico (300 ml × 3), los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó a presión reducida para obtener el compuesto del título (30 g, 93%).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.26 (s, 2H), 4.12 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.40-2.33 (m, 2H)

(Etapa 2) 4-[[4-[2-(Azetidín-1-il)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo

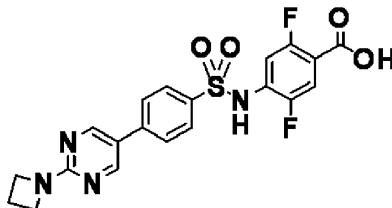


30 Se llevó a cabo un método similar al ejemplo 10 (etapa 7) para la 2-(azetidín-1-il)-5-bromo-pirimidina <véase (etapa

1)> (10.7 g, 50.4 mmol) para obtener el compuesto del título (15.0 g, 64%).

MS (ESI) m/z 461 (M+H)⁺

(Etapa 3) Ácido 4-[[4-[2-(azetidín-1-il)pirimidín-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoico (M-20)

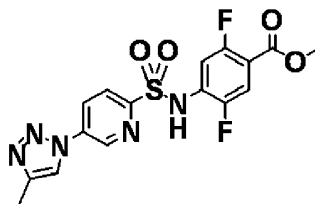


- 5 Se disolvió 4-[[4-[2-(azetidín-1-il)pirimidín-5-il]fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo <véase (etapa 2)> (15.0 g, 32.6 mmol) en metanol (180 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (60 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La finalización de la reacción se verificó con TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 4.0. El sólido precipitado se filtró, se lavó con un disolvente mixto (cloruro de metileno:metanol = 10:1), y se secó para obtener el compuesto del título (10.0 g, 69%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.43 - 13.40 (ancho, 1H), 11.13 - 11.05 (ancho, 1H), 8.78 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.98 - 7.88 (m, 4H), 7.62 (dd, J = 10.4, 6.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.52 - 2.32 (m, 2H); MS (ESI) m/z 447 (M+H)⁺

Ejemplo 21: Síntesis de M-21

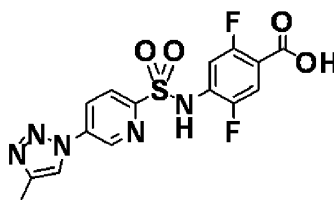
- 15 (Etapa 1) 2,5-Difluoro-4-[[5-(4-metiltriazol-1-il)-2-piridil]sulfonilamino]benzoato de metilo



- 20 Se disolvieron ácido 2-butinoico (3.70 g, 44.0 mmol) y 2,5-difluoro-4-[[5-(4-metiltriazol-1-il)-2-piridil]sulfonilamino]benzoato de metilo <sintetizado por un método similar al ejemplo 16 (Etapa 6)> (20.0 g, 44.0 mmol) en dimetilsulfóxido (250 ml) y agua (30 ml), se añadieron secuencialmente L-prolina (1.00 g, 8.80 mmol), sulfato de cobre(II) pentahidrato (1.10 g, 4.40 mmol), ascorbato de sodio (1.70 g, 8.80 mmol), azida de sodio (4.29 g, 66.0 mmol) y carbonato de potasio (7.30 g, 53.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 12 horas. Se añadieron acetato de etilo (500 ml), amonio en agua (500 ml) y agua (1 000 ml) al líquido de reacción, después el líquido de reacción se extrajo con acetato de etilo (600 ml x 15), las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una disolución salina saturada (3 000 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por separación por HPLC para obtener el compuesto del título (4.70 g, 26%).

RMN ¹H (CD₃OD, 300 MHz): δ 9.11 (s, 1H), 8.43 - 8.42 (m, 2H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)

(Etapa 2) Ácido 2,5-difluoro-4-[[5-(4-metiltriazol-1-il)-2-piridil]sulfonilamino]benzoico (M-21)



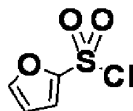
- 30 Se disolvió 2,5-difluoro-4-[[5-(4-metiltriazol-1-il)-2-piridil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (etapa 1)> (4.50 g, 11.0 mmol) en metanol (60 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La finalización de la reacción se verificó con TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 4.0. El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con una disolución salina saturada, y se secó para obtener el compuesto del título (3.90 g, 90%) en forma de un sólido blanco.

35

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.22 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 - 8.47 (d, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H); MS (ESI) m/z 396 (M+H)⁺

Ejemplo 22: Síntesis de M-22

(Etapa 1) Cloruro de furano-2-sulfonilo

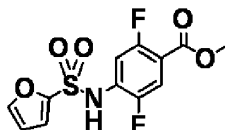


5

Se disolvió furano (3.67 g, 53.9 mmol) en éter dietílico (50 ml), la disolución de reacción se enfrió a 0°C, después se añadió lentamente gota a gota una disolución de t-butil-litio/hexano (1.3 mol/l, 50 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadió dióxido de azufre al líquido de reacción, y la mezcla resultante se agitó más durante 15 minutos. Después se le añadió N-clorosuccinimida (8.65 g, 64.8 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El líquido de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 2), después los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y después el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para obtener el compuesto del título (3.2 g, 36%) en forma de un aceite amarillo.

10

15 (Etapa 2) 2,5-Difluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoato de metilo



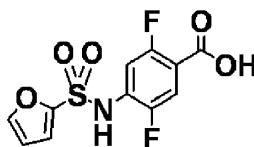
Se disolvió 4-amino-2,5-difluorobenzoato de metilo (1.40 g, 7.48 mmol) <véase el ejemplo 10 (etapa 4)> en cloruro de metileno (60 ml), se le añadieron cloruro de furano-2-sulfonilo <véase (etapa 1)> (3.00 g, 18.0 mmol) y piridina (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, el disolvente se separó a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 a 5:1) para obtener el compuesto del título (800 mg, 34%) en forma de un sólido gris.

20

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.02 (s, 1H), 7.71 - 6.66 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); MS (ESI) m/z 318 (M+H)⁺

25

(Etapa 3) Ácido 2,5-difluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoico (M-22)



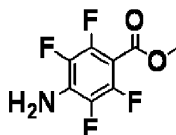
Se disolvió 2,5-difluoro-4-[(2-furilsulfonil)amino]benzoato de metilo <véase (etapa 2)> (800 mg, 2.52 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 N (10.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La finalización de la reacción se verificó con TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 4.0. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (600 mg, 79%).

30

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.74 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 14.4, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 4.8, 2.4 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 304 (M+H)⁺

35 Ejemplo 23: Síntesis de M-23

(Etapa 1) 4-Amino-2,3,5,6-tetrafluoro-benzoato de metilo

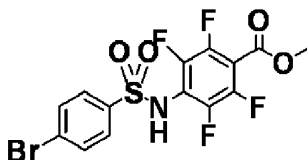


Se disolvió ácido 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoro-benzoico (10.0 g, 47.8 mmol) en metanol (80 ml), la disolución de

reacción se enfrió a 0°C, después se añadió gota a gota cloruro de tionilo (15 ml), y la mezcla resultante se agitó a 65°C durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 2:1) para obtener el compuesto del título (9.28 g, 87%).

5 RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.38 (s ancho, 2H), 3.92 (s, 3H).

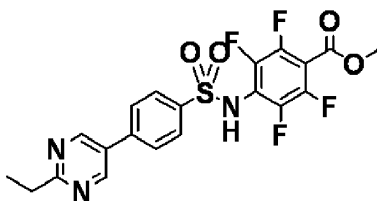
(Etapa 2) 4-[(4-Bromofenil)sulfonilamino]-2,3,5,6-tetrafluoro-benzoato de metilo



10 Se disolvió 4-amino-2,3,5,6-tetrafluoro-benzoato de metilo <véase (etapa 1)> (4.60 g, 20.6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml), se le añadió hidruro sódico (60% en aceite, 1.64 g, 41.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (5.70 g, 22.3 mmol) al líquido de reacción, y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio al líquido de reacción y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (6.29 g, 69%).

15 RMN H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H)

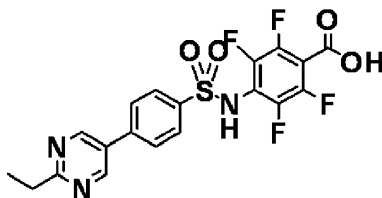
(Etapa 3) 4-[[4-(2-Etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2,3,5,6-tetrafluoro-benzoato de metilo



20 Se disolvieron 4-[(4-bromofenil)sulfonilamino]-2,3,5,6-tetrafluoro-benzoato de metilo <véase (etapa 2)> (587 mg, 1.33 mmol) y 2-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (311 mg, 1.33 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) y agua (4.0 ml), se le añadieron carbonato de sodio (421 mg, 3.98 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (194 mg, 0.266 mmol), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a 100°C durante 4 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (541 mg, 87%).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.91 (s, 2H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.08 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 8.0 Hz, 3H)

(Etapa 4) Ácido 4-[[4-(2-etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2,3,5,6-tetrafluoro-benzoico (M-23)

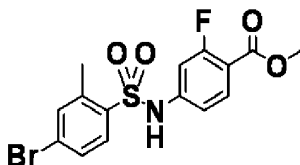


30 Se disolvió 4-[[4-(2-etilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2,3,5,6-tetrafluoro-benzoato de metilo <véase (etapa 3)> (541 mg, 1.15 mmol) en metanol (5.0 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (1.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La finalización de la reacción se verificó con TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 4.0. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (260 mg, 49%) en forma de un sólido blanco.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9.31 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 456 (M+H)⁺

Ejemplo 24: Síntesis de M-24

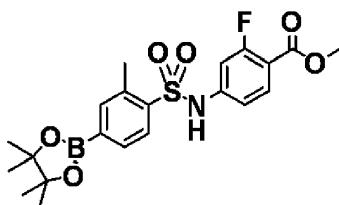
(Etapa 1) 4-[(4-Bromo-2-metil-fenil)sulfonilamino]-2-fluoro-benzoato de metilo



- 5 Se disolvieron 4-amino-2-fluoro-benzoato de metilo (2.00 g, 12.0 mmol) y cloruro de 4-bromo-2-metil-bencenosulfonilo (4.70 g, 17.0 mmol) en cloruro de metileno (50 ml), se le añadió piridina (10 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (3.28 g, 69%).

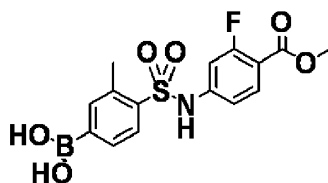
MS (ESI) m/z 402, 404 (M+H)⁺

- 10 (Etapa 2) 2-Fluoro-4- [[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



- 15 Se disolvieron 4-[(4-bromo-2-metil-fenil)sulfonilamino]-2-fluoro-benzoato de metilo <véase (etapa 1)> (2.30 g, 5.70 mmol) y bis(pinacolato)diborano (1.70 g, 6.90 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se le añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (22 mg, 0.030 mmol) y acetato de potasio (1.70 g, 17.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno gaseoso a 85°C durante 12 horas. El líquido de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró y el filtrado se extrajo con cloruro de metileno (30 ml x 4). Los extractos se combinaron y se concentraron a presión reducida, el residuo obtenido se diluyó con agua, el sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con una disolvente mixto (éter de petróleo:cloruro de metileno = 5:2), y se secó para obtener el compuesto del título (1.90 g, 74%) en forma de un sólido marrón.
- 20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.68 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.28 (s, 12H)

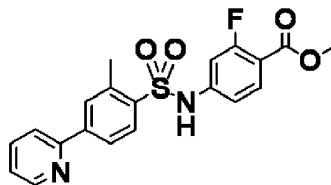
(Etapa 3) Ácido [4-[(3-fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoil]-3-metil-fenil]borónico



- 25 Se disolvió 2-fluoro-4-[[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (etapa 2)> (1.50 g, 3.30 mmol) en acetona (15 ml), se le añadieron peryodato de sodio (1.40 g, 6.60 mmol), acetato de amonio (500 mg, 6.60 mmol) y agua (6.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, después se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (500 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se lavó con un disolvente mixto (éter de petróleo:acetato de etilo = 1:10) y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (1.00 g, 82%).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)

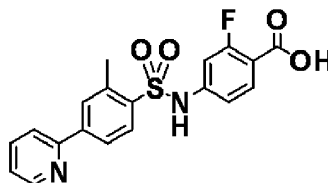
(Etapla 4) 2-Fluoro-4-[[2-metil-4-(2-piridil)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo



Se disolvieron ácido [4-[(3-fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)sulfamoi]l-3-metil-fenil]borónico <véase (etapa 3)> (800 mg, 2.18 mmol) y 2-bromopiridina (680 mg, 4.35 mmol) en dioxano (20 ml) y se le añadieron agua (5.0 ml), carbonato de sodio (530 mg, 5.00 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (162 mg, 0.200 mmol), y la mezcla resultante se agitó en presencia de nitrógeno a 110°C durante 4 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, y después el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 10:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título (530 mg, 61%).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 3H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)

(Etapla 5) Ácido 2-fluoro-4-[[2-metil-4-(2-piridil)fenil]sulfonilamino]benzoico (M-24)

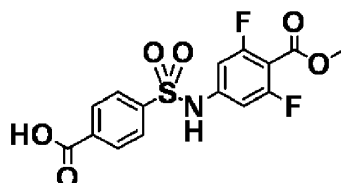


Se disolvió 2-fluoro-4-[[2-metil-4-(2-piridil)fenil]sulfonilamino]benzoato de metilo <véase (etapa 4)> (630 mg, 1.57 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 6 N (5.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La finalización de la reacción se verificó con TLC, y después se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH a 4.0. El sólido precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (560 mg, 92%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 4H), 7.81 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) m/z 385 (M-1)

Ejemplo 25: Síntesis de M-25

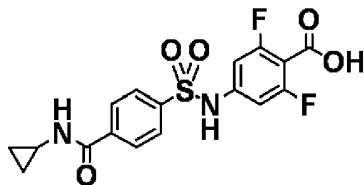
(Etapla 1) Ácido 4-((3,5-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)amino)sulfonil)benzoico



Se disolvieron ácido 4-(clorosulfonil)benzoico (25.0 g, 113 mmol) y 4-amino-2,6-difluorobenzoato de metilo (19.0 g, 101 mmol) en cloruro de metileno (500 ml), se le añadió piridina (25.0 ml, 285 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, El residuo obtenido se diluyó con agua, se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N para ajustar el pH a 1.0, y el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua. El sólido obtenido se suspendió en agua de nuevo, se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y después se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 2). Se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N a la capa acuosa obtenida para el ajuste del pH a 6.0, y se añadió acetato de etilo (100 ml x 2) para la extracción. Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y después el disolvente se separó para obtener el compuesto del título (15.0 g, 36%).

RMN ¹H (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.50 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); MS (ESI) m/z 372 (M+H)⁺

(Etapa 2) Ácido 4-(((4-((ciclopropilamino)carbonil)fenil)sulfonyl)amino)-2,6-difluorobenzoico (M-25)



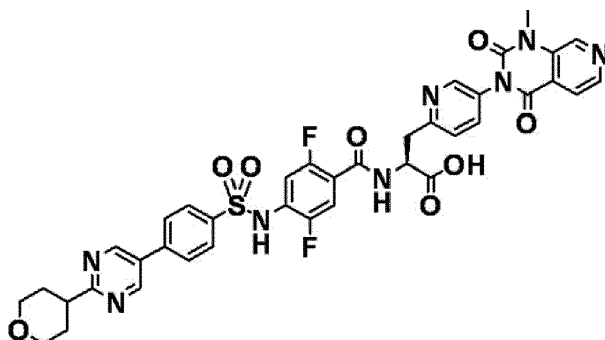
5 Se disolvió ácido 4-(((3,5-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)amino)sulfonyl)benzoico <véase (etapa 1)> (1.5 g, 4.0 mmol) en cloruro de tionilo (40 ml), y la mezcla resultante se agitó a 75°C durante 4 horas. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en cloruro de metileno (30 ml), ciclopropilamina (680 mg, 12.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 a 1:1). Una parte del compuesto obtenido (740 mg, 1.8 mmol) se disolvió en metanol (15 ml), se le añadió una disolución acuosa de hidróxido sódico 3 N (5.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico 6 N para ajustar el pH a 4.0, y el sólido precipitado se filtró y después se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (670 mg, 51% para dos etapas) en forma de un sólido blanco.

10 RMN ¹H (d-DMSO, 400 MHz): δ 7.79 - 7.72 (m, 4H), 6.62 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 0.63 - 0.59 (m, 2H), 0.45 - 0.43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 397 (M+H)⁺

15 Los siguientes compuestos (ejemplos 27, 30, 34) se sintetizaron usando métodos similares al ejemplo 27 (etapa 1), (etapa 2) llevados a cabo para los compuestos intermedios que corresponden a M-1 a M-25 y compuestos similares a los mismos.

Ejemplo 27: Síntesis de A-2 y B-2

20 (Etapa 1) Ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propiónico (A-2)

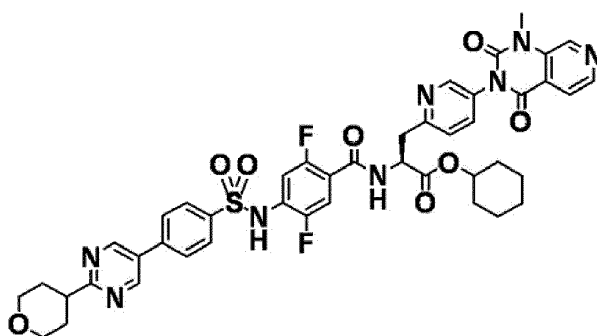


• 1TFA

25 Se suspendieron 3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de metilo (un éster de metilo de M-9) <sintetizado por un método similar al ejemplo 9> (67.0 mg, 0.190 mmol) y ácido 2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]benzoico (M-11) <véase el ejemplo 11 (etapa 4)> (75.0 mg, 0.160 mmol) en cloruro de metileno (2.0 ml), se le añadieron HATU (91.0 mg, 0.240 mmol) y diisopropiletilamina (0.167 ml, 0.960 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, después se le añadieron una disolución de ácido clorhídrico/dioxano 4 N (3.0 ml) y agua (1.0 ml), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por HPLC de fase inversa (un sistema de H₂O/CH₃CN que incluye TFA al 0.1%) para obtener una sal de TFA del compuesto del título (30.7 mg, 21%).

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 4.88 (td, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 3.95 (ddd, J = 11.3, 4.4, 2.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.48 (td, J = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 3.42 - 3.23 (m, 2H), 3.13 (tt, J = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 4H); MS (ESI) m/z 799.51 (M+H)⁺

(Etapa 2) (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de ciclohexilo (B-2)



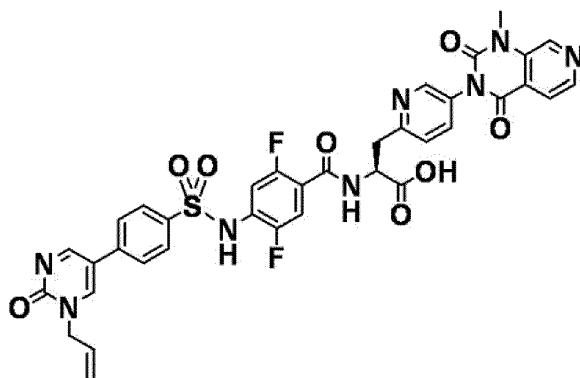
• 2TFA

5 Se suspendieron 3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-2-il]-L-alaninato de ciclohexilo (M-9) <véase el ejemplo 9 (etapa 4)> (107 mg, 0.250 mmol) y ácido 2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoico (M-11) <véase el ejemplo 11 (etapa 4)> (100 mg, 0.210 mmol) en cloruro de metileno (3.0 ml), se les añadieron HATU (120 mg, 0.320 mmol) y diisopropiletilamina (0.219 ml, 1.26 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por HPLC de fase inversa (un sistema de H₂O/CH₃CN que incluye TFA al 0.1%) para obtener
10 una sal de TFA del compuesto del título (48.7 mg, 21%).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.91 (td, J = 7.6, 5.9 Hz, 1H), 4.68 (tt, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 1.97 - 1.77 (m, 4H), 1.75 - 1.52 (m, 4H), 1.50 - 1.17 (m, 7H). ; MS (ESI) m/z881.56 (M+H)⁺

Ejemplo 30: Síntesis de A-5 y B-5

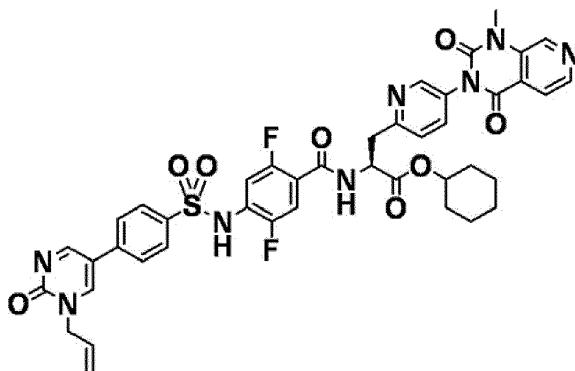
(Etapa 1) Ácido (2S)-2-[[4-[[4-(1-alil-2-oxo-pirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoico (A-5)



• 1TFA

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 - 10.88 (m, 1H), 9.05 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 2H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.51 - 8.47 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 5H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 6.07 - 5.95 (m, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 2H), 4.93 - 4.86 (m, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.42 - 3.26 (m, 2H). ; MS (ESI) m/z 771.58 (M+H)⁺

(Etapa 2) (2S)-2-[[4-[[4-(1-Alil-2-oxo-pirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de ciclohexilo (B-5)

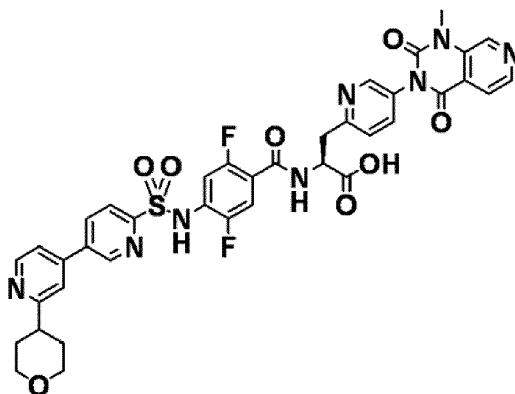


• 2TFA

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.04 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 5H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 6.07 - 5.94 (m, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 2H), 4.96 - 4.87 (m, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 1.76 - 1.52 (m, 4H), 1.46 - 1.17 (m, 6H); MS (ESI) m/z 853.63 (M+H)⁺

Ejemplo 34: Síntesis de A-9 y B-9

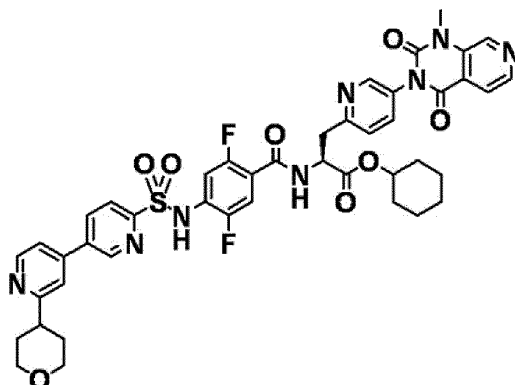
10 (Etapa 1) Ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[5-(2-tetrahidropiran-4-il-4-piridil)-2-piridil]sulfonylamino]benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoico (A-9)



• 2TFA

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 7.2, 3.9 Hz, 2H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07 - 7.87 (m, 3H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 4H); MS (ESI) m/z 799.70 (M+H)⁺

(Etapa 2) (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[5-(2-tetrahidropiran-4-il-4-piridil)-2-piridil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de ciclohexilo (B-9)



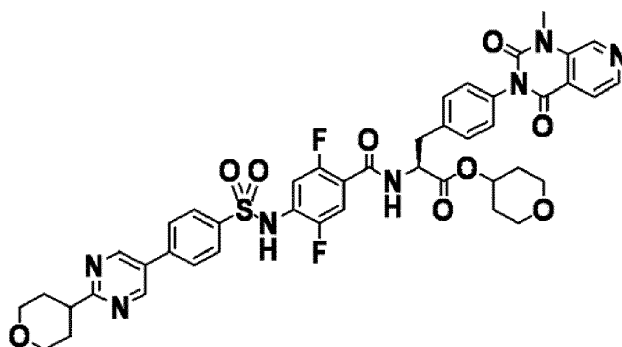
• 3TFA

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 9.24 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.47 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (ddd, J = 7.1, 5.2, 1.2 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 3H), 4.93 (td, J = 7.6, 5.9 Hz, 1H), 4.68 (td, J = 8.2, 3.9 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 11.4, 4.2, 2.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (td, J = 11.4, 2.8 Hz, 2H), 3.40 - 3.26 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 4H), 1.76 - 1.53 (m, 4H), 1.33 (dddt, J = 34.0, 24.1, 17.5, 9.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 881.71 (M+H)⁺

10 Los siguientes compuestos (ejemplos 48 a 52) se sintetizaron usando métodos similares al ejemplo 51 (etapa 1), (etapa 2) y ejemplo 52 (etapa 1) llevados a cabo para los compuestos intermedios que corresponden de M-1 a M-25 y compuestos similares a los mismos.

Ejemplo 48: Síntesis de C-1

15 (Etapa 1) (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoato de tetrahidropiran-4-ilo (C-1)

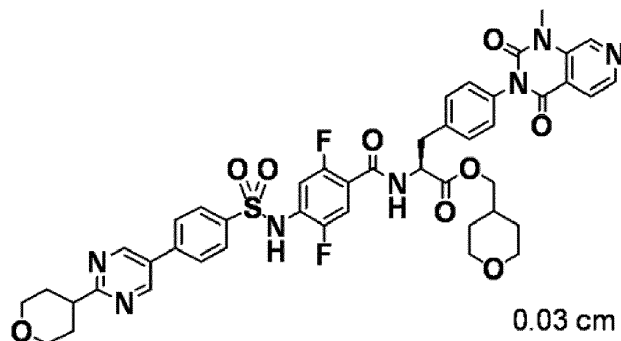


• 2TFA

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 4H), 3.22 - 3.07 (m, 3H), 1.95 - 1.71 (m, 6H), 1.57 - 1.39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 882.68 (M+H)⁺

Ejemplo 49: Síntesis de C-2

(Etapas 1) (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]benzoyl]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoato de tetrahidropiran-4-ilmetilo (C-2)

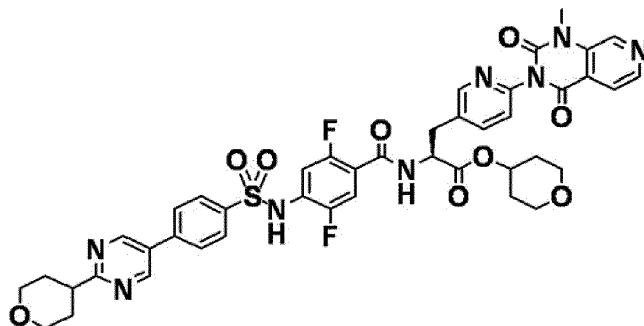


• 2TFA

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 - 10.91 (m, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.80 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 4H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 4.74 - 4.57 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 4H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.39 (m, 2H), 3.33 - 3.05 (m, 5H), 2.01 - 1.72 (m, 5H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.30 - 1.10 (m, 2H); MS (ESI) m/z 896.68 (M+H)⁺

Ejemplo 50: Síntesis de C-3

- 10 (Etapas 1) (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]benzoyl]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de tetrahidropiran-4-ilo (C-3)

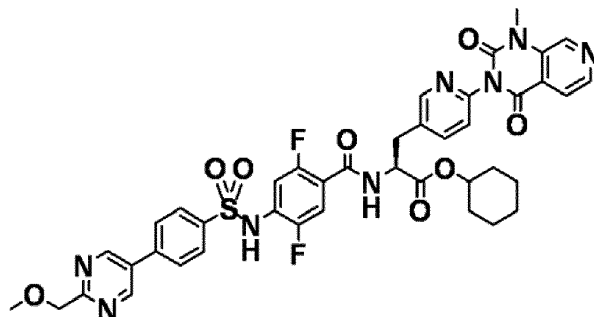


• 2TFA

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 10.8, 6.3, 3.9 Hz, 2H), 4.97 - 4.84 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 4H), 3.26 (dd, J = 14.1, 5.8 Hz, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 1.96 - 1.72 (m, 6H), 1.58 - 1.39 (m, 2H); MS (ESI) m/z 883.72 (M+H)⁺

Ejemplo 51: Síntesis de A-23 (Ejemplo de referencia)

- 20 (Etapas 1) (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonylamino]benzoyl]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo

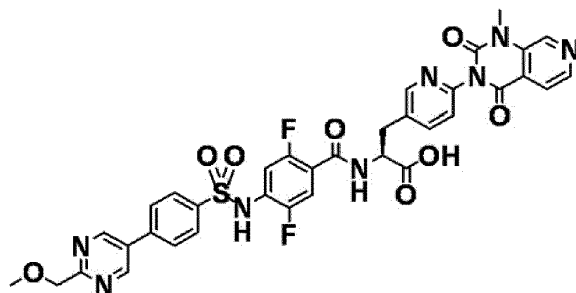


• 2TFA

Se suspendieron 3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de ciclohexilo (M-1) <véase el ejemplo 1> (127 mg, 0.280 mmol) y ácido 2,5-difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoico (M-11) <véase el ejemplo 11> (100 mg, 0.230 mmol) en cloruro de metileno (4.0 ml), se le añadieron HATU (131 mg, 0.350 mmol) y diisopropiletilamina (0.160 ml, 0.920 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por HPLC de fase inversa (un sistema de H₂O/CH₃CN que incluye TFA al 0.1%) para obtener una sal de TFA del compuesto del título (130 mg, 53%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 4H), 1.50 - 1.19 (m, 6H); MS(ESI) m/z 841.59 (M+H)⁺

(Etapa 2) Ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoico



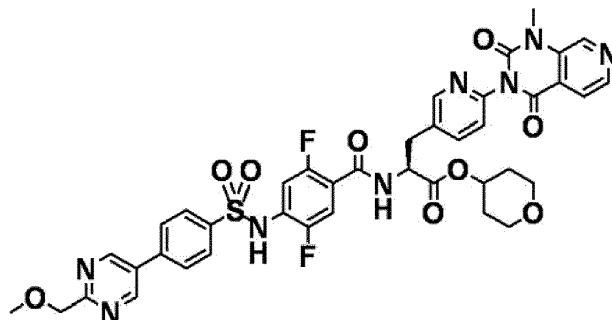
• 1TFA

Se añadió una disolución de ácido clorhídrico/dioxano 4 N (3.0 ml) y agua (2.0 ml) a (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de ciclohexilo <véase (etapa 1)> (70.0 mg, 65.0 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por HPLC de fase inversa (un sistema de H₂O/CH₃CN que incluye TFA al 0.1%) para obtener una sal de TFA del compuesto del título (42.3 mg, 66%) en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.96 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 10.2 Hz, 1H); MS(ESI) m/z 759.5(M+H)⁺

Ejemplo 52: Síntesis de C-4 (Ejemplo de referencia)

(Etapa 1) (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de tetrahidropiran-4-ilo (C-4)



• 2TFA

Se añadieron una disolución de ácido clorhídrico/dioxano 4 N (3.0 ml) y tetrahidro-4-piranol (1.0 ml) a (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato <véase (etapa 2)> (100 mg, 101 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 12 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó por HPLC de fase inversa (un sistema de H₂O/CH₃CN que incluye TFA al 0.1%) para obtener una sal de TFA del compuesto del título (39.6 mg, 37%) en forma de un sólido blanco.

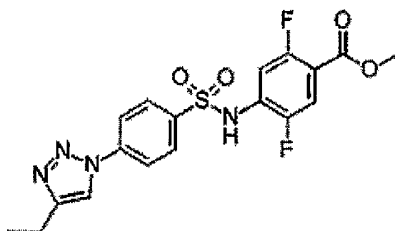
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.91 - 8.86 (m, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H),

8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 14.1, 5.8 Hz, 1H), 3.14 (dd, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.59 - 1.40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 843.59 (M+H)⁺

- 5 Además, por los siguientes métodos, se sintetizaron los compuestos intermedios M-26 a M-30, compuestos A-25, A-26, A-28 y A-29 y compuestos C-32 a C-39, C-44 y C-45.

Ejemplo 80: Síntesis de ácido 4-[[4-(4-etiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluorobenzoico (M-26)

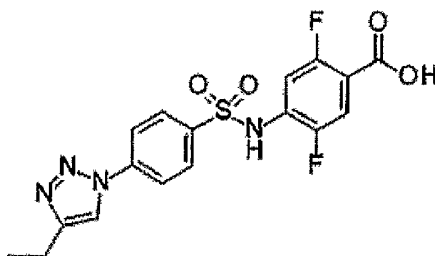
(Etapa 1) 4-[[4-(4-Etiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluoro-benzoato de metilo



- 10 Se añadieron secuencialmente L-prolina (1.6 g, 20% en moles, 14 mmol), CuSO₄·5H₂O (1.7 g, 10% en moles, 6.8 mmol), ascorbato de sodio (2.7 g, 20% en moles, 14 mmol), azida de sodio (6.50 g, 100 mmol), carbonato de potasio (11.4 g, 82.6 mmol), 2-pentinoato de metilo (6.76 g, 69 mmol), 2,5-difluoro-4-[(4-yodofenil)sulfonilamino]benzoato de metilo obtenido en el ejemplo 13 (etapa 2) (31.2 g, 69 mmol), DMSO (225 ml), y agua (25 ml) en un vial de 1 litro. La mezcla resultante se agitó suavemente a 65°C durante la noche y se añadió una mezcla de amonio en agua concentrado (500 ml), agua (1.0 l) y acetato de etilo (400 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (600 ml × 10), la fase orgánica se lavó con una disolución salina saturada (3.0 l), se secó sobre sulfato de sodio y se filtró y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto del título (14.2 g, 49%).

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.37 (s, 1H), 8.13-8.06 (m, 2H), 8.10-7.96 (m, 2H), 7.45- 7.04 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 3H).

- 20 (Etapa 2) Ácido 4-[[4-(4-etiltriazol-1-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluorobenzoico (M-26)

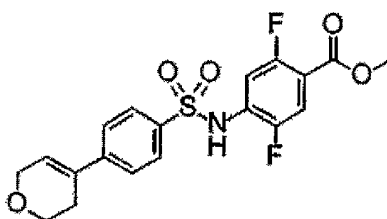


- 25 El compuesto obtenido en la etapa 1 (14.1 g, 33.4 mmol) se disolvió en metanol (60 ml), se añadió una disolución acuosa de hidróxido de litio 2 N (30 ml), después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se verificó la finalización de la reacción y se añadió ácido clorhídrico 4 N para ajustar el pH de 4 a 5. El sólido blanco precipitado se filtró y el sólido obtenido se secó para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13.41 (s ancho, 1H), 11.10 (s ancho, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 2.73 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 409 (M+H)⁺.

- 30 Ejemplo 81: Síntesis de ácido 2,5-difluoro-4-[(4-tetrahidropiran-4-ilfenil)sulfonilamino]benzoico (M-27)

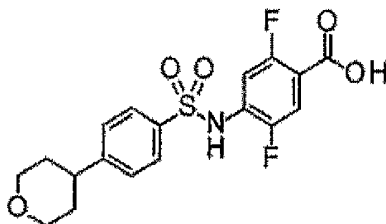
(Etapa 1) 4-[[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluorobenzoato de metilo



- 5 El 2,5-difluoro-4-[(4-yodofenil)sulfonilamino]benzoato de metilo obtenido en la etapa 2 del ejemplo 13 (0.2 g, 0.44 mmol) se disolvió en N,N'-dimetilformamida (5 ml) y se le añadieron agua (1 ml), éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico (0.11 g, 0.53 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (18 mg, 0.022 mmol), y acetato de potasio (0.15 g, 1.1 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 100°C durante 4 horas. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo).

MS (ESI) m/z 410 (M+H)⁺.

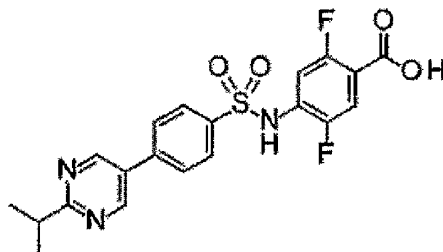
(Etapa 2) Ácido 2,5-difluoro-4-[(4-tetrahidropiran-4-ilfenil)sulfonilamino]benzoico (M-27)



- 10 El compuesto obtenido en la etapa 1 se disolvió en metanol (20 ml), se le añadió una cantidad catalítica de un catalizador de paladio/carbono al 10%, y la mezcla resultante se agitó en presencia de hidrógeno gaseoso a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. Se añadieron una disolución de hidróxido de sodio 2 N (4 ml) y metanol al residuo obtenido, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El líquido de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N, se purificó por HPLC de fase inversa (un sistema de H₂O/CH₃CN que incluye TFA al 0.1%), y se liofilizó para obtener el compuesto del título.

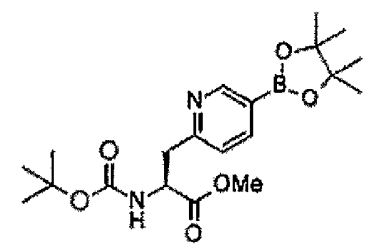
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 11.8, 6.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 1.77 - 1.54 (m, 4H); MS (ESI) m/z 398 (M+H)⁺.

- 20 Ejemplo 82: Síntesis de ácido 2,5-difluoro-4-[[4-(2-isopropilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoico (M-28)



Se usó ácido 2-isopropilpirimidin-5-ilborónico en lugar de éster de pinacol del ácido 3,6-dihidro-2H-piran-4-borónico obtenido en la etapa 1 del ejemplo 81, y el compuesto del título se sintetizó por un método similar. MS (ESI) m/z 434 (M+H)⁺.

- 25 Ejemplo 83: Síntesis de (2S)-2-amino-3-[5-(1,3,4-trimetil-2,6-dioxopirimidin-5-5-il)-2-piridil]propanoato de metilo (M-29)
(Etapa 1) (2S)-2-(terc-Butoxicarbonilamino)-3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-2-piridil]-propanoato de metilo

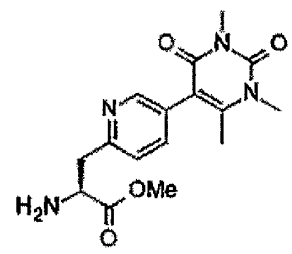


- 30 Se disolvió (2S)-3-(5-bromo-2-piridil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo (556 mg, 1.55 mmol) en N,N'-dimetilformamida (10 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diborano (588 mg, 2.32 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (57 mg, 0.078 mmol) y acetato de potasio (456 mg, 4.64 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante la noche. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo al residuo obtenido, y la mezcla se lavó secuencialmente con agua y una disolución salina saturada. El disolvente se separó por destilación

a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

MS (ESI) m/z 407 (M+H)⁺.

(Etapa 2) (2S)-2-Amino-3-[5-(1,3,4-trimetil-2,6-dioxopirimidin-5-5-il)-2-piridil]propanoato (M-29)



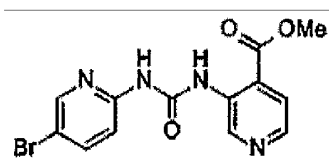
5

Se usó el compuesto obtenido en la etapa 1 en lugar del N-(terc-butoxicarbonil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-L-fenilalaninato obtenido en la etapa 5 del ejemplo 2, y el compuesto del título se sintetizó por un método similar.

MS (ESI) m/z 333 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 84: Síntesis de 3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de metilo (M-30)

(Etapa 1) 3-(((5-bromopiridin-2-il)amino)carbonil)amino)isonicotinato de metilo



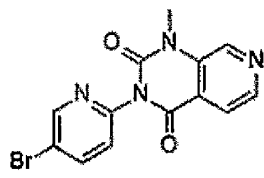
15

Se disolvieron 3-aminoisonicotinato de metilo (4.80 g, 32.0 mmol) y diisopropiletilamina (8.20 g, 64.0 mmol) en cloruro de metileno (100 ml), se le añadió una disolución de trifosgeno (3.10 g, 10.4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml), y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas. Se añadió 5-bromopiridin-2-amina (4.60 g, 26.6 mmol) a esta disolución, y la mezcla resultante se agitó más a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, después se le añadió acetato de etilo, la mezcla resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, agua, y una disolución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (6.2 g, 67%).

20

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.0 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

(Etapa 2) 3-(5-Bromopiridin-2-il)-1-metilpirido[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona



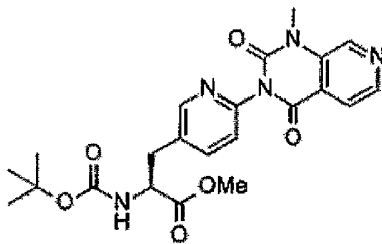
25

Se disolvió 3-(((5-bromopiridin-2-il)amino)carbonil)amino)isonicotinato de metilo (6.20 g, 17.7 mmol) en N,N'-dimetilformamida (60 ml), se le añadió una disolución acuosa (4.0 ml) de carbonato de potasio (600 mg, 4.34 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron éster metílico del ácido p-toluenosulfónico (4.40 g, 23.6 mmol) y carbonato de potasio (3.00 g, 21.7 mmol) a la disolución de reacción, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La disolución de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (5.2 g, 88%).

30

35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H).

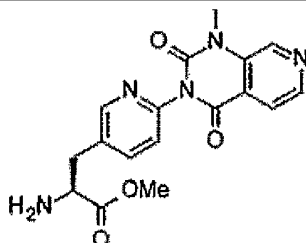
(Etapa 3) N-(terc-Butoxicarbonil)-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de metilo



5 Se calentó cinc (2.40 g, 36.7 mmol) a 200°C durante 30 minutos y se enfrió a temperatura ambiente, esta operación se repitió 3 veces, después se añadió una disolución de dibromoetano (0.340 g, 1.82 mmol) en N,N'-dimetilformamida (5.0 ml). Se repitió dos veces una operación de calentar la mezcla de reacción a 90°C y enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, después se añadió clorotrimetilsilano (40.0 mg, 0.364 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una disolución de N-(terc-butoxicarbonil)-3-yodin-L-alaninato de metilo (2.00 g, 6.08 mmol) en N,N'-dimetilformamida (5.0 ml), la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 2.5 horas, después se añadieron además 3-(5-bromopiridin-2-il)-1-metilpirido[3,4-d]pirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2.60 g, 7.80 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (230 mg, 0.328 mmol) a la disolución de reacción, y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2 horas. La disolución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos se combinaron, se lavaron con una disolución salina saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y después se separó el disolvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1 a 1:2) para obtener el compuesto del título (300 mg, 11%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8.83 (s, 1H), 8.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

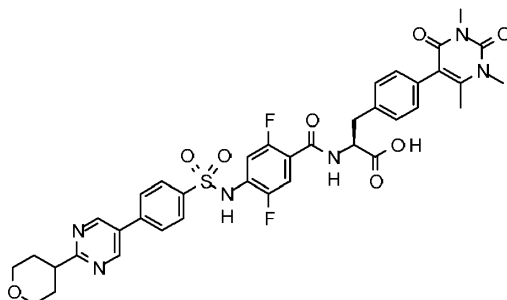
(Etapa 4) 3-[6-(1-Metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de metilo (M-30)



20 Se añadió ácido clorhídrico/acetato de etilo 4 N (5.0 ml) al N-(terc-butoxicarbonil)-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de metilo (300 mg, 0.659 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido blanco obtenido se filtró y se secó a presión reducida para obtener un hidrocloreto del compuesto del título (M-30) (253 mg, 98%).

25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 9.29 (s, 1H), 8.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H); MS (ESI) m/z 356 (M+H)⁺.

Ejemplo 86: Ácido (2S)-2-[[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-il)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoi]amino]-3-[4-(1,3,4-trimetil-2,6-dioxopirimidin-5-il)fenil]propanoico (A-25)

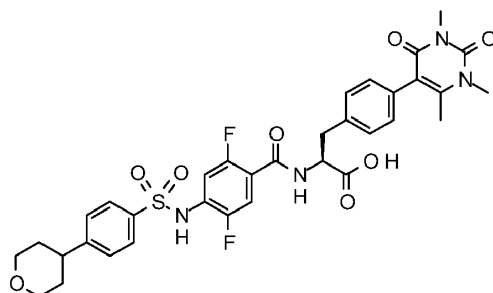


30 El compuesto del título se obtuvo por un método similar a la etapa 1 del ejemplo 27 usando (2S)-2-amino-3-[4-(1,3,4-

trimetil-2,6-dioxo-pirimidin-5-il)fenil]propanoato de metilo (M-2) y ácido 2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoico (M-11).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.54 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 7.81 (m, 2H), 7.40 - 7.16 (m, 4H), 7.16 - 6.65 (m, 2H), 4.85 - 4.47 (m, 1H), 4.22 - 3.89 (m, 2H), 3.89 - 3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.29 - 3.08 (m, 5H), 3.00 (dd, J = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 - 1.64 (m, 4H) ; MS (ESI) m/z 775 (M+H)⁺.

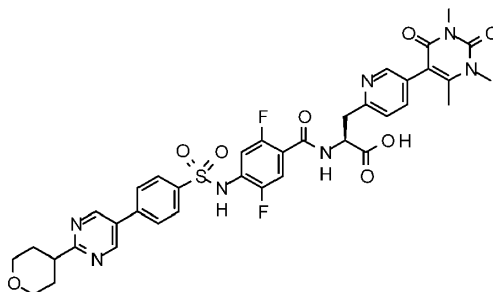
Ejemplo 87: Ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilfenil)sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1,3,4-trimetil-2,6-dioxopirimidin-5-il)fenil]propanoico (A-26)



10 El compuesto del título se obtuvo por un método similar a la etapa 1 del ejemplo 27 usando (2S)-2-amino-3-[4-(1,3,4-trimetil-2,6-dioxo-pirimidin-5-il)fenil]propanoato de metilo (M-2) y ácido 2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilfenil)sulfonilamino]benzoico (M-27).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.72 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 4H), 7.17 - 6.88 (m, 2H), 4.67 - 4.42 (m, 1H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.68 - 3.25 (m, 5H), 3.14 (s, 3H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.75 - 1.46 (m, 4H) ; MS (ESI) m/z 697 (M+H)⁺.

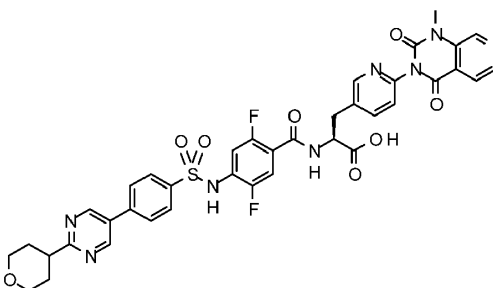
15 Ejemplo 89: Ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[5-(1,3,4-trimetil-2,6-dioxopirimidin-5-il)-2-piridil]propanoico (A-28)



20 El compuesto del título se obtuvo por un método similar a la etapa 1 del ejemplo 27 usando (2S)-2-amino-3-[5-(1,3,4-trimetil-2,6-dioxopirimidin-5-il)-2-piridil]propanoato de metilo (M-29) y ácido 2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoico (M-11).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.72 (dd, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 5.04 - 4.70 (m, 1H), 4.13 - 3.89 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 - 1.60 (m, 4H); MS (ESI) m/z 776 (M+H)⁺.

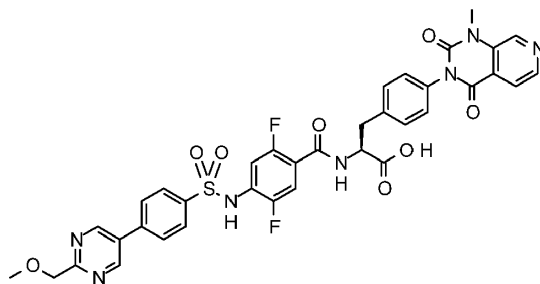
25 Ejemplo de referencia 1: Ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoico (A-29)



El compuesto del título se obtuvo por un método similar a la etapa 1 del ejemplo 27 usando 3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)piridin-3-il]-L-alaninato de metilo (M-30) y ácido 2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoico (M-11).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.95 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 1.95 - 1.74 (m, 4H); MS(ESI) m/z 799.51(M+H)⁺.

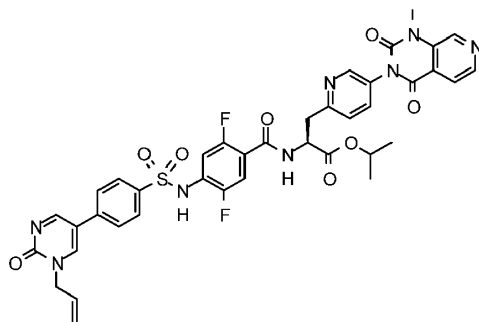
Ejemplo de referencia 2: Ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoico (A-30)



10 El compuesto del título se obtuvo por un método similar a la etapa 1 del ejemplo 27 usando 4-(1-metil-2,4-dioxo-1,4-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-3(2H)-il)-L-fenilalaninato de metilo (M-8) y ácido 2,5-difluoro-4-[[4-[2-(isopropoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonilamino]benzoico (M-19).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.63 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H); MS(ESI) m/z 758.54(M+H)⁺.

Ejemplo 90: (2S)-2-[[4-[[4-(1-Alil-2-oxopirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]-2,5-difluorobenzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de isopropilo (C-32)

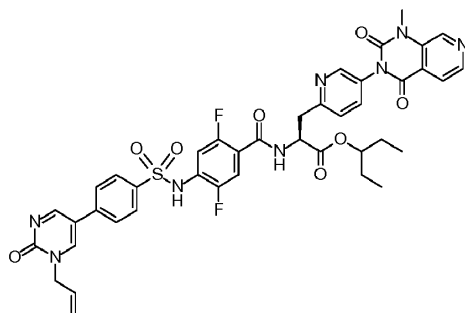


20 Se añadieron alcohol isopropanol (4 ml) y ácido clorhídrico/dioxano 4 N (2 ml) a A-5 (80 mg, 0.10 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. El líquido de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa (un sistema de H₂O/CH₃CN que incluye TFA al 0.1%) para obtener una sal de TFA del compuesto del título (53 mg, 57%).

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.04 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 7.6, 3.3 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 5H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 6.07 - 5.95 (m, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 2H), 4.94 - 4.79 (m, 2H), 4.54 (dt, J = 5.9, 1.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 813 (M+H)⁺.

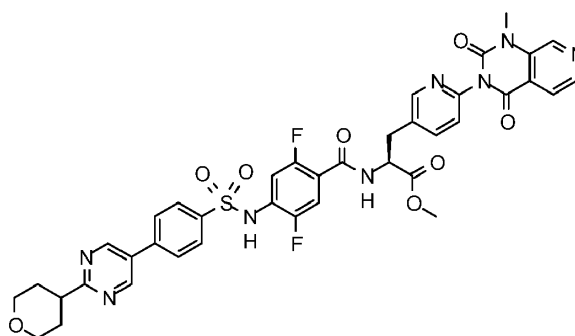
30 Se llevó a cabo un método similar al Ejemplo 90 usando A-5, A-20, A-29 o A-30 como ácido carboxílico y metanol, etanol, alcohol isopropílico, 3-pentanol, 2-metoxietanol o N-(2-hidroxi)morfolina como alcohol para sintetizar de C-33 a C-42.

Ejemplo 91: (2S)-2-[[4-[[4-(1-Alil-2-oxopirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]-2,5-difluoro-benzoil]amino]-3-[5-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-piridil]propanoato de 1-etilpropilo (C-33)



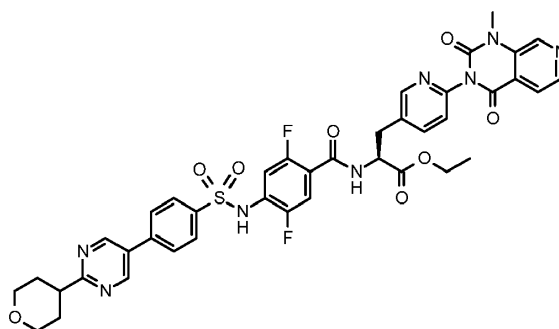
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s, 1H), 9.04 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 7.6, 3.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 5H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.3, 6.2 Hz, 1H), 6.08 - 5.93 (m, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 2H), 5.02 - 4.91 (m, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.41 - 3.24 (m, 2H), 1.63 - 1.32 (m, 4H), 0.86 - 0.68 (m, 6H); MS (ESI) m/z 841 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 92: (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de metilo (C-34)



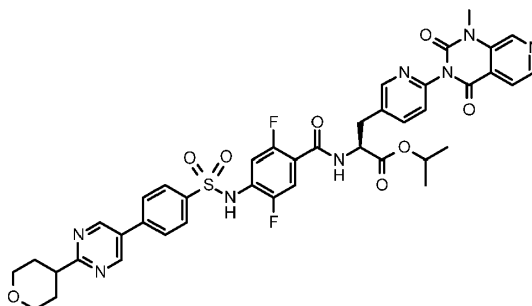
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 4.87 - 4.67 (m, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.22 - 3.03 (m, 2H), 2.02 - 1.72 (m, 4H); MS(ESI) m/z 813.47 (M+H)⁺.

Ejemplo 93: (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de metilo (C-35)



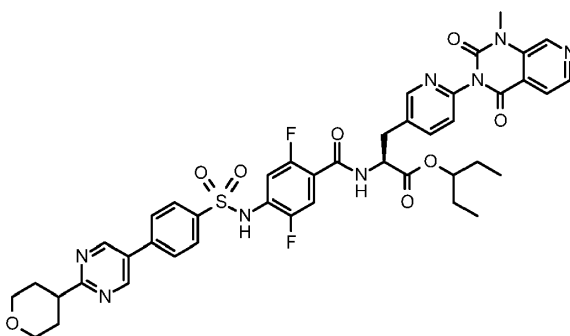
20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 4.78 - 4.63 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.25 (dd, J = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 1.98 - 1.70 (m, 4H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 827 (M+H)⁺.

Ejemplo 94: (2S)-2-[[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de isopropilo (C-36)



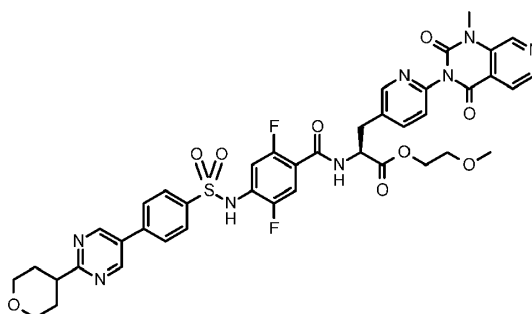
5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.87 - 8.79 (m, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 11.1, 6.3, 4.5 Hz, 2H), 4.91 (sep, J = 6.2 Hz, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.52 - 3.39 (m, 2H), 3.28 - 3.03 (m, 3H), 1.98 - 1.71 (m, 4H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 841 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 95: (2S)-2-[[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de 1-etilpropilo (C-37)



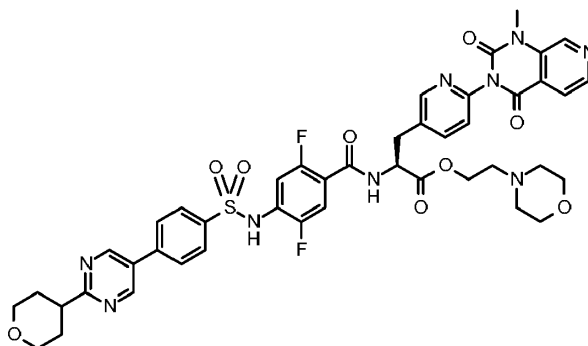
15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.99 - 7.91 (m, 3H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 4.82 - 4.62 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 1.98 - 1.74 (m, 4H), 1.63 - 1.40 (m, 4H), 0.90 - 0.73 (m, 6H); MS (ESI) m/z 869 (M+H)⁺.

Ejemplo 96: (2S)-2-[[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de 2-metoxietilo (C-38)



20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 4H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 1.94 - 1.74 (m, 4H); MS (ESI) m/z 857 (M+H)⁺.

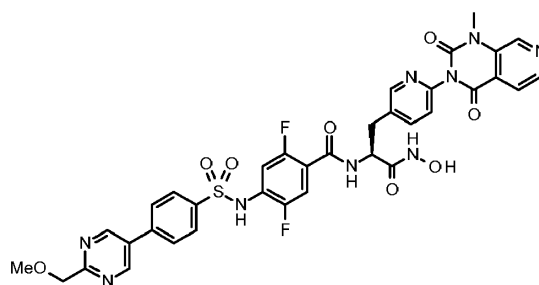
Ejemplo 97: (2S)-2-[[2,5-Difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]benzoyl]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoato de 2-morfolinoetilo (C-39)



5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.03 - 8.93 (m, 2H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 - 7.85 (m, 6H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 2H), 4.91 - 4.78 (m, 1H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 4.00 - 3.64 (m, 8H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.35 (m, 4H), 3.24 - 3.02 (m, 5H), 1.96 - 1.72 (m, 4H); MS (ESI) m/z 912 (M+H)⁺.

Ejemplo 101: (ejemplo de referencia)

2,5-Difluoro-N-[(1S)-2-(hidroxiamino)-1-[[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]metil]-2-oxo-etil]-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonylamino]benzamida (C-43)

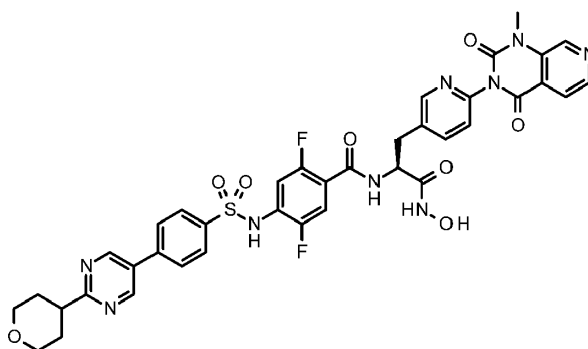


10 Se disolvieron ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-[2-(metoximetil)pirimidin-5-il]fenil]sulfonylamino]benzoyl]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoico (A-23) (50.2 mg, 0.0662 mmol), 1-hidrox-7-azabenzotriazol (10.8 mg, 0.0794 mmol), e hidrocloreto de hidroxiamina (13.8 mg, 0.199 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se le añadieron diisopropiletilamina (45.0 μl, 0.265 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (30.2 mg, 0.0794 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El líquido de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se purificó por HPLC de fase inversa (un sistema de H₂O/CH₃CN que incluye TFA al 0.1%) para obtener una sal de TFA del compuesto del título (26.5 mg, 45%).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.94 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 - 8.41 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 13.0, 10.6, 6.3 Hz, 2H), 4.67 - 4.58 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 774 (M+H).

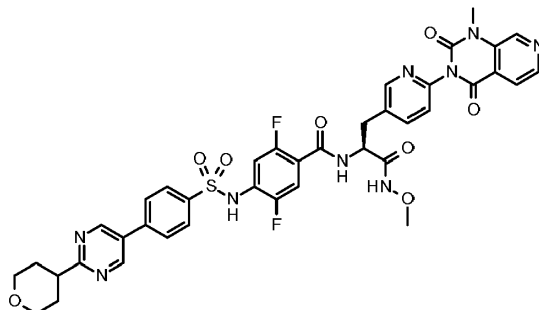
20 Se llevó a cabo un método similar al ejemplo 101 usando A-29 como ácido carboxílico e hidrocloreto de hidroxiamina o hidrocloreto de metoxiamina como amina para sintetizar C-44 y C-45.

25 Ejemplo 102: 2,5-Difluoro-N-[(1S)-2-(hidroxiamino)-1-[[6-(1-metil-2,4-dioxopirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]metil]-2-oxoetil]-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonylamino]benzamida (C-44)



MS(ESI) m/z 814.63 (M+H)⁺.

Ejemplo 103: 2,5-Difluoro-N-[(1S)-2-(metoxiamino)-1-[[6-(1-metil-2,4-dioxopirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]metil]-2-oxoetil]-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzamida (C-45)



- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.43 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.16 (m, 2H), 4.67 - 4.47 (m, 1H), 4.05 - 3.87 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.23 - 2.98 (m, 3H), 2.03 - 1.69 (m, 4H); MS(ESI) m/z 828.71 (M+H)⁺.

(1) Ensayo de evaluación para la actividad inhibidora de la unión de VCAM-1/integrina α4β1

- 10 Se examinó la capacidad de las sustancias de ensayo para inhibir la unión de la cepa de células Jurkat, una línea de células T humana que se sabe que expresa la integrina α4β1, a VCAM-1.

Una placa de microvaloración de 96 pocillos se recubrió durante la noche a 4°C con una disolución de VCAM-1/Fc humano recombinante (R&D systems) diluida con un tampón A (tampón de carbonato, pH 9.6). Después de lavar una vez con PBS, se añadieron 150 μl/pocillo de Block Ace (fabricado por Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), y se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de separación, se lavó una vez con PBS.

- 15 Se añadieron 100 μl de cada una de las sustancias de ensayo y células Jurkat diluidas con una disolución de tampón de unión (DMEM que contenía HEPES 40 mM, BSA al 0.2% y MnCl₂ 4 mM) a varias concentraciones, a la placa recubierta con VCAM-1/Fc, y se incubó a 30°C durante 15 minutos a 60 minutos. Después de que las células se unieran a los pocillos, las células no unidas se separaron por lavado con PBS. Se añadieron 50 μl/pocillo de una disolución de tampón C (PBS que contenía Triton X-100 al 1.5%) a la placa para disolver las células Jurkat unidas. Se añadieron 30 μl de tampón de sustrato (Promega, ensayo de citotoxicidad no radiactivo CytoTox 96) a 30 μl de un lisado celular para permitir una reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente en un sitio oscuro. Se le añadieron 30 μl de disolución de parada (Promega, ensayo de citotoxicidad no radiactivo CytoTox 96) para determinar la absorbancia a 490 nm usando un lector de placa. La absorbancia se obtuvo en la presente memoria detectando la actividad de la lactato deshidrogenasa (LDH) eluida en un líquido sobrenadante de cada pocillo, es decir, la absorbancia es proporcional al número de células Jurkat que quedan en la placa por unión a VCAM-1. El ensayo se repitió, y se determinó la tasa de unión celular a diferentes concentraciones considerándose la absorbancia del pocillo que no contenía sustancia de ensayo como 100%, para calcular la concentración IC₅₀ a la que se inhibía 50% de la unión. Como compuestos de ensayo, se usaron compuestos ácidos carboxílicos (compuestos A-2, A-5, A-9, A-23, A-25, A-26 y A-28) entre los compuestos sintetizados en los ejemplos referidos. Se aplica los mismo a la siguiente descripción.

(2) Ensayo de evaluación para la actividad inhibidora de la unión de MAdCAM-1/integrina α4β7

Se examinó la capacidad de las sustancias de ensayo para inhibir la unión de la cepa de células RPMI-8866, una línea de células B humana que se sabe que expresa la integrina α4β7, a MAdCAM-1.

- 35 Una placa de microvaloración de 96 pocillos se recubrió durante la noche a 4°C con una disolución de MAdCAM-1/Fc de ratón recombinante (R&D systems) diluida con el tampón A (tampón de carbonato, pH 9.6). Después de lavar una vez con PBS, se añadieron 150 μl/pocillo de Block Ace (fabricado por Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), y se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de separación, se lavó una vez con PBS.

- 40 Se añadieron 100 μl de cada una de las sustancias de ensayo y células RPMI-8866 diluidas con una disolución de tampón de unión (DMEM que contenía HEPES 40 mM, BSA al 0.2% y MnCl₂ 4 mM) a varias concentraciones, a la placa recubierta con MAdCAM-1/Fc, y se incubó a 30°C durante 15 minutos a 60 minutos. Después de que las células se unieran a los pocillos, las células no unidas se separaron por lavado con PBS. Se añadieron 50 μl/pocillo de la disolución de tampón C (PBS que contenía Triton X-100 al 1.5%) a la placa para disolver las células RPMI-8866 unidas. Se añadieron 30 μl de tampón de sustrato (Promega, ensayo de citotoxicidad no radiactivo CytoTox 96) a 30 μl de un lisado celular para permitir una reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente en un sitio oscuro. Se le añadieron 30 μl de disolución de parada (Promega, ensayo de citotoxicidad no radiactivo CytoTox 96) para determinar la absorbancia a 490 nm usando un lector de placa. La absorbancia se obtuvo en la presente memoria detectando la

actividad de la lactato deshidrogenasa (LDH) eluida en un líquido sobrenadante de cada pocillo, es decir, la absorbancia es proporcional al número de células RPMI-8866 que quedan en la placa por unión a MAdCAM-1. El ensayo se repitió, y se determinó la tasa de unión celular a diferentes concentraciones considerándose la absorbancia del pocillo que no contenía sustancia de ensayo como 100%, para calcular la concentración IC₅₀ a la que se inhibía 50% de la unión.

La selectividad se determinó dividiendo el valor de IC₅₀ en el ensayo de evaluación para la actividad inhibidora de unión de VCAM-1/integrina α 4 β 1 entre el valor de IC₅₀ en el ensayo de evaluación para la actividad inhibidora de la unión de MAdCAM-1/integrina α 4 β 7.

(3) Ensayo de evaluación (1) para la actividad inhibidora de la unión de MAdCAM-1/ α 4 β 7 en presencia de suero

Se examinó la capacidad de las sustancias de ensayo para inhibir la unión de la línea celular RPMI-8866, una línea de células B humana que se sabe que expresa la integrina α 4 β 7, a MAdCAM-1.

Una placa de microvaloración de 96 pocillos se recubrió durante la noche a 4°C con una disolución de MAdCAM-1/Fc de ratón recombinante (R&D systems) diluida con el tampón A (tampón de carbonato, pH 9.6). Después de lavar una vez con PBS, se añadieron 150 μ l/pocillo de Block Ace (fabricado por Snow Brand Milk Products Co., Ltd.), y se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de separación, se lavó una vez con PBS.

Se añadieron 100 μ l de cada una de las sustancias de ensayo y células RPMI-8866 diluidas con una disolución de tampón de unión (DMEM que contenía HEPES 40 mM, BSA al 0.2% y MnCl₂ 4 mM) a varias concentraciones, a la placa recubierta con MAdCAM-1/Fc, de modo que el suero humano estaba en una concentración final de 50%, y se incubó a 30°C durante 15 minutos a 60 minutos. Después de que las células se unieran a los pocillos, las células no unidas se separaron por lavado con PBS. Se añadieron 50 μ l/pocillo de la disolución de tampón C (PBS que contenía Triton X-100 al 1.5%) a la placa para disolver las células RPMI-8866 unidas. Se añadieron 30 μ l de tampón de sustrato (Promega, ensayo de citotoxicidad no radiactivo CytoTox 96) a 30 μ l de un lisado celular para permitir una reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente en un sitio oscuro. Se le añadieron 30 μ l de disolución de parada (Promega, ensayo de citotoxicidad no radiactivo CytoTox 96) para determinar la absorbancia a 490 nm usando un lector de placa. La absorbancia se obtuvo en la presente memoria detectando la actividad de la lactato deshidrogenasa (LDH) eluida en un líquido sobrenadante de cada pocillo, es decir, la absorbancia es proporcional al número de células RPMI-8866 que quedan en la placa por unión a MAdCAM-1. El ensayo se repitió, y se determinó la tasa de unión celular a diferentes concentraciones considerándose la absorbancia del pocillo que no contenía sustancia de ensayo como 100%, para calcular la concentración IC₅₀ a la que se inhibía 50% de la unión.

La tabla 1 y tabla 2 muestran los resultados. Se confirmó que todos los compuestos descritos en la presente memoria tenían una selectividad, que se determinó dividiendo el valor de IC₅₀ en el ensayo de evaluación para la actividad inhibidora de la unión de VCAM-1/integrina α 4 β 1 entre el valor de IC₅₀ en el ensayo de evaluación para la actividad inhibidora de la unión de MAdCAM-1/integrina α 4 β 7, de 100 veces o más y por lo tanto tenían propiedades preferidas. El ensayo de evaluación para la actividad inhibidora de unión de VCAM-1/integrina α 4 β 1 y el ensayo de evaluación para la actividad inhibidora de la unión de MAdCAM-1/integrina α 4 β 7, se llevaron a cabo de acuerdo con los métodos mencionados antes descritos en los ensayos (1) y (2).

Tabla 1

Ejemplo N°	Suero α 4 β 7 Clasificación de actividad cuando se añadía α 4 β 7 a suero 1-10 nM: A, 10-50 nM: B, 50-200 nM: C, >200 nM: D
Ejemplo 27	C
Ejemplo 30	B
Ejemplo 34	B
Ejemplo 51 (ref)	B

Tabla 2

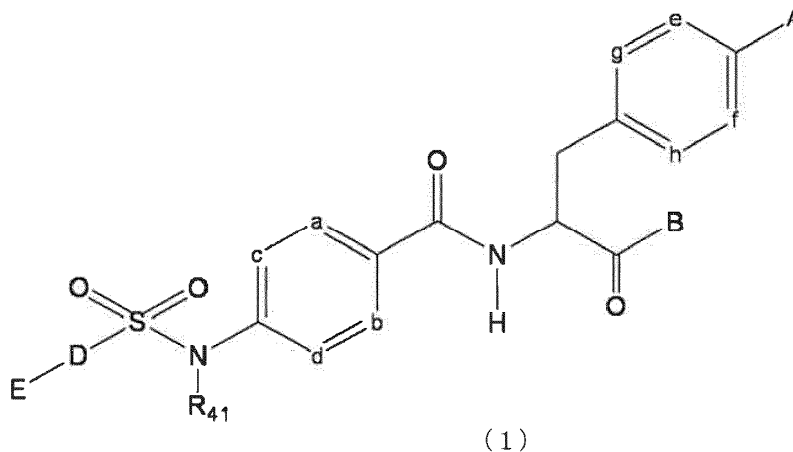
Ejemplo N°	Suero $\alpha 4\beta 7$ Clasificación de actividad cuando se añadía $\alpha 4\beta 7$ a suero 1-10 nM: A, 10-50 nM: B, 50-200 nM: C, >200 nM: D
Ejemplo 86	B
Ejemplo 87	D
Ejemplo 89	D

5 Como es evidente a partir de los resultados de la selectividad determinada dividiendo el valor de IC_{50} en el ensayo de evaluación para la actividad inhibidora de la unión de VCAM-1/integrina $\alpha 4\beta 1$ entre el valor de IC_{50} para el ensayo de evaluación para la actividad inhibidora de la unión de MAdCAM-1/integrina $\alpha 4\beta 7$, los compuestos de la presente invención, en comparación con el compuesto de la bibliografía de patentes 1, tiene alta selectividad con un efecto bajo en $\alpha 4\beta 1$ y un efecto alto en $\alpha 4\beta 7$, y se puede ver a partir de los resultados de la tabla 1 que, en particular, la actividad inhibidora de la unión de MAdCAM-1/integrina $\alpha 4\beta 7$ en presencia de suero es alta. La selectividad alta con un efecto bajo en $\alpha 4\beta 1$ y un efecto alto en $\alpha 4\beta 7$ puede reducir la acción en $\alpha 4\beta 1$ que suprime la infiltración de linfocitos de la circulación por todo el cuerpo, y puede suprimir significativamente la acción en $\alpha 4\beta 7$ que actúa específicamente en el tracto intestinal, y por lo tanto tiene una ventaja de ser capaz de tratar la enfermedad de adaptación de forma eficaz.

10

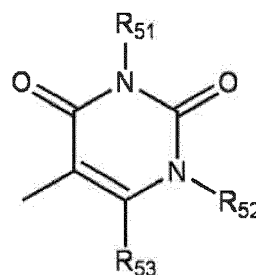
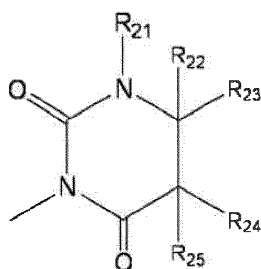
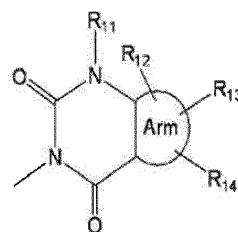
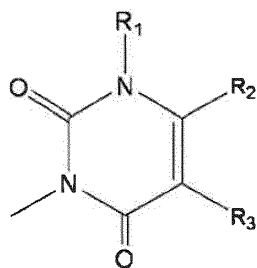
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de sulfonamida representado por la siguiente fórmula general (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



5 en donde

A representa un grupo representado por la siguiente fórmula general (2-1), (2-2), (2-3) o (2-4):



en donde

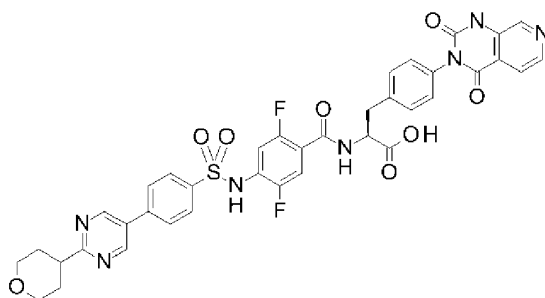
10 Arm es un grupo alquilo cíclico o un anillo aromático que contiene 0, 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno,

15 R₁, R₁₁, R₂₁, R₅₁ y R₅₂ representa cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo (alquilamino inferior)-(alquilo inferior), un grupo carboxilo, un grupo (alquiloxi inferior)-carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo y un grupo amonio,

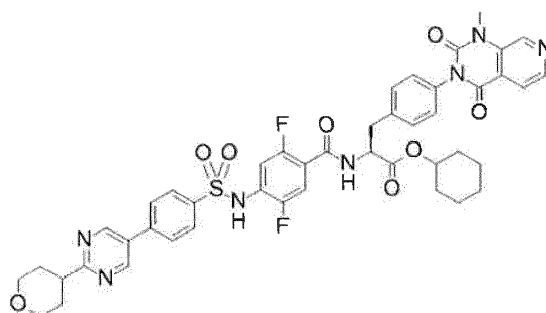
20 R₁₂, R₁₃ y R₁₄ representa cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo

- 5 hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo (alcoxi inferior)-(alquileno inferior), un grupo (alquiltio inferior)-(alquileno inferior), un grupo (alquilamino inferior)-(alquileno inferior), un grupo (alquilamino inferior)-(alquilo inferior), un grupo carboxilo, un grupo (alquiloxi inferior)-carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo y un grupo amonio, y
- 10 R₂, R₃, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ y R₅₃ representa cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino inferior, un grupo (alquilamino inferior)-(alquilo inferior), un grupo carboxilo, un grupo (alquiloxi inferior)-carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo y un grupo amonio,
- 15 B representa uno cualquiera de un grupo alcoxi que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo hidroxilo, o un grupo hidroxiamino, estando estos grupos opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilamino inferior, un átomo de halógeno y un grupo heterocíclico,
- R₄₁ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior,
- 20 a, b, c, y d representan independientemente C-R₃₁, C-R₃₂, C-R₃₃ o C-R₃₄, respectivamente, en donde uno o dos de a, b, c y d pueden representar un átomo de nitrógeno,
- R₃₁, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ representa cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo nitro, en donde uno cualquiera de R₃₁, R₃₂, R₃₃, y R₃₄ es un átomo de halógeno o un grupo alquilo inferior,
- 25 e, f, g y h representan independientemente C-R₃₅, C-R₃₆, C-R₃₇ o C-R₃₈, respectivamente, en donde uno o dos de e, f, g y h pueden representar un átomo de nitrógeno,
- R₃₅, R₃₆, R₃₇ y R₃₈ representa cada uno independientemente uno cualquiera de un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior y un grupo nitro,
- 30 D representa un grupo fenilo o un grupo heterocíclico, que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo alquinilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquiltio inferior, un grupo hidroxialquilo inferior, un grupo hidroxialquenilo inferior, un grupo hidroxialcoxi inferior, un grupo halogenoalquilo inferior, un grupo halogenoalcoxi inferior, un grupo halogenoalquiltio inferior, un grupo halogenoalquenilo inferior, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo carboxilo, un grupo (alquiloxi inferior)-carbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo alcanilo inferior, un grupo aroilo, un grupo alquilsulfonilo inferior, un grupo sulfamoilo, un grupo (alcoxi inferior)-(alquileno inferior), un grupo (alquiltio inferior)-(alquileno inferior), un grupo (alquilamino inferior)-(alquileno inferior) y un grupo amonio,
- 35 en donde el término "inferior" significa un grupo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono,
- 40 E representa: un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido con un grupo de anillo saturado o insaturado de 3 a 8 miembros que contiene un heteroátomo seleccionado de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre; o un grupo cetona cíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno como átomos que constituyen el anillo, estando sustituido el grupo cetona cíclico con un grupo alquilo inferior o un grupo alquenilo inferior,
- con la condición de que el derivado de sulfonamida excluye derivados de sulfonamida seleccionados del grupo que consiste en los siguientes (a) a (d):
- 45

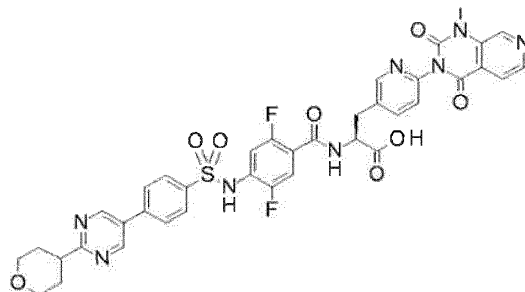
(a) ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propanoico



5 (b) (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[4-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil]propionato de ciclohexilo

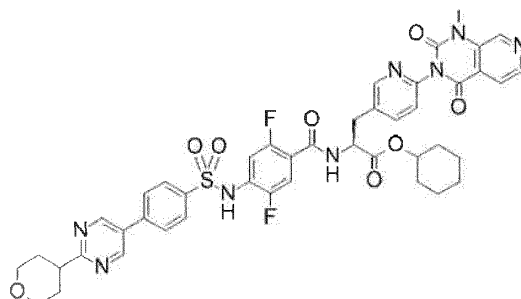


(c) ácido (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propanoico



;

10 (d) (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-(2-tetrahidropiran-4-ilpirimidin-5-il)fenil]sulfonilamino]benzoil]amino]-3-[6-(1-metil-2,4-dioxo-pirido[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-piridil]propionato de ciclohexilo



15 2. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en donde D es un grupo fenilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxi inferior.

3. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en donde D es un grupo heterocíclico aromático de 6 miembros que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi inferior, y que tiene un átomo de

nitrógeno como un átomo que constituye el anillo.

4. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 3, en donde el grupo heterocíclico de D es un grupo piridilo que tiene opcionalmente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un átomo de halógeno y un grupo alcoxi inferior.

5 5. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros de E se selecciona del grupo que consiste en un grupo piridilo, un grupo piridazilo, un grupo pirimidilo, un grupo pirazinilo, un grupo pirrolilo, un grupo triazolilo y un grupo tetrazol, y el grupo cetona cíclico de E es un grupo cetona cíclico de 5 o 6 miembros que contiene 2 o 3 átomos de nitrógeno como átomos que constituyen el anillo.

10 6. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde A representa un grupo representado por la fórmula general (2-2), y R₁₂, R₁₃ y R₁₄ se seleccionan del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo (alcoxi inferior)-(alquileno inferior), un grupo (alquilamino inferior)-(alquileno inferior) y un átomo de halógeno.

15 7. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde B es un grupo alcoxi inferior o grupo hidroxilo, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo inferior, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquilamino inferior, un átomo de halógeno y un grupo heterocíclico.

20 8. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo de cadena lineal, cadena ramificada o cíclico.

9. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R₁, R₁₁, R₂₁, R₅₁ y R₅₂ son grupos alquilo inferior.

25 10. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde Arm se selecciona del grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo piridilo, un grupo pirimidilo y un grupo imidazolilo.

11. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

A representa un grupo representado por la fórmula general (2-2), y

30 E representa un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, estando el grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros sustituido con un grupo de anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno; o un grupo cetona cíclico que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, estando el grupo cetona cíclico sustituido con un grupo alquilo inferior o un grupo alquenilo inferior.

12. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 11, en donde

35 B está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, un grupo alcoxi inferior y un grupo heterocíclico que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de átomos de oxígeno y átomos de nitrógeno, y

Arm es un grupo piridilo.

13. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

40 A representa un grupo representado por la fórmula general (2-4),

E es un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, o un grupo heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, y

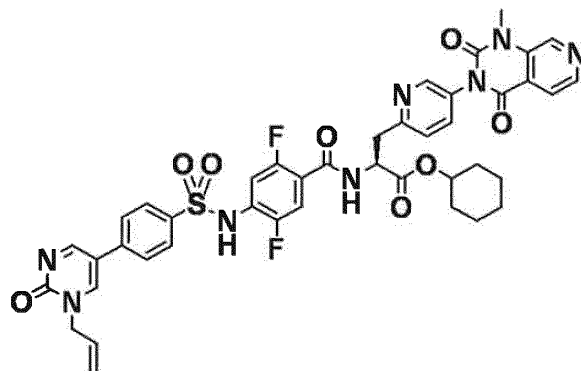
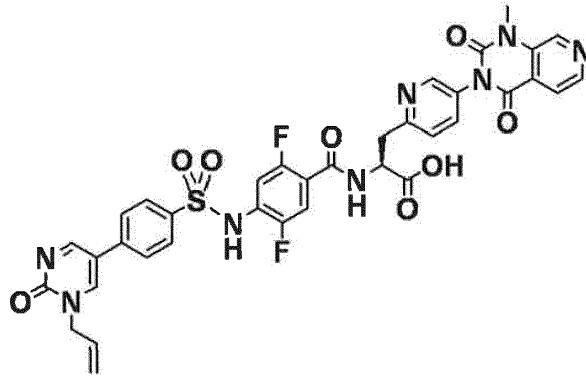
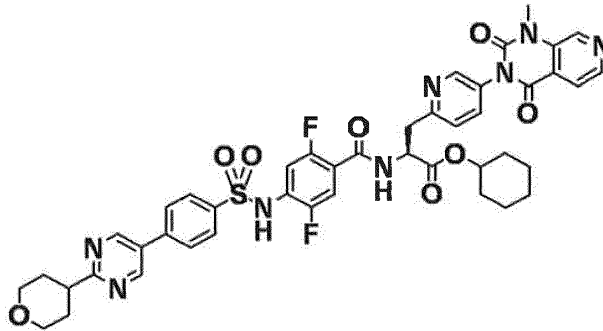
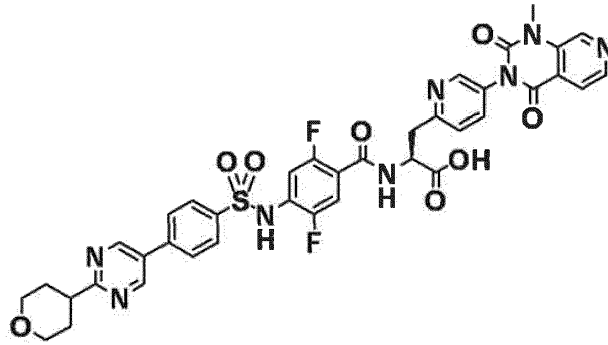
E opcionalmente tiene un sustituyente que es un grupo de anillo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno.

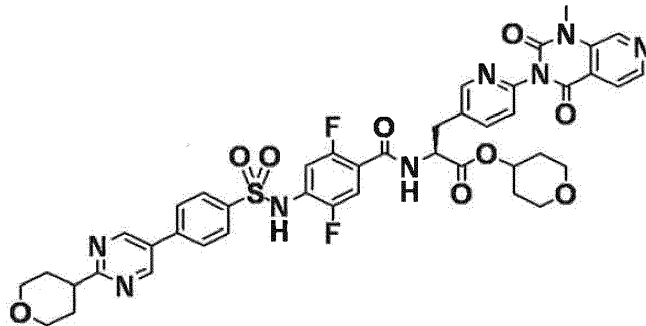
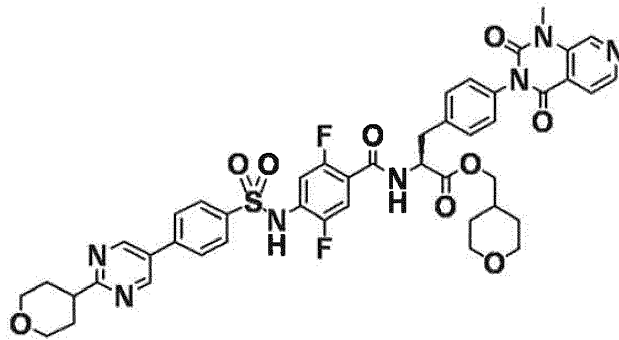
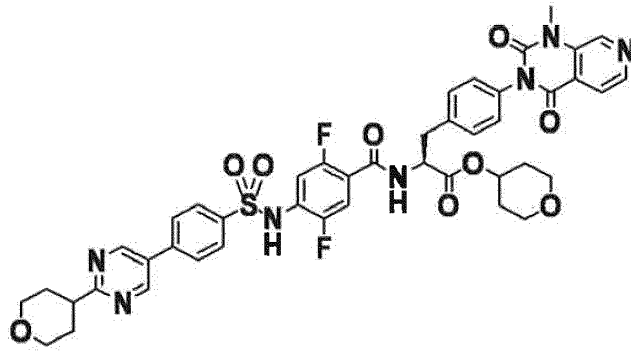
45 14. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 1, en donde D es un grupo fenilo.

15. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 14, en donde dos de R₃₁, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ son átomos de halógeno y los otros son átomos de hidrógeno.

50 16. El derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según la reivindicación 15, que es un compuesto representado por una cualquiera de las siguientes fórmulas o una de sus sales farmacéuticamente

acceptables.





5 17. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

18. Un agente terapéutico o un agente preventivo para la enfermedad inflamatoria en la que está implicado un proceso de adhesión dependiente de integrina $\alpha 4\beta 7$ en afecciones patológicas, comprendiendo el agente el derivado de sulfonamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 como un principio activo.