



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 276 097**

51 Int. Cl.:

C07D 307/16 (2006.01) **C07D 309/04** (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) **C07D 405/12** (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01) **C07D 409/12** (2006.01)
C07D 277/46 (2006.01) **C07D 213/75** (2006.01)
C07C 275/52 (2006.01) **A61K 31/335** (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01) **A61K 31/425** (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03749855 .7**

86 Fecha de presentación : **14.04.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1501815**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

54 Título: **Fenilacetamidas sustituidas y su empleo como activadores de glucoquinasa.**

30 Prioridad: **26.04.2002 US 376161 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2007

73 Titular/es: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es: **Corbett, Wendy, Lea;**
Grimsby, Joseph, Samuel;
Haynes, Nancy-Ellen;
Kester, Robert, Francis;
Mahaney, Paige, Erin;
Racha, Jagdish, Kumar;
Sarabu, Ramakanth y
Wang, Ka

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

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

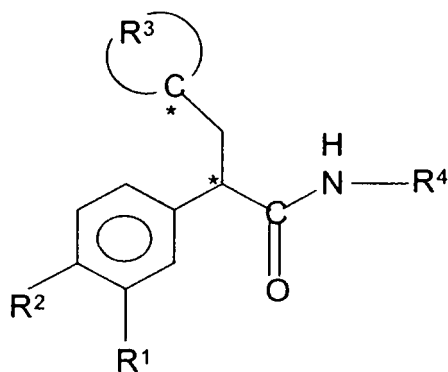
Fenilacetamidas sustituidas y su empleo como activadores de glucoquinasa.

5 Glucoquinasa (GK) es una de las cuatro hexoquinasa que se encuentran en mamíferos [Colowick, S.P., en *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, NY, páginas 1-48, 1973]. Las hexoquinasa catalizan el primer paso del metabolismo de la glucosa, es decir, la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato. La glucoquinasa posee una distribución celular limitada, encontrándose principalmente en las células β pancreáticas y en las células parenquimáticas del hígado. Además, GK es un enzima controlador de la tasa del metabolismo de la glucosa en estos dos tipos celulares que son conocidos por tener un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo [Chipkin, S.R., Kelly, K.L., y Ruderman, N.B. en *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan y G.C. Wier, Eds.), Lea y Febiger, Philadelphia, PA, páginas 97-115, 1994]. La concentración de glucosa en la que GK demuestra la mitad de su actividad máxima es aproximadamente 8 mM. Las otras tres hexoquinasa se saturan con glucosa a concentraciones mucho menores (<1 mM). Por lo tanto, el flujo de glucosa a través de la ruta de GK aumenta a medida que los niveles de glucosa en la sangre aumenta desde los niveles de ingesta (5 mM) a los niveles postprandiales (\approx 10-15 mM) tras una comida que contiene carbohidratos [Printz, R.G., Magnuson, M.A., y Granner, D.K. en *Ann. Rev. Nutrición* Vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier, y D.B. McCormick, Eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, Ca, páginas 463-496, 1993]. Estos hallazgos contribuyeron hace una década a la hipótesis de que las funciones de la GK como un sensor de glucosa en las células β y hepatocitos (Meglasson, M.D. y Matschinsky, F.M. *Amer. J. Physiol.* 246, E1-E13, 1984). En estos últimos años, los estudios en animales transgénicos han confirmado que GK juega en sí un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo. Los animales que no expresan GK mueren a los pocos días de nacer por diabetes severa mientras que los animales que sobreexpresan GK poseen una tolerancia a la glucosa mejorada (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. *et al.*, *Cell* 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. *et al.*, *Faseb J.*, 10, 1213-1218, 1996). Un aumento en la exposición de la glucosa se acopla a través de GK en las células β para aumentar la secreción de insulina y en hepatocitos para incrementar la deposición de glucógeno y puede que así disminuya la producción de glucosa.

El hallazgo de que la diabetes que comienza con la madurez de los jóvenes de tipo II (MODY-2) está causada por mutaciones de pérdida de función en el gen de la GK gene suggests that GK también funciona como un sensor en humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. *et al.*, *Biochem. J.* 309, 167-173, 1995). Una evidencia adicional que apoya el papel importante de la GK en la regulación del metabolismo de la glucosa en humanos se proporcionó por la identificación de los pacientes que expresan una forma mutante de GK con actividad enzimática aumentada. Estos pacientes presentan una hipoglicemia de ingesta asociada con un nivel inapropiadamente elevado de insulina en plasma (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. *et al.*, *New England J. Med.* 338, 226-230, 1998). Mientras que las mutaciones del gen de la GK no se encuentran en la mayoría de los pacientes con la diabetes de tipo II, los compuestos que activan la GK, y por tanto aumentan la sensibilidad del sistema sensor GK, será todavía útil en el tratamiento de la hiperglicemia característica de todas las diabetes de tipo II. Los activadores de la glucoquinasa aumentan el flujo de glucosa del metabolismo en células β y hepatocitos, que estará acoplado a un aumento de la secreción de insulina. Tales agentes serán útiles para el tratamiento de la diabetes de tipo II.

La WO 00 58293 a describe derivados de 3-cicloalquil-2-fenil-propionamida que son activadores de glucoquinasa con aumento de secreción de insulina en el tratamiento de diabetes tipo II. La WO 02 08209 A describe derivados de fenil acetamida en donde un grupo cicloalquilo o heterociclilo se enlaza vía un grupo polar de oxígeno, azufre, sulfonilo o carbonilo a acetamida, que son activadores de glucoquinasa.

Esta invención proporciona un compuesto, que comprende una amida de la fórmula:

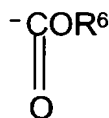


I

ES 2 276 097 T3

en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halo, amino, hidroxiamino, ciano, nitro, alquilo inferior, -OR⁵,

5



10 perfluoro-alquilo inferior, alquilo inferior, perfluoro- tio alquilo inferior, sulfonil alquilo inferior, perfluoro- sulfonil alquilo inferior, sulfinil alquilo inferior, o sulfonamido;

15 R³ es una cadena alquilo no ramificada de 4-5 átomos de carbono o una cadena heteroalquilo no ramificada de 3-4 átomos de carbono más un átomo de oxígeno o azufre en donde la cadena, en combinación con el átomo de carbono al que está unido, forma un anillo de cinco o seis miembros, y

cuando la cadena no contiene heteroátomos,

20

un miembro de carbono de la cadena es sustituido con una porción seleccionada por el grupo consistente de hidroxilo, oxo, hidroximino, metoximino, halo, metoxi, y acetoxi o

un miembro de carbono de la cadena es disustituido con un hidroxilo y un alquilo inferior o es disustituido con halógeno

25

cuando la cadena contiene un heteroátomo O,

la cadena no está sustituida, y

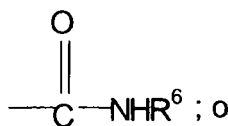
30

cuando la cadena contiene un heteroátomo S,

la cadena no está sustituida o el heteroátomo S de la cadena está sustituido por un grupo oxo;

R⁴ es

35

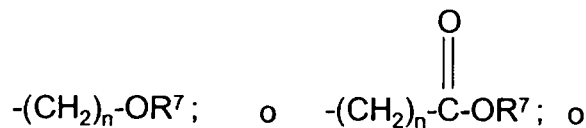


40

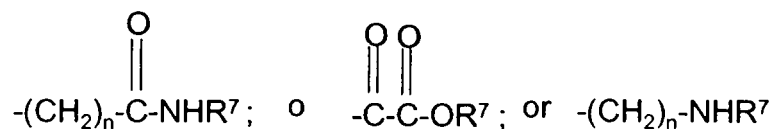
un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o mono-sustituido conectado por un anillo de átomos de carbón al grupo amina mostrando, que el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno, con un heteroátomo siendo nitrógeno que está adyacente al átomo de carbono del anillo conector; dicho anillo

45

50



55



60

heteroaromático mono-sustituido siendo mono-sustituido en una posición en el átomo de carbono del anillo diferente del adyacente a dicho átomo de carbono conector con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, halo, nitro, ciano, perfluoro-alquilo inferior, amidooxima, o

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

65

R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, o perfluoro-alquilo inferior; R⁶ es alquilo inferior; y R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior;

* denota un átomo de carbono asimétrico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I activan la glucoquinasa *in vitro*. Los activadores de la glucoquinasa son útiles para incrementar la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes de tipo II.

5

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos como sustancias terapéuticamente activas así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de la diabetes de tipo II. La presente invención además se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula I.

10

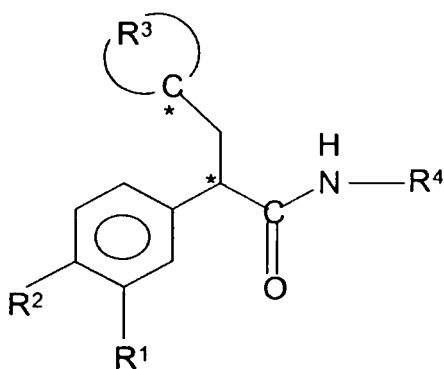
En más detalle, esta invención proporciona un compuesto, que comprende una amida de fórmula:

15

20

25

30

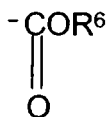


I

en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halo, amino, hidroxiamino, ciano, nitro, alquilo inferior, -OR⁵,

35

40



perfluoro-alquilo inferior, tio alquilo inferior, perfluoro- tio alquilo inferior, sulfonyl alquilo inferior, perfluoro- sulfonyl alquilo inferior, sulfinil alquilo inferior, o sulfonamido;

45

R³ es una cadena alquilo no ramificada de 4-5 átomos de carbono o una cadena heteroalquilo no ramificada de 3-4 átomos de carbono más un átomo de oxígeno o azufre en donde la cadena, en combinación con el átomo de carbono al que está unido, forma un anillo de cinco o seis miembros, y

50

cuando la cadena no contiene heteroátomos,

un miembro de carbono de la cadena es sustituido con una porción seleccionada por el grupo consistente de hidroxilo, oxo, hidroxilimino, metoxilimino, halo, metoxi, y acetoxi o

55

un miembro de carbono de la cadena es disustituido con un hidroxilo y un alquilo inferior o es disustituido con halógeno

cuando la cadena contiene un heteroátomo O,

60

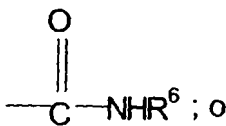
la cadena no está sustituida, y

cuando la cadena contiene un heteroátomo S,

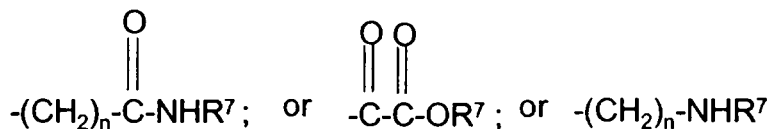
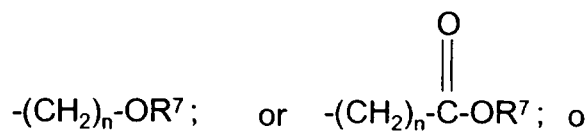
65

la cadena no está sustituida o el heteroátomo S de la cadena está sustituido por un grupo oxo;

R⁴ es



un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o mono-sustituido conectado por un anillo de átomos de carbón al grupo amina mostrando, que el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno, con un heteroátomo siendo nitrógeno que está adyacente al átomo de carbono del anillo conector; dicho anillo heteroaromático mono-sustituido siendo mono-sustituido en una posición en el átomo de carbono del anillo diferente del adyacente a dicho átomo de carbono conector con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, halo, nitro, ciano, perfluoro-alquilo inferior, amidooxima, o



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

R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior, o perfluoro-alquilo inferior; R⁶ es alquilo inferior; y R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior;

* denota un átomo de carbono que es asimétrico en todos o la mayoría de compuestos de la fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el compuesto de fórmula I, el “*” ilustra los átomos de carbono que son asimétricos en la mayoría o todas las especies de fórmula I. El compuesto de fórmula I puede estar presente tanto como un racemato o en configuraciones aisladas “R” o “S” en los carbonos asimétricos mostrados. Los enantiómeros “R” son preferidos.

Tal como se una durante esta solicitud, el término “alquilo inferior” incluye ambas cadenas de grupos alquilo rectas y ramificadas con 1 a 7 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, preferiblemente metilo y etilo. Tal como se utiliza aquí, el término “halógeno o halo” a menos que se indique lo contrario, se refiere a los cuatro halógenos, es decir flúor, cloro, bromo, y yodo. Tal como se utiliza aquí, “perfluoro-alquilo inferior” indica cualquier grupo alquilo inferior en donde todos los hidrógenos del grupo alquilo inferior está sustituido o reemplazado por flúor. Los grupos perfluoro-alquilo inferior preferidos son trifluorometilo pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc., siendo el trifluorometilo especialmente preferido.

Tal como se utiliza aquí, el término “arilo” indica grupos de hidrocarburos aromáticos arilo mononucleares tales como fenilo, toliilo, etc. que puede estar sustituido o no sustituido en una o más posiciones con sustituyentes halógeno, nitro, alquilo inferior, o alcoxilo inferior y grupos arilo polinucleares, tales como naftilo, antrilo, y fenantrilo, que puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de los grupos mencionados antes. Grupos arilo preferidos son los grupos arilo mononucleares sustituidos y no sustituidos, particularmente fenilo. Tal como se utiliza aquí, el término “alcoxilo inferior” incluye ambas cadenas de grupos alcoxilo rectas y ramificadas con 1 a 7 átomos de carbono, tales como metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, preferiblemente metoxilo y etoxilo. El término “arilalquilo” denota un grupo alquilo, preferiblemente alquilo inferior, en que uno de los átomos de hidrógeno puede ser reemplazado por un grupo arilo. Ejemplos de grupos arilalquilo son bencilo, 2-feniloetilo, 3-fenilopropilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo y similares.

Tal como se utiliza aquí, el término “ácido alcanoico inferior” denote ácidos alcanoico inferiores que contienen de 2 a 7 átomos de carbono tales como ácido propiónico, ácido acético y similares. El término “alcanoílo inferior” denota grupos alcanoílo monovalentes con 2 a 7 átomos de carbono tales como propionoílo, acetilo y similares. El término “ácidos aroicos” denota ácidos arilo alcanoicos donde arilo es como se ha definido antes y alcanoico contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término “aroílo” denota ácidos aroicos en donde arilo es as como se ha descrito hasta aquí, con el grupo hidrógeno de la fracción COOH se elimina. Entre los grupos aroílo es preferido el benzoílo.

Durante el curso de las reacciones sintéticas, los diferentes grupos funcionales tales como los grupos ácido carboxílico o hidroxilo libres deben estar protegidos a través de grupos protectores éster o éter convencionales hidrolizables. Tal como se utiliza aquí, el término “grupos protectores éster o éter hidrolizables” designa cualquier éster o éter convencionalmente utilizados para ácidos carboxílicos protectores o alcoholes que pueden hidrolizarse para proporcionar los respectivos grupos carboxi o hidroxilo. Ejemplos de grupos éster útiles para estos propósitos son aquellos en que las fracciones acilo se derivan a partir de un alcanico inferior, arilo alcanico inferior, o ácido dicarboxílico alcanico inferior. Entre los ácidos activados que pueden utilizarse para formar tales grupos son ácidos anhídridos, haluros ácidos, preferiblemente cloruros ácidos o bromuros ácidos derivados de arilo o ácidos alcanicos inferiores. Ejemplos de anhídridos son anhídridos derivados de ácidos monocarboxílicos tales como anhídrido acético, ácido benzoico anhídrido, y anhídridos de ácido dicarboxílico alcanico inferior, pej. anhídrido succínico así como cloro formiato pej. siendo preferido cloroformiato de triclorometilo y cloroformiato de etilo. Un grupo protector de éter para alcoholes son, por ejemplo, los éteres de tetrahidropirano tales como éteres de 4-metoxi-5,6-dihidroxi-2H-pirano. Otros son aroilmetiléteres tales como bencilo, éteres de benzhidrido o tritilo o éteres de α -alcoholes inferior alquilo inferior, por ejemplo, metoximetilo o éteres alílicos o alquil silil éteres tales como trimetilosilileter.

El término “grupo amino protector” designa cualquier grupo protector amino convencional que puede escindir-se para proporcionar el grupo amino libre. Los grupos protectores preferidos son los grupos amino protectores convencionales utilizados en la síntesis de péptidos. Especialmente preferidos son aquellos grupos amino protectores que son escindibles bajo condiciones medianamente acídicas con un pH de alrededor de 2 a 3. Grupos amino protectores particularmente preferidos incluyen t-butil carbamato (BOC), bencil carbamato (CBZ), y 9-fluorenilmetil carbamato (Fmoc).

El anillo heteroaromático definido por R^4 puede ser un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo consistente en oxígeno, nitrógeno, o azufre y conectado por un anillo de carbono a la amina del grupo amida mostrado. El anillo heteroaromático contiene un primer heteroátomo de nitrógeno adyacente al átomo de carbono del anillo conector, y si está presente, los otros heteroátomos pueden ser azufre, oxígeno, o nitrógeno. Tales anillos heteroaromáticos incluyen, por ejemplo, piridazinilo, isoxazolilo, isotiazolilo y pirazolilo. Entre los anillos heteroaromáticos preferidos están piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, oxazolilo, e imidazolilo. Estos anillos heteroaromáticos que constituyen R^4 están conectados a través de un anillo de átomos de carbono al grupo amida para formar las amidas de fórmula I. El anillo de átomos de carbono del anillo heteroaromático que está conectado a través del enlace amida para formar el compuesto de fórmula I no puede contener ningún sustituyente.

Cuando R^4 es un anillo heteroaromático de cinco miembros no sustituido o mono-sustituido, los anillos preferidos son aquellos que contienen un heteroátomo de nitrógeno adyacente al anillo de carbono conector y un segundo heteroátomo adyacente al carbono del anillo conector o adyacente a dicho primer heteroátomo. Los anillos heteroaromáticos de cinco miembros preferidos contienen 2 o 3 heteroátomos siendo especialmente preferidos tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, y tiadiazolilo. Cuando el anillo heteroaromático es uno de seis miembros, el anillo está conectado por un carbono del anillo al grupo amina mostrado, con un heteroátomo de nitrógeno siendo adyacente al átomo de carbono del anillo conector. Los anillos heteroaromáticos preferidos de seis miembros incluyen, por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, y triazinilo.

El término “sales farmacéuticamente aceptable” tal como se utiliza aquí incluye cualquier sal con ambos ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido para-tolueno sulfónico y similares. El término “sales farmacéuticamente aceptable” también incluye cualquier sal básica farmacéuticamente aceptable tales como sales de amina, sales de trialkil amina y similares. Tales sales pueden formarse fácilmente por aquellos entendidos en el campo utilizando las técnicas estándar.

El anillo de cinco o seis miembros formado por la combinación de R^3 y el átomo de carbono R^3 al que está unido, referido de aquí en adelante como $-CH<R^3$, es un grupo polar. El anillo de cinco o seis miembros puede consistir en todos los átomos de carbono o contener un heteroátomo seleccionado de oxígeno o azufre. Si el anillo de cinco o seis miembros contiene un heteroátomo, todos los átomos de carbono en el anillo estarán saturados con átomos de hidrógeno. Si el heteroátomo es S, entonces el átomo de S está opcionalmente sustituido con un grupo oxo. Si el anillo de cinco o seis miembros no contiene heteroátomos, un miembro de carbono de la cadena está sustituido con una fracción seleccionada del grupo consistente en hidroxilo, oxo, hidroximino, metoximino, halo, metoxilo, y acetoxilo o un miembro de carbono de la cadena está disustituido con un hidroxilo y un alquilo inferior o está disustituido con halógeno. Tales anillos de cinco o seis miembros incluyen tetrahidrofuranos, tetrahidropiranos, tetrahidrotiopiranos, 1-oxo-tetrahydro-1-tiopiranos, ceto-cicloalquilos, hidroxicicloalquilos, metoxi-cicloalquilos, hidroximino-cicloalquilos, metoximino-cicloalquilos, halo-cicloalquilos, y dihalo-cicloalquilos.

De acuerdo con una realización de la invención, llamado compuesto I-A,

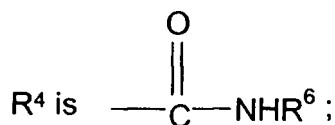
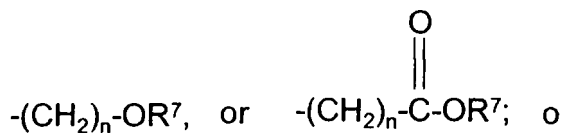
R^1 es hidrógeno, halo, o perfluoro-alquilo inferior;

R^2 es halo o alquilo sulfonilo inferior;

R^3 es como se ha definido antes;

ES 2 276 097 T3

R⁴ es un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros conectado por un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de azufre o nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno que está adyacente al átomo de carbono del anillo conector; siendo dicho anillo heteroaromático mono-sustituido, mono-sustituido en una posición sobre un átomo de carbono del anillo diferente del adyacente a dicho átomo de carbono conector con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halo, nitro, ciano, perfluoro-alquilo inferior, amidooxima, o



n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

R⁶ es alquilo inferior; y R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otras realizaciones preferidas del compuesto I-A, R⁴ es -CO-NH-R⁶ y R³ es uno de: a) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, b) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de azufre, c) una cadena de 4 átomos de carbono, d) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, e) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de azufre, o f) una cadena de 5 átomos de carbono. Los grupos -CH<R³ pueden opcionalmente estar además sustituidos como se ha definido antes.

En otras realizaciones preferidas del compuesto I-A, R⁴ es un tiazólo no sustituido y R³ es uno de: a) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, b) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de azufre, c) una cadena de 4 átomos de carbono, d) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, e) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de azufre, o f) una cadena de 5 átomos de carbono. Los grupos -CH<R³ pueden opcionalmente estar además sustituidos como se ha definido antes.

En una realización preferida del compuesto I-A, R⁴ es un pirazinil no sustituido o mono-sustituido y R³ es uno de: a) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, b) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de azufre, c) una cadena de 4 átomos de carbono, d) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, e) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de azufre, o f) una cadena de 5 átomos de carbono. Los grupos -CH<R³ puede estar además opcionalmente sustituidos como se ha definido antes.

En aún otra realización preferida del compuesto I-A, R⁴ es un piridinilo sustituido y R³ es uno de: a) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, b) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de azufre, c) una cadena de 4 átomos de carbono, d) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, e) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de azufre, o f) una cadena de 5 átomos de carbono. Los grupos -CH<R³ pueden opcionalmente estar además sustituidos como se ha definido antes.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halo tales como cloro, perfluoro-alquilo inferior tales como trifluorometilo o sulfonil alquilo inferior tales como Metilsulfonilo; R³ es una cadena alquilo no ramificada de 4-5 átomos de carbono o una cadena heteroalquilo no ramificada de 3-4 átomos de carbono más un oxígeno o átomo de azufre, en donde la cadena, en combinación con el átomo de carbono al que está unido, forma un anillo de cinco o seis miembros, y (1) cuando la cadena no contiene heteroátomos, un miembro de carbono de la cadena está sustituido con una fracción seleccionada del grupo consistente en hidroxilo, oxo, hidroxiiimino, metoxiiimino, halo tales como fluoro, metoxilo, y acetoxilo; o un miembro de carbono de la cadena está disustituido con un hidroxilo y un alquilo inferior tales como metilo o está disustituido con halógeno tales como flúor; (2) cuando la cadena contiene un heteroátomo O, la cadena no está sustituida; y (3) cuando la cadena contiene un heteroátomo S, la cadena no está sustituida o el heteroátomo S de la cadena está sustituido por un grupo oxo; R⁴ es -C(O)NHR⁶ o un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o mono-sustituido conectado por un átomo de carbono del anillo del grupo amina mostrado, cuyo anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de azufre y nitrógeno, siendo un heteroátomo de nitrógeno que está adyacente al átomo de carbono del anillo conector; dicho anillo heteroaromático mono-sustituido siendo mono-sustituido en una posición en un átomo de carbono del anillo diferente al adyacente a dicho átomo de carbono conector con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior tales como metilo, halo tales como cloro y bromo, ciano, amidooxima, o -(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^7 o -(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}^7; n es 0 o 1; R⁶ es

ES 2 276 097 T3

alquilo inferior tal como metilo; R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior tal como metilo; * denota un átomo de carbono que es asimétrico en todos o la mayoría de compuestos de fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferiblemente, R¹ y R² son cada uno independientemente hidrógeno, halo tal como cloro, perfluoro-alquilo inferior tal como trifluorometilo o alquil sulfonil inferior tal como Metilsulfonil. Más preferiblemente, R¹ es hidrógeno, halo tal como cloro, o perfluoro-alquilo inferior tal como trifluorometilo y R² es halo tal como cloro, o alquil sulfonil inferior tal como metilsulfonil.

Anillos de cinco o seis miembros preferidos formados por la combinación de R³ y el átomo de carbono R³ al que está unido son tetrahidrofuranilos tales como tetrahidrofuran-2-ilo y tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidropirranilos tales como tetrahidropirran-2-ilo y tetrahidropirran-3-ilo, tetrahidro-tiopirranilos tales como tetrahidro-tiopirran-3(R)-ilo y 1-oxo-hexahidro-1λ⁴-tiopirran-3(R)-ilo, y cicloalquilo tales como ciclopentilo, 2-hidroxi-ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, 4-hidroxi-ciclopentilo, 2-oxo-ciclopentilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclopentilo, 2-hidroxiimino-ciclopentilo, 3-hidroxiimino-ciclopentilo, 4-hidroxiimino-ciclopentilo, 2-metoxiimino-ciclopentilo, 3-metoxiimino-ciclopentilo, 4-metoxiimino-ciclopentilo, 2-fluorociclopentilo, 3-metoxi-ciclopentilo, 3-acetoxi-ciclopentilo, 2,2-difluoro-ciclopentilo, 3,3-difluoro-ciclopentilo, 3-hidroxi-3-metil-ciclopentilo.

En una realización preferible, R⁴ es un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros conectado por un átomo de carbono del anillo del grupo amina mostrado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de azufre y nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno que está adyacente al átomo de carbono del anillo conector; dicho anillo heteroaromático mono-sustituido siendo mono-sustituido en una posición diferente al átomo de carbono del anillo adyacente a dicho átomo de carbono conector con un sustituyente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, tales como halo metilo, tales como cloro o bromo, ciano, amidooxima, -(CH₂)_n-OR⁷ o -(CH₂)_n-C(O)OR⁷. en otra realización preferible, R⁴ es un grupo -C(O)NHR⁶, en donde R⁶ es alquilo inferior tal como metilo.

Anillos heteroaromáticos de cinco o seis miembros más preferidos R⁴ son tiazolilo, tales como tiazol-2-ilo, pirazinilo, tales como pirazin-2-ilo, y piridinilo, tales como piridin-2-ilo. Dichos anillos heteroaromáticos de cinco o seis miembros pueden opcionalmente ser mono-sustituidos en una posición diferente al átomo de carbono del anillo adyacente al átomo de carbono conector con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior tales como halo metilo tales como cloro y bromo, ciano, amidooxima, -(CH₂)_n-OR⁷ y -(CH₂)_n-C(O)OR⁷, en donde n es 0 o 1 y R⁷ es hidrógeno, o alquilo inferior tales como metilo.

En otra realización preferida, R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior tal como metilo o perfluoro-alquilo inferior tales como trifluorometilo.

En otra realización preferida, R⁶ es alquilo inferior, tal como metilo.

En otra realización preferida, R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior tal como metilo.

En otra realización preferida, n es 0 o 1.

Compuestos preferibles de acuerdo con la presente invención están seleccionados del grupo consistente en:

- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionil]-3-metil-urea,
- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,
- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,
- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,
- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,
- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-pirran-2-il)-propionil]-3-metil-urea,
- 1-[2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-pirran-2-il)-propionil]-3-metil-urea,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 3-(2-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

ES 2 276 097 T3

2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
5 3-(3-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilocarbamoilo)-etilo]-ciclopentil éster,
10 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
15 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
20 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
25 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
30 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo,
35 ácido 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico,
N-(5-Hidroxiethyl-piridin-2-il)-2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
40 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
45 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida,
50 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
55 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
60 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
65 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida,

ES 2 276 097 T3

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
5 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
10 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
15 2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida,
20 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidóilo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-pro-
pionamida,
25 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-tiopiran-3(R)-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-3(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
30 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
35 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
40 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
45 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
50 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-propionamida,
55 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos más preferibles de acuerdo con la presente invención están seleccionados del grupo consistente en:
60 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida,
65 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidóilo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-pro-
pionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

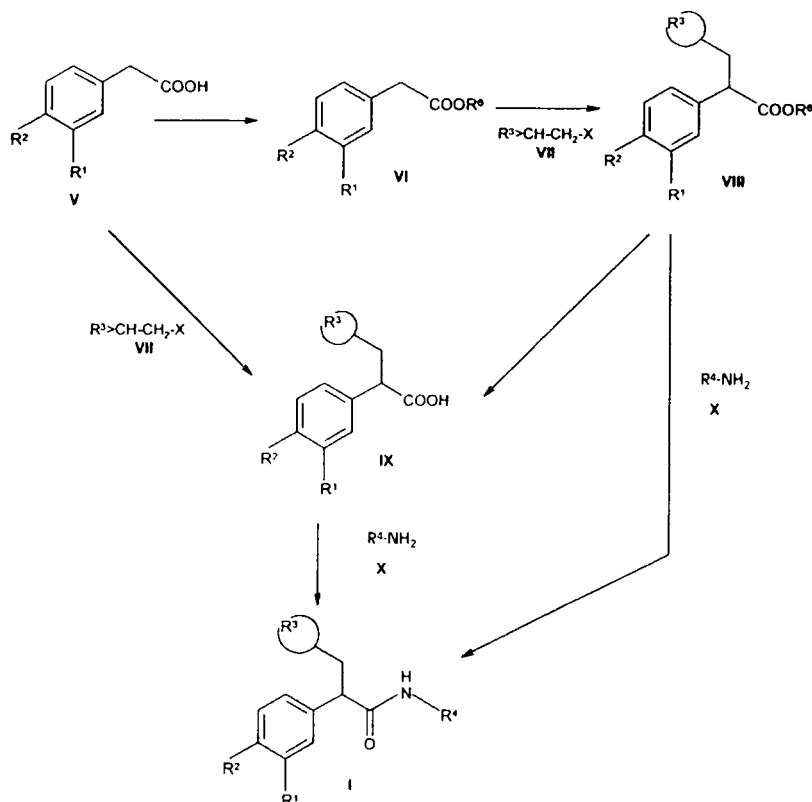
ES 2 276 097 T3

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
 5 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida,
 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida,
 10 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida,
 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
 15 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
 20 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
 25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Compuestos más preferibles de acuerdo con la presente invención son 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida o 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida y opcionalmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El compuesto de fórmula I puede prepararse comenzando con el compuesto de fórmula V mediante el siguiente Esquema de reacción:

Esquema de reacción



ES 2 276 097 T3

en donde R¹, R², R³, R⁴, y R⁶ son como antes.

Los ácidos carboxílicos o sus ésteres de alquilo inferior de fórmula V y VI en donde uno de R¹ y R² es hidrógeno, nitro, mercapto, tiometilo, tiotrifluorometilo, metilsulfonilo, amino, fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metilo, trifluorometilo y carboxilo, y el otro es hidrógeno están comercialmente disponibles. En casos donde sólo los ácidos carboxílicos están disponibles, y si es necesario para mayor modificación química para producir las sustituciones necesarias en R¹ y R², los ácidos carboxílicos pueden convertirse en los correspondientes ésteres de alquilo alcoholes inferiores utilizando cualquier método convencional de esterificación.

Todas las reacciones de aquí en adelante son para llevarse a cabo sobre los ésteres de alquilo inferior de los ácidos carboxílicos de fórmula VI o VIII o pueden llevarse a cabo sobre los propios ácidos carboxílicos de fórmula V o IX.

Los compuestos de fórmula V en donde uno de R¹ y R² es amino puede convertirse a otros sustituyentes tanto antes como después de la conversión a los compuestos de fórmula I. Respecto a esto, los grupos amino pueden ser diazotizados para proporcionar el correspondiente compuesto diazonio, que puede reaccionar *in situ* con el tiol alquilo inferior o tiol perfluoro-alquilo inferior (ver por ejemplo, Baleja, *J.D. Synth. Comm.* **1984**, *14*, 215; Giam, C. S.; Kikukawa, K., *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1980**, 756; Kau, D.; Krushniski, J. H.; Robertson, D. W., *J. Labelled Compd Rad.* **1985**, *22*, 1045; Oade, S.; Shinhama, K.; Kim, Y. H., *Bull Chem Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 2023; Baker, B. R.; *et al*, *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 164) para proporcionar los correspondientes compuestos de fórmula V donde uno de los sustituyentes es tio alquilo inferior o tio perfluoro-alquilo inferior y el otro es hidrógeno. Si se desea, los compuestos tio alquilo inferior o tio perfluoro-alquilo inferior pueden entonces convertirse a los correspondientes compuestos sustituidos sulfonil alquilo inferior o sulfonil perfluoro-alquilo inferior de fórmula V por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de sustituyentes tioalquilo a sulfonas puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro lado, los compuestos tio alquilo inferior pueden también convertirse en los correspondientes compuestos sulfínal alquilo inferior de fórmula V por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de sustituyentes tio alquilo a sulfóxidos puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es sulfonamido, el sustituyente mercapto puede oxidarse en el grupo -SO₃H que entonces puede convertirse en -SO₂Cl, que, reacciona entonces con amonio para formar el sustituyente sulfonamida, -SO₂-NH₂.

Si se desea producir compuestos con grupos alquilo inferior o perfluoro-alquilo inferior de compuestos de fórmula V, los correspondientes compuestos halo sustituidos de fórmula V pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de convertir un grupo halo aromático en el correspondiente grupo alquilo (ver por ejemplo, Katayama, T.; Umeno, M., *Chem. Lett.* **1991**, 2073; Reddy, G. S.; Tam., *Organometallics*, **1984**, *3*, 630; Novak, J.; Salemink, C. A., *Synthesis*, **1983**, *7*, 597; Eapen, K. C.; Dua, S. S.; Tamboroski, C., *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 478; Chen, Q., -Y.; Duan, J. -X. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1993**, 1389; Clark, J. H.; McClinton, M. A.; Jone, C. W.; Landon, P.; Bisohp, D.; Blade, R. J., *Tetrahedron Lett.* **1989**, 2133; Powell, R. L.; Heaton, C. A, patente estadounidense 5113013) pueden utilizarse para efectuar esta conversión.

Para compuestos de fórmula V en donde uno o ambos de R¹ y R² es hidroxiamino, los correspondientes compuestos nitro pueden utilizarse como materiales de partida y pueden convertirse en los correspondientes compuestos donde R¹ y/o R² son hidroxiamino. Cualquier método convencional de convertir un grupo nitro en el correspondiente compuesto aromático hidroxiamino puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Los ácidos carboxílicos o ésteres de fórmula V o VI en donde ambos R¹ y R² son cloro, flúor, hidroxilo, y metoxilo están comercialmente disponibles. El ácido carboxílico de fórmula V en donde R¹ es trifluorometilo y R² es flúor, y el ácido carboxílico de fórmula V en donde R¹ es nitro y R² es cloro están también comercialmente disponibles. En los casos, en que sólo los ácidos carboxílicos están disponibles, estos pueden convertirse en los correspondientes ésteres de alquil alcoholes inferiores utilizando cualquier método convencional de esterificación.

Para producir el compuesto de fórmula V donde ambos R¹ y R² son nitro, 3,4-dinitrotolueno pueden utilizarse como materiales de partida. Este compuesto puede convertirse en el correspondiente ácido 3,4-dinitrofenil acético. Cualquier método convencional de convertir un grupo metil arilo en el correspondiente ácido aril acético puede utilizarse para efectuar esta conversión (ver por ejemplo, Clark, R. D.; Muchowski, J. M.; Fisher, L. E.; Flippin, L. A.; Repke, D. B.; Souchet, M., *Synthesis*, **1991**, 871). Los compuestos de fórmula V donde ambos sustituyentes R¹ y R² son amino pueden obtenerse a partir del correspondiente compuesto dinitro de fórmula V, descrito antes. Cualquier método convencional de reducir un grupo nitro a una amina puede ser utilizado para efectuar esta conversión.

El compuesto de fórmula V donde ambos R¹ y R² son grupos amina pueden utilizarse para preparar el correspondiente compuesto de fórmula V donde ambos R¹ y R² son yodo o bromo a través de una reacción de diazotización. Cualquier método convencional de convertir un grupo amino en un grupo yodo o bromo (ver por ejemplo, Lucas, H. J.; Kennedy, E. R. *Org. Synth. Coll. Vol, II* **1943**, 351) puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula V donde ambos R¹ y R² son grupos tioalquilo inferior o perfluoro-tioalquilo inferior, el compuesto de fórmula V donde R¹ y R² son amino pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de convertir un grupo aril amino a un tioalquil arilo inferior o a un grupo perfluoro-tioalquilo inferior puede utilizarse para efectuar esta conversión. Si se desea producir compuestos de fórmula V donde

R¹ y R² son sulfonil alquilo inferior o perfluoro sulfonil alquilo inferior, los compuestos correspondientes de fórmula V donde R¹ y R² son tialquilo inferior o perfluoro-tialquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de sustituyentes tialquilo a sulfonas puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula V donde R¹ y R² son sulfonil alquilo inferior, los compuestos correspondientes de fórmula V donde R¹ y R² son tialquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de sustituyentes tialquilo a sulfóxidos puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula V donde ambos R¹ y R² están sustituidos con grupos alquilo inferior o perfluoro-alquilo inferior, los compuestos halo sustituidos correspondientes de fórmula V pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de convertir un grupo halo aromático en el correspondiente grupo alquilo inferior o perfluoro-alquilo inferior puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Los ácidos carboxílicos correspondientes a los compuestos de fórmula V donde uno de R¹ y R² es nitro y el otro es halo son conocidos de la literatura (ver para ácido 4-cloro-3-nitrofenil acético: Tadayuki, S.; Hiroki, M.; Shinji, U.; Mitsuhiro, S. patente Japonesa, JP 71-99504, *Chemical Abstracts* 80:59716; ver para ácido 4-nitro-3-clorofenilo acético: Zhu, J.; Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Chastanet, J.; Rousssi, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6389; Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1279). Estos ácidos carboxílicos pueden convertirse en los correspondiente ésteres de alquilo inferior utilizando cualquier método convencional de esterificación. Por lo tanto, si se desea producir el compuesto de fórmula V donde uno de R¹ y R² es nitro y el otro es tialquilo inferior o perfluoro-tialquilo inferior, el correspondiente compuesto donde uno de R¹ y R² es nitro y el otro es cloro pueden utilizarse como materiales de partida. en esta reacción, cualquier método convencional de desplazamiento nucleofílico de un grupo aromático cloro con un tialquilo inferior o perfluoro-tialquilo inferior pueden utilizarse (ver por ejemplo, Singh, P.; Batra, M. S.; Singh, H. *J. Chem. Res.-S* **1985** (6), S204; Ono, M.; Nakamura, Y.; Sata, S.; Itoh, I. *Chem. Lett.* **1988**, 1393; Wohrle, D.; Eskes, M.; Shigehara, K.; Yamada, A. *Synthesis*, **1993**, 194; Sutter, M.; Kunz, W. patente estadounidense, US 5169951). Cuando los compuestos de fórmula V donde uno de R¹ y R² es nitro y el otro es tialquilo inferior o perfluoro-tialquilo inferior están disponibles, estos pueden convertirse en el correspondiente compuesto de fórmula V donde uno de R¹ y R² es nitro y el otro es alquilsulfonilo inferior o perfluoro-alquilsulfonilo inferior utilizando procedimientos convencionales de oxidación. Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R¹ y R² es amino y el otro es tialquilo inferior o perfluoro-tialquilo inferior, el correspondiente compuesto donde uno de R¹ y R² es nitro y el otro es tialquilo inferior o perfluoro-tialquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de reducir un grupo nitro aromático a una amina puede utilizarse para efectuar esta conversión. Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R¹ y R² es tialquilo inferior y el otro es perfluoro-tialquilo inferior, el correspondiente compuesto donde uno de R¹ y R² es amino y el otro es tialquilo inferior o perfluoro-tialquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de diazotización de un grupo amino aromático y reacción *in situ* con el tialquilo inferior deseado puede utilizarse para efectuar esta conversión. Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R¹ y R² es alquilsulfonilo inferior y el otro es perfluoro-alquilsulfonilo inferior, los compuestos correspondientes donde uno de R¹ y R² es tialquilo inferior y el otro es perfluoro-tialquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de un grupo tialquilo aromático en el correspondiente grupo sulfona puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R¹ y R² es halo y el otro es tialquilo inferior o perfluoro-tialquilo inferior, los compuestos correspondientes donde uno de R¹ y R² es amino y el otro es tialquilo inferior o perfluoro-tialquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de diazotar un grupo amino aromático y conversión de este *in situ* en un haluro aromático puede utilizarse para efectuar esta conversión. Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R¹ y R² es halo y el otro es alquilsulfonilo inferior o perfluoro-sulfonilalquilo inferior, los compuestos correspondientes donde uno de R¹ y R² es halo y el otro es tialquilo inferior o perfluoro-tialquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de un grupo aromático tialquilo en la correspondiente sulfona puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si uno desea preparar el compuesto de fórmula V donde uno de R¹ y R² es nitro y el otro es amino, el compuesto de fórmula V donde uno de R¹ y R² es nitro y el otro es cloro pueden utilizarse como a materiales de partida. El sustituyente cloro en le anillo fenilo puede convertirse en un sustituyente yodo (ver por ejemplo, Bunnett, J. F.; Conner, R. M.; *Org. Synth. Coll Vol V*, **1973**, 478; Clark, J. H.; Jones, C. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1409), que en cambio puede reaccionar con agente transferente de azida para formar la correspondiente azida (ver por ejemplo, Suzuki, H.; Miyoshi, K.; Shinoda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1980, *53*, 1765). Esta azida puede reducirse entonces de una forma convencional para formar el sustituyente amina reduciéndolo con agentes reductores comúnmente utilizados para convertir azidas en aminas (ver por ejemplo, Soai, K.; Yokoyama, S.; Ookawa, A. *Synthesis*, **1987**, 48).

Si se desea producir el compuesto de fórmula V donde ambos R¹ y R² son ciano, este compuesto puede prepararse como se ha descrito hasta aquí a partir de compuestos donde R¹ y R² son amino a través de diazotización para producir la sal de diazonio seguida por la reacción con un agente transferente de grupo ciano. Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R¹ y R² es ciano y el otro no es ciano, el compuesto de fórmula V donde uno de R¹ y R² es nitro y el otro es cloro pueden utilizarse como materiales de partida. Utilizando estos materiales de partida, el nitro se reduce primero al derivado amino. Cualquier método convencional de reducción de un grupo nitro a una amina puede utilizarse para efectuar esta conversión. El grupo amino se convierte entonces en el grupo ciano a través de una

diazotización para producir la sal de diazonio seguida por la reacción con un agente transferente de grupo ciano. El halo puede entonces convertirse en cualquier otro sustituyente R¹ y R² deseado como se ha descrito hasta aquí.

Si se desea producir el compuesto de fórmula V en donde uno de R¹ o R² es un -C(O)-OR⁶, este compuesto puede formarse a partir del correspondiente compuesto donde uno de R¹ y R² es un grupo amino por conversión del grupo amino en una sal de diazonio, reaccionando la sal de diazonio con un ácido hidrohálico para formar el correspondiente haluro, formando el reactivo de Grignard a partir del correspondiente haluro, y finalmente reaccionando el reactivo de Grignard con una fuente de carboxilato para producir el correspondiente ácido que puede entonces ser esterificado. Por otro lado, si uno quiere producir el compuesto de fórmula V donde ambos R¹ y R² son -C(O)-OR⁶, este compuesto puede producirse como se ha descrito antes a partir del correspondiente compuesto de fórmula V donde ambos R¹ y R² son grupos amino. De la misma forma, los grupos amino en el compuesto de fórmula V pueden convertirse en el correspondiente compuesto donde tanto R¹ o R² o ambos de R¹ y R² es OR⁵ reaccionando simplemente el grupo amino con nitrato sódico en ácido sulfúrico para convertir el grupo amino en un grupo hidroxilo y después de esto esterificando, si se desea, el grupo hidroxilo.

Si se desea producir compuestos de fórmula V donde R¹ es hidrógeno y R² es sulfonilalquilo inferior, el ácido 4-mercaptofenilo acético conocido puede utilizarse como material de partida. El compuesto de fórmula V donde R¹ es hidrógeno y R² es mercapto puede ser alquilado por métodos convencionales (por ejemplo, con un haluro de alquilo) en los correspondientes compuestos tioalquilo inferior de fórmula V. Los compuestos tioalquilo inferior pueden entonces convertirse en los correspondientes compuestos alquilsulfonilo inferior de fórmula V por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tio alquilo en el correspondiente grupo sulfona puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Por otro lado, si se desea producir los compuestos de fórmula V donde R¹ es trifluorometilo y R² es sulfonilalquilo inferior, el ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo acético conocido puede utilizarse como un material de partida. En esta reacción, cualquier método convencional de desplazamiento nucleofílico de un grupo flúor aromático con un tioalquilo inferior puede utilizarse para efectuar esta conversión (ver por ejemplo, Boswell, G. E.; Licause, J. F. *J. Org. Chem.* **1995**, 6592; Sheikh, Y. M. *et al. J. Org. Chem.* **1982**, 4341; Brown, F. C. *et al. J. Org. Chem.* **1961**, 4707). Cuando los compuestos de fórmula V donde R¹ es trifluorometilo y R² es tioalquilo inferior están disponibles, estos pueden convertirse en los correspondientes compuestos de fórmula V donde R¹ es trifluorometilo y R² es alquilsulfonilo inferior utilizando procedimientos convencionales de oxidación.

Si se desea producir compuestos de fórmula V donde R¹ es halo y R² es sulfonil alquilo inferior, los 2-halotiofenoles conocidos pueden también utilizarse como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el grupo mercapto puede ser alquilado por métodos convencionales (por ejemplo, con un haluro alquilo inferior) en los correspondientes 2-halo-1-tioalquilo inferior benzenos. Estos compuestos pueden entonces convertirse en los correspondientes ácidos 3-halo-4-(tioalquilo inferior)-fenil acéticos. Primero, los 2-halo-1-tioalquilo inferior benzenos se acilan con un cloruro de (alquilo inferior)oxalylo (tales como metiloxalil cloruro o etiloxalil cloruro) por medio de una acilación de Friedel-Crafts para producir el éster alfa-ceto carboxílico en la posición para en el grupo funcional tioalquilo inferior. El éster alfa-ceto carboxílico es hidrolizado a continuación por cualquier método convencional para convertir un éster alfa-ceto carboxílico en un ácido alfa-ceto carboxílico. La reducción de Wolff-Kishner del ácido alfa-ceto carboxílico resultante producirá los compuestos de fórmula V donde R¹ es halo y R² es tioalquilo inferior (ver por ejemplo, Levine, S. D. *J. Med. Chem.* **1972**, 1029 para una secuencia de reacción similar). Los compuestos tioalquilo inferior pueden convertirse entonces en los compuestos alquilsulfonilo inferior correspondientes de fórmula V mediante oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tioalquilo en el correspondiente grupo sulfona puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Para la reacción de alquilación utilizando el haluro de alquilo de fórmula VII, los ácidos carboxílicos de fórmula V pueden alquilarse directamente o convertirse primero en los correspondientes ésteres de alquilo alcoholes inferiores de fórmula VI utilizando cualquier método convencional de esterificación y luego alquilados. En el paso de alquilación del Esquema de reacción, el haluro de alquilo de fórmula VII reacciona con el dianión de fórmula V para producir el compuesto de fórmula IX o reacciona con el anión de fórmula VI para producir el compuesto de fórmula VIII. Los compuestos de fórmula V y VI representan un ácido orgánico y un derivado de ácido orgánico con un átomo de carbono alfa, y el compuesto de fórmula VII es un haluro de alquilo con lo que la alquilación ocurre en el átomo de carbono alfa de este ácido carboxílico. Esta reacción se lleva a cabo por cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico. Generalmente, en estas reacciones de alquilación, un haluro de alquilo reacciona con el dianión del ácido acético o el anión generado a partir de un éster de ácido acético. El anión puede generarse utilizando una fuerte base orgánica tal como diisopropilamida de litio o *n*-butil litio así como otras bases orgánicas de litio. Al llevar a cabo esta reacción, se utilizaron solventes éter de bajo punto de ebullición tales como tetrahidrofurano a bajas temperaturas, de -80°C a alrededor de -10°C más preferible. No obstante, cualquier temperatura de -80°C a temperatura ambiente puede utilizarse. Si es necesario, las reacciones de alquilación se pueden realizar utilizando una subunidad de alquilación triflato en lugar de una subunidad de alquilación halo del compuesto VII. Estas reacciones de alquilación triflato pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en el campo de la síntesis de química orgánica.

Si se desea producir el compuesto de fórmula I donde R⁴ es CONH-R⁶ y R⁶ es alquilo inferior, el éster de metilo de fórmula VIII reacciona con una alquil urea inferior para producir el compuesto de fórmula I. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cualquier método convencional de reaccionar un éster de metilo con una alquil urea inferior

para formar el correspondiente producto de condensación. Las alquil ureas inferiores necesarias están comercialmente disponibles (por ejemplo, metilurea, etilurea *n*-propilurea, *n*-butilurea) o son conocidas en la bibliografía química.

5 Cuando se desea producir el compuesto de fórmula I donde R^4 es un anillo heteroaromático no sustituido o mono-
sustituido de cinco o seis miembros, el compuesto de fórmula VIII puede convertirse en el compuesto de fórmula
IX por cualquier procedimiento convencional de convertir un éster de ácido carboxílico en un ácido. El compuesto
de fórmula IX es condensado entonces con los compuestos de fórmula X a través de un péptido convencional de
acoplamiento para producir los compuestos de fórmula I. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional
de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por
10 otro lado, el compuesto de fórmula VIII puede también condensarse con el compuesto de fórmula X a través de
procedimientos convencionales para producir el compuesto de fórmula I. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier
método convencional de condensación de una amina primaria con un éster de ácido carboxílico puede utilizarse para
efectuar esta conversión.

15 Los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X están comercialmente disponibles, o son conocidos en la
literatura química, o pueden prepararse por aquellos entendidos en el campo utilizando adaptaciones de las transfor-
maciones sintéticas estándar descritas en la literatura química. Por ejemplo, los heteroaromáticos de fórmula X, en
donde una de las sustituciones es $-(CH_2)_nCOOR^7$, donde $n = 1, 2, 3, \text{ o } 4$ y R^7 es hidrógeno o alquilo inferior puede
prepararse a partir del correspondiente ácido carboxílico $-(CH_2)_nCOOR^7$ ($n = 0$ y R^7 es hidrógeno). Cualquier método
20 convencional de homología de carbono puede utilizarse para convertir un ácido carboxílico inferior en sus homó-
logos superiores (ver por ejemplo, Skeeane, R. W.; Goel, O. P. *Synthesis*, **1990**, 628), que en cambio pueden convertirse
en los correspondientes ésteres alquilo inferior utilizando cualquier método convencional de esterificación. Los hete-
roaromáticos de fórmula X, en donde una de las sustituciones es $-(CH_2)_nC(=O)NHR^7$, donde $n = 0, 1, 2, 3, \text{ o } 4$ y R^7
es hidrógeno o alquilo inferior puede en cambio realizarse por los ácidos carboxílicos mencionados anteriormente.
25 Cualquier método convencional de convertir ácidos carboxílicos en las correspondientes amidas puede utilizarse para
efectuar esta conversión. Por contra, las alquil amidas inferiores pueden convertirse en las correspondientes aminas de
fórmula X, en donde una de las sustituciones es $-(CH_2)_nNHR^7$, por cualquier método convencional de reducción de
amidas. Los heteroaromáticos de fórmula X, en donde una de las sustituciones reivindicadas es $-(CH_2)_nOR^7$, donde
 $n = 1, 2, 3, \text{ o } 4$ puede prepararse a partir de los anteriormente mencionados correspondientes ésteres de alquilo infe-
rior. Los ésteres de alquilo inferior pueden convertirse en los correspondientes alcoholes utilizando cualquier método
30 convencional de reducción de ésteres.

Tales aminas y alcoholes descritos anteriormente deberán ser protegidos selectivamente antes de llevar a cabo el
paso de condensación. El grupo amino y el grupo alcohol pueden protegerse con cualquier grupo ácido convencional
35 eliminable. Los grupos protectores se eliminan entonces de los grupos amina y alcohol tras el paso de acoplamiento
para producir los compuestos deseados de fórmula I.

Los heteroaromáticos de fórmula X, en donde uno de los sustituyentes es $-C(O)C(O)OR^7$ o $-C(O)-OR^7$ y R^7 es
alquilo inferior, puede prepararse a partir del correspondiente halógeno. Puede utilizarse cualquier método convencional
40 de acilación para convertir un halógeno aromático o heteroaromático a su éster inferior de oxoácido acético o derivado
de éster (ver por ejemplo, Hayakawa, K.; Yasukouchi, T.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett*, **1987**, 28, 5895). Por
otro lado, si se desea producir compuestos con grupos alquilo inferior o perfluoro-alquilo inferior de compuestos
de fórmula X, los correspondientes compuestos halo sustituidos de fórmula X pueden utilizarse como materiales de
partida. Cualquier método convencional de convertir un grupo halo aromático en el correspondiente grupo alquilo
45 inferior o grupo perfluoro-alquilo inferior puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir el heteroaromático de fórmula X en donde una de las sustituciones es ciano o el compuesto
de fórmula I en donde una de las sustituciones en el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros es ciano, luego
puede utilizarse el correspondiente halógeno (especialmente bromo) como materiales de partida. Puede utilizarse
50 cualquier método convencional de convertir un halógeno en un cianuro para efectuar esta conversión. Por otro lado,
si se desea producir el compuesto de fórmula I en donde una de las sustituciones en el anillo heteroaromático de
cinco o seis miembros es amidooxima, es mejor formar este grupo funcional después del paso de condensación del
correspondiente grupo ciano. Cualquier método convencional de formación de amidooxima a partir de un ciano puede
utilizarse para efectuar esta conversión.
55

El anillo de cinco o seis miembros formado por la combinación de R^3 y el átomo de carbono R^3 al que está unido,
al que se referirá de aquí en adelante como $-CH<R^3$, es un grupo polar. El anillo de cinco o seis miembros puede
consistir en todos los átomos de carbono o contener un heteroátomo seleccionado de oxígeno o azufre.

60 Si se desea producir el compuesto de fórmula VIII o IX en que $-CH<R^3$ es 2-tetrahidrofurano, los materiales
de partida comercialmente disponibles, 2-bromometil-tetrahidrofurano, puede utilizarse como haluro de alquilo para
el paso de alquilación. Puede utilizarse cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa
de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico para efectuar esta conversión. Otro
métodos químicos para producir el compuesto de fórmula VIII o IX en que $-CH<R^3$ es 2-tetrahidrofurano es a partir
65 de alcoholes comercialmente disponibles, (tetrahidro-furan-2-il)-metanol. El alcohol puede convertirse en el yoduro.
Puede utilizarse cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro para efectuar esta conversión.
El haluro de alquilo puede, en cambio, utilizarse para el paso de cómo se ha descrito antes.

ES 2 276 097 T3

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 2(R)-tetrahydrofuran, el material de partida comercialmente disponible, (R)-(+)-tetrahydro-2-furic ácido, puede utilizarse. En esta secuencia de reacción, el ácido puede reducirse en el correspondiente alcohol. Cualquier método convencional de convertir un ácido carboxílico a un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol resultante puede convertirse entonces en el correspondiente triflato por el paso de alquilación. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un triflato puede utilizarse para efectuar esta conversión, y cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico con un alquilo triflato puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-tetrahydrofurano, puede utilizarse el material de partida comercialmente disponible, tetrahydro-3-furanmetanol. En esta secuencia de reacción, el alcohol puede convertirse primero en el correspondiente tosilato. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un tosilato puede utilizarse para efectuar esta conversión. El tosilato resultante puede convertirse entonces en el correspondiente yoduro. Cualquier método convencional de convertir un tosilato en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La subsiguiente reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 2-tetrahydropirano, el material de partida comercialmente disponible, 2-bromometil-tetrahydropirano, puede utilizarse como el haluro alquilo. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3(R)-tetrahydrotiopirano, puede utilizarse el material de partida comercialmente disponible, 3,3'-tiopropionato. En esta secuencia de reacción, el diéster puede ciclarse utilizando una base. Cualquier método convencional de ciclación promovida por una base puede utilizarse para efectuar esta conversión. El tiopirano resultante puede reducirse enzimáticamente. Cualquier método convencional de reducción quiral puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol resultante puede reducirse en el correspondiente hidrocarburo. Cualquier método convencional de reducción de alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El éster sobrante puede entonces reducirse en el alcohol. Cualquier método convencional de convertir un éster en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol puede entonces convertirse en el yoduro de alquilo. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico.

Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-3(R)-ilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 3(R)-tetrahydro-tiopirano en $-\text{CH}<\text{R}^3$. El tioéter puede oxidarse en el sulfóxido. Cualquier método convencional de oxidación de sustituyentes tio alquilo en sulfóxidos puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 4-tetrahydropirano, puede utilizarse el material de partida conocido, (tetrahydro-piran-4-il)-metanol. En esta secuencia de reacción, el alcohol puede convertirse en tosilato. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un tosilato puede utilizarse para efectuar esta conversión. El tosilato se convierte entonces en un yoduro. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 2-hidroxi-ciclopentilo, puede utilizarse el material de partida comercialmente disponible, 2-oxo-ciclopentano carboxilato de etilo. En esta secuencia de reacción, la cetona puede reducirse a alcohol. Cualquier método convencional de reducir una cetona en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol resultante puede protegerse entonces utilizando un grupo protector estándar para un alcohol. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un alcohol protegido puede utilizarse para efectuar esta conversión. El éster puede reducirse en el correspondiente alcohol primario. Cualquier método convencional de reducir un éster en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol resultante puede convertirse en un yoduro. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico. Alternativamente, si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 2-oxo-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 2-hidroxi-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. El alcohol puede oxidarse en una cetona. Cualquier método convencional de oxidación de un alcohol en una cetona puede utilizarse para efectuar esta conversión.

De una forma análoga:

(a) El grupo 3-oxo-ciclohexil $-\text{CH}<\text{R}^3$ deseado puede obtenerse a partir de etil 3-oxociclohexano-1-carboxilato.

ES 2 276 097 T3

(b) El grupo 2-oxo-ciclohexil $-\text{CH}<\text{R}^3$ deseado puede obtenerse a partir de 2-ciclohexanona carboxilato.

Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 2-hidroxiimino-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 2-oxo-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse entonces en un hidroxiiimino. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un hidroxiiimino puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 2-metoxiiimino-ciclopentilo, el material de partida puede también estar en forma de fórmula I conteniendo la subunidad 2-oxo-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse en un metoxiiimino. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un metoxiiimino puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 2,2-difluoro-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula VIII conteniendo una subunidad 2-oxo-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse entonces en un difluoro. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un difluoro puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-hidroxi-ciclopentilo, puede utilizarse el material de partida, 3-yodometil-ciclopentanona (*J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2412-2414). La cetona puede reducirse en un alcohol. Cualquier método convencional de reducir una cetona en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol puede estar protegido utilizando un grupo protector estándar para un alcohol. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un alcohol protegido puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico. El compuesto de fórmula VIII es condensado con el compuesto de fórmula X a través de métodos convencionales para producir el compuesto de fórmula I. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un éster de ácido carboxílico puede utilizarse para efectuar esta conversión. El grupo protector de alcohol puede eliminarse entonces. Cualquier método convencional para eliminar grupos protectores de alcohol puede utilizarse.

Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-metoxi-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 3-hidroxi-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. El alcohol puede convertirse en un éter de metilo. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un éter de metilo puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-acetoxi-ciclopentilo, el material de partida puede también estar en forma de fórmula I conteniendo la subunidad 3-hidroxi-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. El alcohol puede convertirse en un grupo acetoxi. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un acetoxi puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-fluoro-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula VIII conteniendo una subunidad 3-hidroxi-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. El alcohol puede convertirse en un flúor. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un flúor puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-oxo-ciclopentilo, el material de partida 3-yodometil-ciclopentanona (*J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2412-2414) puede utilizarse. La cetona puede protegerse utilizando un grupo protector estándar para una cetona. Cualquier método convencional de convertir una cetona en una cetona protegida puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico. El grupo protector de la cetona puede entonces eliminarse. Cualquier método convencional para eliminar un grupo protector de una cetona puede utilizarse para efectuar esta conversión. Si se desea producir un compuesto en que la estereoquímica en la ramificación del anillo 3-oxo-ciclopentilo se define tanto como R o S, el material de partida puede estar en la forma apropiada chiral-protegida de 2-ciclopenteno-1-ona. Este material puede entonces convertirse en el yoduro apropiadamente protegido mediante métodos estándar.

Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-hidroxiimino-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 3-oxo-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse en un hidroxiiimino. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un hidroxiiimino puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-metoxiiimino-ciclopentilo, el material de partida puede también estar en forma de fórmula I conteniendo la subunidad 3-oxo-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse en un metoxiiimino. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un metoxiiimino puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3,3-difluoro-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula VIII conteniendo una subunidad 3-oxo-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse entonces en un difluor. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un difluor puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-hidroxi-3-metil-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 3-oxo-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse entonces en el compuesto 3-hidroxi-3-metilo mediante cualquier método convencional de convertir una cetona en un alcohol terciario de alquilo inferior.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 4-oxo-ciclohexilo, puede utilizarse el material de partida comercialmente disponible, 4-ciclohexanono carboxilato de etilo. La cetona puede estar protegida utilizando un grupo protector estándar. Cualquier método convencional de proteger una cetona puede utilizarse para efectuar esta conversión. El éster resultante puede entonces reducirse en un alcohol. Cualquier método convencional de reducir un éster en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol puede convertirse en un yoduro. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico. El grupo protector cetona puede eliminarse entonces. Puede utilizarse cualquier método convencional para eliminar un grupo protector de una cetona.

Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 4-hidroxiimino-ciclohexilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 4-oxo-ciclohexil en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse entonces en un hidroxiimino. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un hidroxiimino puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 4-metoxiimino-ciclohexilo, el material de partida puede también estar en forma de fórmula I conteniendo la subunidad 4-oxo-ciclohexil en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse entonces en un metoxiimino. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un metoxiimino puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 4-hidroxi-ciclohexilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 4-oxo-ciclohexil en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede reducirse en un alcohol. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-tetrahidropirano, puede utilizarse el material de partida comercialmente disponible, dihidro-piran-3-ona. En esta secuencia de reacción, la cetona puede reducirse en un alcohol. Cualquier método convencional de reducir una cetona en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol se convierte en un mesilato. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un mesilato puede utilizarse para efectuar esta conversión. El mesilato puede desplazarse entonces por un grupo ciano. Cualquier método convencional de convertir un mesilato en un ciano puede utilizarse para efectuar esta conversión. El ciano resultante puede convertirse entonces en un ácido. Cualquier método convencional de hidrólisis de un ciano en un ácido puede utilizarse para efectuar esta conversión. El ácido es entonces reducido en un alcohol. Cualquier método convencional de reducir un ácido en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol puede convertirse entonces en un yoduro. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico.

De una forma análoga:

- (a) El grupo 2-tetrahidrotiofuran $-\text{CH}<\text{R}^3$ deseado puede elaborarse a partir de 4-butirotiolactona.
- (b) El grupo 3-tetrahidrotiofurano $-\text{CH}<\text{R}^3$ deseado puede elaborarse a partir de tetrahidrotiofen-3-ona.
- (c) El grupo 4-tetrahidrotiopiran $-\text{CH}<\text{R}^3$ deseado puede elaborarse a partir de tetrahidrotiopiran-4-ona.

Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 2-tetrahidrotiopirano, puede utilizarse el material de partida comercialmente disponible, 2-oxotiano-3-carboxilato de etilo. En esta secuencia de reacción, el éster puede convertirse en un ácido. Cualquier método convencional de convertir un éster en un ácido puede utilizarse para efectuar esta conversión. El ácido puede entonces ser descarboxilado. Cualquier método convencional de descarboxilación puede utilizarse para efectuar esta conversión. La cetona puede entonces reducirse en un alcohol. Cualquier método convencional de reducir una cetona en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol se convierte en un mesilato. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un mesilato puede utilizarse para efectuar esta conversión. El mesilato puede entonces ser desplazado por un grupo ciano. Cualquier método convencional de convertir un mesilato en un ciano puede utilizarse para efectuar esta conversión. El ciano resultante puede convertirse entonces en un ácido. Cualquier método convencional de hidrólisis de un ciano en un ácido puede utilizarse para efectuar esta conversión. El ácido es entonces reducido en un alcohol. Cualquier método convencional de reducir un ácido en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol puede convertirse entonces en un yoduro. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico.

El compuesto de fórmula I posee un átomo de carbono asimétrico a través del cual el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}<\text{R}^3$ y los sustituyentes de amida ácida están conectados. De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración preferida de este grupo es R.

Si se desea producir el isómero R o S de los compuestos de fórmula I, estos compuestos pueden aislarse como el isómero deseado mediante métodos químicos convencionales. El método químico preferido es la utilización de pseu-

doefredrina como un quiral auxiliar para la alquilación asimétrica de los fenilácidos acéticos de fórmula V (ver por ejemplo, Myers, A.G. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 6496). Para formar los ácidos R deseados de fórmula IX, los compuestos de fórmula V son convertidos primero en las amidas pseudoefedrina utilizando 1R,2R(-)-pseudoefedrina como el enantiómero deseado de pseudoefedrina. Cualquier método convencional de convertir un ácido carboxílico en una carboxamida puede utilizarse para efectuar esta conversión. Las amidas de pseudoefedrina pueden sufrir alquilaciones altamente diastereoselectivas con haluros de alquilo para proporcionar los productos amida α -sustituidos correspondientes a la fórmula IX. Estas amidas enriquecidas de forma altamente diastereomérica pueden convertirse en los ácidos carboxílicos R de fórmula IX enriquecidos de forma altamente enantiomérica mediante métodos de hidrólisis ácida convencional para convertir una carboxamida en un ácido carboxílico. Estos ácidos carboxílicos R de fórmula IX pueden convertirse en los isómeros R de fórmula I. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico puede utilizarse para efectuar esta conversión.

Otros métodos químicos para producir el isómero R o S de los compuestos de fórmula I es reaccionar el compuesto de fórmula IX con una base ópticamente activa. Cualquier base convencional ópticamente activa puede utilizarse para llevar a cabo esta resolución. Entre las bases preferidas ópticamente activas están las bases de amina ópticamente activas tales como alfa-metilbencilamina, quinina, dehidroabietilamina y alfa-metilnaftilamina. Cualquiera de las técnicas convencionales utilizadas para determinar ácidos orgánicos con bases de amina ópticamente activas puede utilizarse para llevar a cabo esta reacción. En el paso de resolución, el compuesto de fórmula IX reacciona con la base ópticamente activa en un solvente orgánico inerte para producir sales de las aminas ópticamente activas con ambos isómeros R y S del compuesto de fórmula IX. En la formación de estas sales, las temperaturas y presión no son críticas y la formación de sales pueden tener lugar a temperatura ambiente y presión atmosférica. Las sales R y S pueden separarse mediante cualquier método convencional tales como cristalización fraccional. Tras la cristalización, cada una de las sales pueden convertirse en los respectivos compuestos de fórmula IX en la configuración R y S mediante hidrólisis con un ácido. Entre los ácidos preferidos están los ácidos acuosos diluidos, es decir, ácidos acuosos de alrededor de 0,001 N a 2 N, tales como ácidos acuosos sulfúrico o clorhídrico. La configuración de fórmula IX que se produce mediante este método de resolución se lleva a cabo a través del esquema completo de reacción para producir los isómeros R o S deseados de fórmula I.

La resolución de racematos de los compuestos de fórmula IX pueden también alcanzarse mediante la formación de los correspondientes ésteres o amidas diastereoméricas. Estos ésteres o amidas diastereoméricas pueden prepararse por acoplamiento de los ácidos carboxílicos de fórmula IX con un alcohol quiral o una amina quiral. Esta reacción puede llevarse a cabo utilizando cualquier método convencional de acoplamiento de un ácido carboxílico con un alcohol o una amina. Los correspondientes diastereómeros de compuestos de fórmula IX puede entonces separarse utilizando cualquier método de separación convencional. Los ésteres diastereoméricos puros resultantes o amidas pueden entonces hidrolizarse para proporcionar el correspondiente isómero puro R o S. La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo utilizando métodos convencionales conocidos para hidrolizar un éster o una amida sin racemización. Finalmente, la separación de los isómeros R y S puede también alcanzarse utilizando una hidrólisis enzimática de éster de cualquier éster de alquilo inferior correspondiente al compuesto de fórmula VIII (ver por ejemplo, Ahmar, M.; Girard, C.; Bloch, R, *Tetrahedron Lett*, **1989**, 7053), que resulta en la formación del correspondiente éster y ácido y quiral. El éster y el ácido pueden separarse mediante cualquier método convencional de separación de un ácido de un éster. La configuración de fórmula VIII que es producida por este método de resolución se lleva a cabo a través del esquema completo de reacción para producir los isómeros deseados R o S de fórmula I.

Todos los compuestos de fórmula I que incluye los compuestos publicados en los Ejemplos, glucoquinasa activada *in vitro* mediante los procedimientos de la Actividad Biológica del Ejemplo A. De esta forma, aumentan el flujo del metabolismo de glucosa, que provoca el aumento de la secreción de insulina. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I son activadores de glucoquinasa útiles para el aumento de la secreción de insulina.

Los siguientes compuestos se probaron y se encontró que tenían una excelente actividad activadora de la glucoquinasa *in vivo* cuando se administra oralmente de acuerdo con el ensayo descrito en Actividad Biológica del Ejemplo B:

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidóilo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida

ES 2 276 097 T3

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida

5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida

10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida.

Basándonos en su capacidad de activar glucoquinasa, los compuestos de la anterior fórmula I pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento de la diabetes de tipo II. Por lo tanto, tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I son también objeto de la presente invención, así como un proceso para la elaboración de tales medicamentos, que comprende traer uno o más compuestos de fórmula I y, si se desea, uno o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica, pej. mediante la combinación de un compuesto de fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante.

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración también puede llevarse a cabo rectalmente, por ejemplo utilizando supositorios; localmente o percutáneamente, por ejemplo utilizando ungüentos, cremas, geles o soluciones; o parenteralmente, pej. intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intratecalmente o transdérmicamente, utilizando por ejemplo soluciones inyectables. Además, la administración puede llevarse a cabo sublingualmente o como un aerosol, por ejemplo en forma de un spray. Para la preparación de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas o cápsulas de gelatina dura los compuestos de la presente invención pueden administrarse con excipientes farmacéuticamente inertes, orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de excipientes adecuados para comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina dura incluye lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco o ácido esteárico o sales de las mismas. Excipientes adecuados para utilizar con cápsulas de gelatina blanda incluye por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos o semisólidos etc.; de acuerdo con la naturaleza de los ingredientes activos puede no obstante ser el caso de que no sea necesario ningún excipiente para las cápsulas de gelatina blanda. Para la preparación de soluciones y jarabes, excipientes que pueden utilizarse incluye por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Para soluciones inyectables, excipientes que pueden utilizarse incluye por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina, y aceites vegetales. Para supositorios, y aplicaciones locales o percutáneas, los excipientes que pueden utilizarse incluyen por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles líquidos o semisólidos. Las composiciones farmacéuticas pueden también contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para la variación de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Tal como se ha mencionado antes, también pueden contener otros agentes terapéuticamente valiosos. Es un requisito que todos los adyuvantes utilizados en la elaboración de las preparaciones no sean tóxicas.

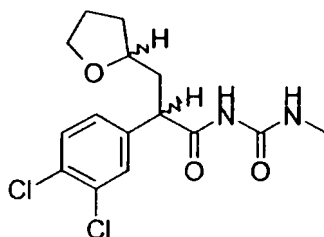
Formas preferidas de utilización son administración oral intravenosa, o intramuscular, más preferida es la administración oral. Las dosis en que los compuestos de fórmula I se administran en cantidades efectivas dependen de la naturaleza del ingrediente activo específico, la edad y los requisitos del paciente y el modo de aplicación. En general, se tienen en cuenta las dosis de alrededor de 1-100 mg/kg de peso corporal por día.

Esta invención se entenderá mejor a partir de los siguientes ejemplos, que están a modo de ilustración y no para limitar la invención definida en las reivindicaciones, que siguen al final.

50 Ejemplos

Ejemplo 1

55 *1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionil]-3-metil-urea*



ES 2 276 097 T3

Una solución de trifetilfosfina (11,90 g, 45,41 mmol) y imidazol (6,18 g, 90,82 mmol) en cloruro de metileno (80 mL) enfriado a 0°C se trató lentamente con yodina (11,53 g, 45,41 mmol) seguido por la adición gota a gota de una solución de (tetrahidro-furan-2-il)-metanol (4,0 mL, 41,28 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a 25°C, y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (25 mL), y la mezcla de reacción se extrajo además con cloruro de metileno (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío a 25°C. El sólido resultante se lavó con pentano (4 x 50 mL) y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 80/20 pentano/éter) proporcionó 2-yodometil-tetrahidro-furano (2,09 g, 25%) como un líquido incoloro claro: EI-HRMS m/e calculado para C₅H₉IO (M⁺) 211,9698, encontrado 211,9708.

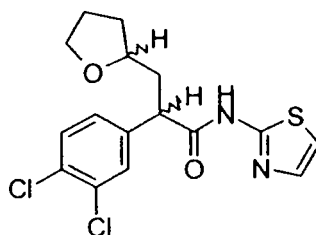
Una solución de ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (14,0 g, 0,07 mol) en metanol (71 mL) se trató con una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h. La reacción se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó (3,4-dicloro-fenil)-acetato de metilo (15,0 g, cant.) como un sólido blanco: pf 30-32°C; EI-HRMS m/e calculado para C₉H₈Cl₂O₂ (M⁺) 217,9901, encontrado 217,9907.

Una solución de diisopropilamina (0,59 mL, 4,51 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de argón y luego se trató con una solución 2,5M de *n*-butillitio en hexanos (1,8 mL, 4,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, tras dicho tiempo, una solución de (3,4-dicloro-fenil)-acetato de metilo (825 mg, 3,76 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1 mL) se añadió lentamente a través de una cánula. La solución amarilla brillante se dejó agitar a -78°C durante 1 h, tras dicho tiempo, una solución de 2-yodometil-tetrahidro-furano (798 mg, 3,76 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0,5 mL) se añadió a través de una cánula. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y luego se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90/10 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionato de metilo (501 mg, 44%) como un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₆Cl₂O₃ (M⁺) 302,0477, encontrado 302,0464.

Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionato de metilo (617 mg, 2,04 mmol), metilurea (302 mg, 4,07 mmol), y una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4% peso, 4,63 mL, 3,06 mmol) se calentó a 100°C durante 8 h. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo (50 mL), y luego se filtró a través de un lecho de gel de sílice. Los orgánicos se concentraron entonces al vacío para proporcionar el producto bruto. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 80/20 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionil]-3-metil-urea como un sólido blanco: EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₈Cl₂N₂O₃ (M⁺) 344,0694, encontrado 344,0699.

Ejemplo 2

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



Una solución de diisopropilamida de litio recién preparada (23 mL de una solución stock 0,31 M, 7,13 mmol) enfriado a -78°C se trató con ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (696 mg, 3,39 mmol) en tetrahidrofurano/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (8,5 mL, 3:1). La solución resultante se agitó a -78°C durante 45 min. Durante este tiempo, la reacción se trató con una solución de 2-bromometil-tetrahidrofurano (672 mg, 4,07 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. La reacción se calentó entonces a 25°C y se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición gota a gota de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El solvente en exceso se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se trató con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta que la solución fue ácida. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de litio (1 x 100 mL), secado sobre sulfato sódico, filtrado, y concentrado al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo con ácido acético glacial) proporcionó ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propiónico (692,3 mg, 70,8%) como un sólido blanco: pf 100-102°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₃H₁₄Cl₂O₃ (M+H)⁺ 289,0399, encontrado 289,0404.

ES 2 276 097 T3

Una solución de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propiónico (204,5 mg, 0,70 mmol), 2-amino-tiazol (71 mg, 0,70 mmol), y benzotriazol-1-ilooxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (314 mg, 0,70 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,55 mL) se trató con *N,N*-diisopropiletiloamina (260 μ L, 1,49 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 25°C durante 18 h. Tras este tiempo, la reacción se diluyó con agua (50 mL). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2-il)-*N*-tiazol-2-il-propionamida (232,2 mg, 88,4%) como un sólido blanco: pf 69-71°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_2S$ (M^+) 370,0309, encontrado 370,0309.

10 Ejemplo 3

2-(4-Metanosulfonyl-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-*N*-tiazol-2-il-propionamida



Una solución de ácido (R)-(+)-tetrahydro-2-furoico (8,0 g, 68,9 mmol) en tetrahydrofurano seco (100 mL) bajo argón, enfriado en un baño de hielo, se trató gota a gota con dimetilsulfuro de boro (19,6 mL, 207,0 mmol). La reacción se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 2 h, y se reenfrío entonces a 0°C en un baño de hielo. La reacción se paró entonces por la adición gota a gota de agua. La reacción se diluyó con más agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 25/75 hexanos/acetato de etilo) proporcionó (R)-(tetrahydro-furan-2-il)-metanol (5,91 g, 84%) como un aceite incoloro: $[\alpha]_{D}^{23} = -16,69^\circ$ (c=5,2, cloroformo).

Una solución de (R)-(tetrahydro-tiopirán-3-il)-metanol (1,0 g, 9,8 mmol) en cloruro de metileno (35 mL) se enfrió a -78°C y se trató entonces con 2,6-lutidina (1,71 mL, 14,7 mmol) seguido por anhídrido trifluorometanosulfónico (1,98 mL, 11,76 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 40 min y se diluyó entonces con hexanos (40 mL). La mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar ácido trifluorometanosulfónico (R)-tetrahydro-furan-2-ilo metil éster como un aceite en bruto.

Una solución de ácido 4-(tiometil)fenilacético (6,91 g, 37,9 mmol) en metanol (100 mL) se trató lentamente con ácido sulfúrico concentrado (1 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 19 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (3 x 300 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar (4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (7,28 g, 98%) como un líquido amarillo que se utilizó sin más purificación: EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{12}O_2S$ (M^+) 196,0558, encontrado 196,0559.

Una solución de diisopropilamina (1,21 mL, 8,62 mmol) en tetrahydrofurano seco (30 mL) se enfrió a -78°C bajo argón y se trató entonces con una solución 2,5 M de *n*-butilitio en hexanos (3,3 mL, 8,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego tratado gota a gota con una solución de (4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (1,47 g, 7,5 mmol) en tetrahydrofurano seco (10 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (3,34 mL). La mezcla de reacción se volvió de color dorado y se dejó agitar a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución de ácido trifluorometanosulfónico éster (R)-tetrahydro-furan-2-il metilo (2,30 g, 9,8 mmol) en tetrahydrofurano seco (10 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se paró con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se concentró entonces al vacío para eliminar el tetrahydrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 9/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionato de metilo (0,810 g, 39%) como un aceite amarillo pálido: $[\alpha]_{D}^{23} = -10,87^\circ$ (c=0,46, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{20}O_3S$ (M^+) 280,1133, encontrado 280,1130.

Una solución del 2-(4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionato de metilo (0,693 g, 2,47 mmol) en metanol (10 mL) se trató con una solución de litio acuosa 0,8M (4,01 mL, 4,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 h y luego se concentró al vacío para extraer metanol. La fase acuosa remanente fue acidificado a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico al 10% y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 10 mL), secado sobre

ES 2 276 097 T3

sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido 2-(4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydrofuran-2(R)-il)-propiónico (0,653 g, 99%) como un aceite amarillo pálido que cristalizó mientras perduraba: pf 105-107°C; $[\alpha]^{23}_{589} = -14,93^\circ$ (c=0,75, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{18}O_3S$ (M^+) 266,0976, encontrado 266,0976.

5

Una solución del ácido 2-(4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydrofuran-2(R)-il)-propiónico (0,075 g, 0,28 mmol), benzotriazol-1-ilooxi-tris(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (0,186 g, 0,42 mmol), y 2-aminotiazol (0,042 g, 0,42 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a 25°C se trató con trietiloamina (0,12 mL, 0,84 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (10 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas secuencialmente con agua (1 x 10 mL), una solución de hidróxido de sodio acuosa 1N (1 x 10 mL), una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (1 x 10 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía de biotage (FLASH 40S, Sílice, 2/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2-(4-metanosulfanil-fenil)-3-(tetrahydrofuran-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (0,068 g, 70%) como una espuma amarilla pálida: $[\alpha]^{23}_{589} = -32,91^\circ$ (c=0,24, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$ (M^+) 348,0966, encontrado 348,0968.

15

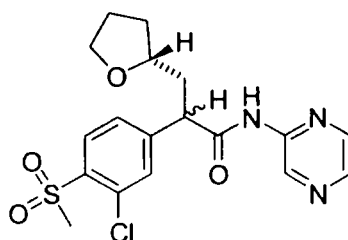
Una solución de 2-(4-metanosulfanil-fenil)-3-(tetrahydrofuran-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (0,061 g, 0,18 mmol) en ácido fórmico (0,20 mL, 5,25 mmol) se enfrió a 0°C y luego se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,10 mL, 0,875 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 5 min y se calentó entonces a 25°C, donde se agitó durante 1 h. La reacción se reenfrío a 0°C y luego se paró con una solución de bisulfito de sodio acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40S, Sílice, 2/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydrofuran-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (0,062 g, 70%) como una espuma blanca: $[\alpha]^{23}_{589} = -33,0^\circ$ (c=0,20, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_4S_2$ (M^+) 380,0864, encontrado 380,0873.

25

Ejemplo 4

30 *2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida*

35



40

Una solución de de tricloruro de aluminio (54,9 g, 412 mmol) en cloroformo (180 mL) bajo argón enfriado a 0°C se trató gota a gota con una solución de cloroacetato de metilo (24,3 mL, 264 mmol) en cloroformo (180 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se trató gota a gota con una solución de 2-clorotioanisol (39,4 g, 247 mmol) en cloroformo (180 mL). La mezcla de reacción se volvió de color rojo. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción luego se vertió lentamente sobre el hielo (700 mL). La mezcla amarilla resultante se agitó durante 15 min y luego se filtró a través de celite para extraer las sales de aluminio. El filtrado se extrajo luego con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 50 mL). Los orgánicos se secaron luego sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acetato de metilo (36,4 g, 60%) como un aceite amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_9ClO_3S$ (M^+) 243,9961, encontrado 243,9958.

45

50

Una solución de (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acetato de metilo (61,7 g, 252 mmol) en tolueno (120 mL) se calentó a 50°C. Esta solución calentada se trató luego gota a gota con una solución de hidróxido de sodio acuosa 3M (105 mL, 313 mmol) a través de un embudo de goteo, con cuidado de mantener la temperatura debajo de 60°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante otra 1,5 h, durante este tiempo, un precipitado amarillo empezó a formarse. Después de este tiempo, el calor se extrajo, y la solución caliente se trató gota a gota con ácido clorhídrico concentrado (10,6 mL, 290 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a 25°C y luego se agitó a 25°C durante 16 h. El sólido se filtró y luego se lavó con agua (50 mL) y tolueno (50 mL). El sólido se secó por succión durante 1 h y luego se secó en un desecador de alto vacío para proporcionar el ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acético (57,22 g, 98%) como un sólido blanco: pf 166°C (dec); FAB-HRMS m/e calculado para $C_9H_7ClO_3S$ ($M+Na$)⁺ 252,9702, encontrado 252,9700.

55

60

Un frasco de reacción equipado con agitador mecánico se cargó con hidrato de hidrazina (8,5 mL, 273 mmol). El hidrato de hidrazina se enfrió a -50°C y luego se trató con el ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acético (12,6 g, 54,6 mmol) en una porción. Se efectuó una reacción exotérmica que aumentó la temperatura. La mezcla lechosa blanca

65

ES 2 276 097 T3

resultante se calentó luego a 80°C. Después de alcanzar 80°C, el elemento calentado se extrajo, y la mezcla de reacción se trató entonces con hidróxido de potasio (2,09 g, 31,7 mmol) en una porción. Se observó una reacción exotérmica. La reacción se agitó luego a 25°C hasta que la temperatura de reacción se enfrió hasta 80°C. Tras este tiempo, se añadió otra porción de hidróxido de potasio (2,09 g, 31,7 mmol). Otra vez, se observó una reacción exotérmica, y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a 80°C. Una vez a 80°C, una tercera porción de hidróxido de potasio (2,09 g, 31,7 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. Otra reacción exotérmica se observó, y después de enfriarse a 80°C, se añadió la cuarta y final porción de hidróxido de potasio (2,09 g, 31,7 mmol). En este punto, se añadió el elemento calentador, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción homogénea resultante se enfrió a 25°C y luego se diluyó con agua (12 mL). La mezcla de reacción fue luego transferida a un embudo de separación, aclarando con agua adicional (12 mL) y éter dietílico (40 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se transfirió a un frasco. La fase orgánica se extrajo con agua (2 x 15 mL). Las fases acuosas se combinaron y se trataron con heptano (20 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente. Esta solución agitada se trató luego gota a gota con ácido clorhídrico concentrado (26 mL) durante 30 min mientras la temperatura se mantuvo bajo 50°C con un baño de hielo. Una suspensión turbia se formó, y esta suspensión se agitó a 25°C durante 3 h. El sólido que se formó se recogió por filtración y luego se lavó secuencialmente con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (2 x 6 mL), heptano (1 x 12 mL), y una solución de heptano/éter dietílico (15 mL, 4:1). El sólido resultante se secó bajo alto vacío para proporcionar el ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil) acético (10,48 g, 89%) como un sólido grisáceo: pf 105,6-108,4°C; EI-HRMS m/e calculado para C₉H₉ClO₂S (M⁺) 216,0012, encontrado 216,0022.

Una solución del ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil) acético (7,00 g, 32,30 mmol) en metanol (150 mL) se trató lentamente con ácido sulfúrico concentrado (2,8 mL, 52,65 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se concentró al vacío para extraer el metanol. El residuo se diluyó con acetato de etilo (500 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 200 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 200 mL), secado sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (7,41 g, 99,4%) como un aceite amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₁ClO₂S (M⁺) 230,0168, encontrado 230,0166.

Una solución de (R)-(tetrahidro-tiopiran-3-il)-metanol (preparada como en el Ejemplo 3, 0,418 g, 4,095 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se enfrió a -78°C y se trató entonces con 2,4,6-colidina (830 μL, 6,3 mmol) seguido por anhídrido trifluorometanosulfónico (830 μL, 4,91 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 40 min y se diluyó entonces con hexanos (20 mL). La mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el (R)-tetrahidro-furan-2-il trifluorometano-sulfonato de metilo como un aceite en bruto.

Una solución de diisopropilamina (0,55 mL, 3,94 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) se enfrió a -78°C bajo argón y se trató entonces con una solución 2,5M de *n*-butillitio en hexanos (1,51 mL, 3,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego se trató gota a gota con una solución del (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (0,72 g, 3,15 mmol) en tetrahidrofurano seco (3,5 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,2 mL). La mezcla de reacción se volvió de color dorada y se dejó agitar a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución de (R)-tetrahidro-furan-2-ilo trifluoro-metanosulfonato de metilo (0,959 g, 4,10 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 52 h. La mezcla de reacción se paró con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 mL) y luego se concentró al vacío para extraer tetrahidrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 9/1 hexanos/acetato de etilo eluido con 85/15 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionato de metilo (0,519 g, 52%) como un aceite amarillo pálido: [α]_D²³₅₈₉ = -19,02° (c=0,51, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₉ClO₃S (M⁺) 314,0743, encontrado 314,0743.

Una solución del éster del ácido 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propiónico (0,519 g, 1,65 mmol) en metanol (7 mL) se trató con una solución de hidróxido de litio acuosa (40,7 mL, 33,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1,5 h y luego se concentró al vacío para extraer el metanol. La fase acuosa restante se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico al 10% y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propiónico bruto (0,495 g, 95,8%) como un aceite amarillo pálido que cristalizó mientras perduraba: pf 93-96°C; [α]_D²³₅₈₉ = -23,70° (c=0,46, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₇ClO₃S (M⁺) 300,0587, encontrado 300,0579.

Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propiónico (60 mg, 0,2 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (110 μL, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se dejó calentar a 25°C. La reacción se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahidrofurano seco (5 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-aminopirazina (57 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y piridina (65 μL, 0,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (2 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas

ES 2 276 097 T3

se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 1/4 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-pirazin-2-il-3(R)-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida (50 mg, 66,1%) como una goma incolora: $[\alpha]_{589}^{23} = -43,33^\circ$ (c=0,45, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{20}ClN_3O_2S$ (M^+) 377,0965, encontrado 377,0979.

5

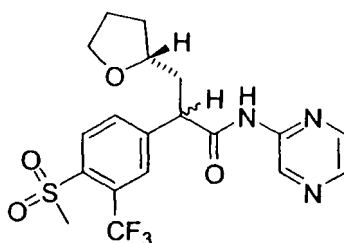
Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionamida (0,060 g, 0,16 mmol) en ácido fórmico (0,19 mL, 4,8 mmol) se enfrió a 0°C y luego tratado con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,10 mL, 0,8 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min y luego se paró con una solución de bisulfito de sodio acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y extraído con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol (1 mL) y se trató gota a gota con una solución de permanganato de potasio (0,028 g, 0,176 mmol) en agua (0,5 mL). La solución marrón oscura se agitó a 25°C durante 30 min, y se diluyó entonces con metanol (10 mL). La mezcla de reacción se filtraron para extraer los sólidos, y el filtrado se concentró al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo a 1/4 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionamida (44 mg, 67,1%) como una goma incolora: $C_{18}H_{20}ClN_3O_4S$ (M^+) 409,0863, encontrado 409,0868.

15

Ejemplo 5

20 *2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionamida*

25



30

Una solución de ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acético (4,90 g, 22,06 mmol) en metanol (40 mL) se trató con ácido sulfúrico concentrado (7 gotas). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h. La reacción se concentró luego al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar el (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetato de metilo (5,02 g, 96%) como un aceite incoloro.

35

Una solución de diisopropilamina (1,86 mL, 13,29 mmol) en tetrahydrofurano seco (45 mL) enfriado a -78°C bajo argón se trató con una solución de *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (5,10 mL, 12,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego se trató gota a gota con una solución de (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetato de metilo (2,51 g, 10,63 mmol) en tetrahydrofurano seco (15 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (6,5 mL). La mezcla de reacción se volvió de color dorado y se dejó agitar a -78°C durante 1 h. Tras este tiempo, la reacción se trató con una solución del éster de metilo del ácido (R)-tetrahidro-furan-2-il trifluorometanosulfónico (preparado como en el Ejemplo 3, 3,23 g, 13,81 mmol) en tetrahydrofurano seco (15 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se paró con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se concentró luego al vacío para extraer el tetrahydrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 85/15 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionato de metilo (2,50 g, 39%) como un aceite incoloro: $[\alpha]_{589}^{23} = -18,62^\circ$ (c=0,29, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{20}O_3S$ ($M+Na$)⁺ 343,0928, encontrado 343,0927.

40

45

50

Una solución del 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionato de metilo (1,97 g, 6,15 mmol) en *N,N*-dimetilformamida seca (20 mL) a 25°C bajo argón se trató cuidadosamente con tiometóxido de sodio (0,680 g, 9,27 mmol) y se calentó luego a 100°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío para extraer la *N,N*-dimetilformamida. El residuo remanente se suspendió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió luego en metanol (40 mL) y se trató con una solución de hidróxido de litio acuosa (20,60 mL, 16,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 h y luego se concentró al vacío para extraer el metanol. La fase acuosa remanente fue acidificada a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico al 10% y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido 2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propiónico puro (1,71 g, 83%) como un aceite amarillo pálido: $[\alpha]_{589}^{23} = -23,26^\circ$ (c=0,49, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{17}F_3O_3S$ ($M-H_2O$)⁺ 316,0744, encontrado 316,0749.

60

65

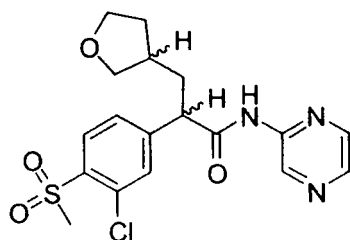
ES 2 276 097 T3

Una solución de ácido 2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propiónico (67 mg, 0,20 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,11 mL, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se dejó calentar a 25°C, y luego se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahydrofurano seco (5 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-aminopirazina (57 mg, 0,60 mmol) en tetrahydrofurano (2 mL) y piridina (0,065 mL, 0,80 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-*N*-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida (51 mg, 61%) como goma descoloreada: EI-HRMS *m/e* calculado para C₁₉H₂₀F₃N₃O₂S (M)⁺ 411,1228, encontrado 411,1229.

Una solución de 2-(4-metilsulfanil-3-trifluoro-metil-fenil)-*N*-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida (0,054 g, 0,13 mmol) en ácido fórmico (0,16 mL, 3,0 mmol) enfriado a 0°C se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,08 mL, 0,65 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min y luego se paró con una solución de bisulfito de sodio acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol (1 mL) y se trató gota a gota con una solución de permanganato de potasio (0,023 g, 0,143 mmol) en agua (0,5 mL). La solución marrón oscura se agitó a 25°C durante 30 min y luego se diluyó con metanol (10 mL). La mezcla de reacción se filtró para extraer los sólidos, y el filtrado se concentró al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 7/3 hexanos/acetato de etilo to 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-*N*-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida (33 mg, 57,3%) como goma descoloreada: EI-HRMS *m/e* calculado para C₁₉H₂₀F₃N₃O₄S (M)⁺ 443,1127 encontrado 443,1137.

Ejemplo 6

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-*N*-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propionamida



Una solución de tetrahydro-3-furanmetanol (3,0 g, 29,4 mmol) en cloruro de metileno (45 mL) a 25°C se trató con 4-(dimetilamino)piridina (3,99 g, 32,31 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (5,60 g, 29,37 mmol), y la mezcla de reacción se pudo agitar a 25°C toda la noche. La reacción fue luego transferida en un embudo de separación y se lavó luego con una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N (30 mL) y una solución acuosa de bicarbonato sódico (20 mL). La fase orgánica se secó luego sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 60/40 hexanos/acetato de etilo) proporcionó tolueno-4-sulfonato tetrahydro-furan-3-il de metilo (6,57 g, 97%) como un aceite incoloro: (ES)⁺-HRMS *m/e* calculado para C₁₂H₁₆O₄S (M+Na)⁺ 279,0661, encontrado 279,0664.

Una solución del tolueno-4-sulfonato tetrahydro-furan-3-il de metilo (6,50 g, 25,36 mmol), yoduro de sodio (11,02 g, 73,54 mmol), y acetona (200 mL) se calentó a 60°C durante 16 h. La suspensión resultante se enfrió luego a 10°C y se filtró. Las sales se aclararon con acetona fría (50 mL). El filtrado y los lavados se concentraron luego al vacío hasta formar una lechada densa. A ésta lechada se añadió cloruro de metileno (100 mL), y el precipitado se eliminó por filtración y se lavó con cloruro de metileno (20 mL). El filtrado y los lavados se secaron luego sobre sulfato magnésico, se filtró a través de rejilla de gel de sílice, y luego se concentraron al vacío para proporcionar el 3-yodometil-tetrahydro-furano como un aceite amarillo pálido.

Una solución de diisopropilamina (0,84 mL, 5,98 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de argón y luego se trató con una solución de *n*-butillitio 2,5M en hexanos (2,29 mL, 5,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. Tras este tiempo, la reacción se trató lentamente con una solución del (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 4, 1,20 g, 5,20 mmol) en tetrahydrofurano (5 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (0,75 mL). La solución amarilla brillante se dejó agitar a -78°C durante 1 h, tras dicho tiempo, una solución de 3-yodometil-tetrahydro-furano (2,21 g, 10,4 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (0,69 mL) y tetrahydrofurano (5 mL) se añadió a través de una cánula. La mezcla de reacción se dejó luego calentar a 25°C, donde se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (30 mL) y extraído con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se combinaron luego y lavados con una solución de ácido sulfúrico acuoso

ES 2 276 097 T3

al 10% (25 mL) y una solución acuosa de bicarbonato sódico (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron luego sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 75/25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-3-il-propionato de metilo (663 mg, 41%) como un aceite amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{19}ClO_3S$ (M^+) 314,0743, encontrado 314,0729.

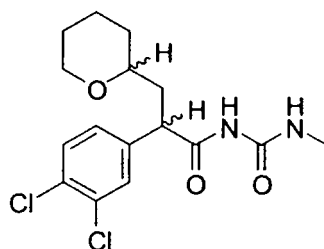
Una solución del 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-3-il-propionato de metilo (663 mg, 2,11 mmol) en ácido fórmico (0,79 mL) y tetrahydrofurano (2,89 mL) se enfrió en un baño de hielo a 0°C y luego se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (1,19 mL, 10,53 mmol). La reacción luego se calentó lentamente a 25°C y se agitó a 25°C durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción se enfrió a 0°C y luego se paró con una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 40S, Sílice, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propionato de metilo (729 mg, 100%) como un sólido ceroso blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{19}ClO_5S$ ($M+Na$)⁺ 369,0534, encontrado 369,0536.

Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propionato de metilo (729 mg, 2,10 mmol) en etanol (20 mL) se trató con una solución de hidróxido de potasio (694 mg, 10,51 mmol) en agua (7 mL). La reacción se agitó durante 3 h a 25°C, se concentraron al vacío para extraer el etanol, y luego se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N. La mezcla resultante se extrajo luego con cloruro de metileno (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propiónico ácido (654 mg, 94%) como una espuma blanca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{17}ClO_3S$ ($M+Na$)⁺ 355,0377, encontrado 355,0382.

Una solución de trifenilfosfina (118 mg, 0,45 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) enfriado a 0°C se trató con N-bromosuccinimide (91 mg, 0,51 mmol). Sobre la disolución completa, la solución púrpura enfriada se trató entonces con el ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propiónico (100 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 20 min y luego se calentó a 25°C, donde se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción púrpura se trató entonces con 2-aminopirazina (43 mg, 0,45 mmol) y piridina (0,07 mL, 0,90 mmol) y agitada durante 16 h a 25°C. La reacción se diluyó entonces con agua (10 mL) y extraído con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 1,5/98,5 cloruro de metileno/metanol) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propionamida (46 mg, 37%) como una espuma amarilla clara: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{20}ClN_3O_4S$ ($M+H$)⁺ 410,0936, encontrado 410,0940.

Ejemplo 7

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionil]-3-metilo urea



Una solución de diisopropilamina (2,63 mL, 18,2 mmol) en tetrahydrofurano (120 mL) enfriado a -78°C bajo una atmósfera de argón se trató con una solución de n-butillitio 2,0M en hexanos (9,1 mL, 18,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, tras dicho tiempo, una solución del (3,4-dicloro-fenil)-acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 1, 3,62 g, 16,5 mmol) en tetrahydrofurano (20 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (6 mL) se añadió lentamente a través de una cánula. La solución amarilla brillante se dejó agitar a -78°C durante 1 h, tras dicho tiempo, una solución de 2-bromometil-tetrahydro-piran (2,5 mL, 19,8 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (4 mL) se añadió a través de una cánula. La mezcla de reacción se dejó luego calentar a 25°C, donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición de una solución saturada acuosa de amonio (30 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90/10 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-tetrahydro-piran-2-il)-propionato de metilo (4,68 g, 89%) como un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2O_3$ (M^+) 316,0633, encontrado 316,0625.

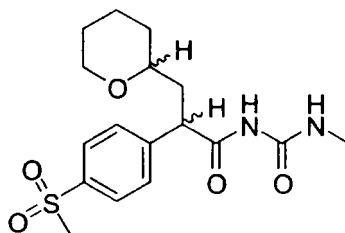
Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-tetrahydro-piran-2-il)-propionato de metilo (374 mg, 1,19 mmol), metilurea (176 mg, 2,38 mmol), y una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4% p., 2,5 mL, 1,78 mmol) se calentó a 100°C durante 8 h. En un cierto tiempo, la mezcla de reacción se volvió turbio en apariencia. Tras este tiempo, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y luego se filtró a través de un lecho

ES 2 276 097 T3

de gel de sílice. El filtrado se concentró luego al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 95/5 hexanos/acetato de etilo a 60/40 hexanos/acetato de etilo) proporcionó los dos pares diastereoméricos de 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil urea (76 mg, 19%) como sólidos blancos: (1) primer par de diastereómeros: pf 172,8-174,2°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (M^+) 358,0851, encontrado 358,0848; (2) segundo par de diastereómeros: EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (M^+) 358,0851, encontrado 358,0848.

Ejemplo 8

10 *1-[2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-urea*



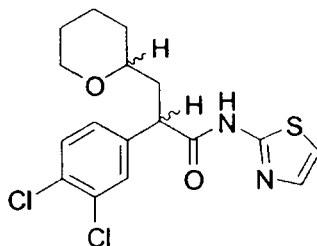
Una solución del ácido 4-(metanosulfonil)fenil acético (43,63 g, 0,204 mol) en metanol (509 mL) se trató lentamente con ácido sulfúrico concentrado (2 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 19 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se concentró al vacío para extraer metanol. El residuo se diluyó con acetato de etilo (800 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 200 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 200 mL), secado sobre sulfato sódico, filtrado, y concentrado al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, 70-230 malla, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 4-(metanosulfonil)fenil acetato de metilo (45,42 g, 98%) como un aceite amarillo que solidificó en un sólido color crema hasta que se asentó en un cierto tiempo a 25°C: pf 78-80°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{12}O_4S$ (M^+) 228,0456, encontrado 228,0451.

Una solución de diisopropilamina (0,67 mL, 4,82 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) enfriado a -78°C bajo una atmósfera de argón se trató con una solución 2,5M de *n*-butillitio en hexanos (1,93 mL, 4,82 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. Tras este tiempo, la reacción se trató con una solución de (4-metanosulfonil-fenil)-acetato de metilo (1,00 g, 4,38 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (2 mL). La solución amarilla brillante se dejó agitar a -78°C durante 1 h, tras dicho tiempo, una solución de 2-bromometil-tetrahidro-piran (0,67 mL, 5,26 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1 mL) se añadió a través de una cánula. La mezcla de reacción se dejó luego calentar a 25°C, donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionato de metilo (157 mg, 11%) como un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{22}O_5S$ (M^+) 326,1188, encontrado 326,1189.

Una solución de 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionato de metilo (75 mg, 0,23 mmol), metilurea (34 mg, 0,46 mmol), y una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4% peso, 0,49 mL, 0,35 mmol) y metanol (0,5 mL) se calentó a 100°C durante 8 h. En un cierto tiempo, la mezcla de reacción se volvió turbia en apariencia. Tras este tiempo, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y luego se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 30/70 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 1-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-urea (5 mg, 6%) como un aceite incoloro: FAB-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{24}N_2O_5S$ ($M+H$)⁺ 369,1484, encontrado 369,1495.

Ejemplo 9

55 *2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida*



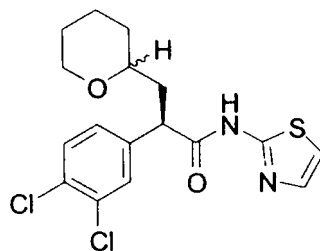
ES 2 276 097 T3

Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-tetrahidro-piran-2-il)-propionato de metilo (preparado como en el Ejemplo 7, 4,68 g, 14,75 mmol) en etanol (150 mL) se trató con una solución de hidróxido de potasio (1,66 g, 29,50 mmol) en agua (16 mL), y la reacción se agitó a 25°C 1 h. La reacción se diluyó entonces con agua (50 mL), se concentraron al vacío para extraer el etanol, y luego se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N. El producto se extrajo luego con cloruro de metileno (3 x 20 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90/10 cloruro de metileno/metanol más 1% ácido acético) proporcionó ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (3,91 g, 87%) como un aceite incoloro claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₆Cl₂O₃ (M⁺) 302,04765, encontrado 302,0473.

Una solución de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (81 mg, 0,27 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se trató con *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametilouronio hexafluorofosfato (112 mg, 0,29 mmol), *N,N*-diisopropiletiloamina (0,14 mL, 0,80 mmol), y 2-aminotiazol (40 mg, 0,40 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (1 x 10 mL), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (1 x 10 mL), una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N (1 x 10 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 10 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90/10 hexanos/acetato de etilo a 60/40 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-*N*-tiazol-2-il-propionamida (35 mg, 34%) como un aceite amarillo claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₂S (M⁺) 384,0466, encontrado 384,0468.

Ejemplo 10

2(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-*N*-tiazol-2-il-propionamida



Una solución de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (preparado como en el Ejemplo 9, 2,56 g, 8,44 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) enfriado a -78°C se trató con trietilamina (1,30 mL, 9,65 mmol) seguido por cloruro de trimetilacetilo (1,10 mL, 8,84 mmol). La lechada blanca resultante se agitó a -78°C durante 15 min y luego a 0°C durante 45 min. en un frasco separado, una solución de (S)-4-isopropil-2-oxazolidinona (1,04 g, 8,04 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) enfriado a -78°C se trató con una solución 2,5M de *n*-butillitio en hexanos (3,4 mL, 8,44 mmol). La solución se agitó a -78°C durante 10 min y luego se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 10 minutos adicionales. Tras este tiempo, la primera mezcla de reacción se re-enfrió a -78°C. La segunda mezcla de reacción se añadió a la primera mezcla de reacción durante un periodo de 5 min a través de una cánula. La mezcla de reacción combinada se agitó luego a -78°C durante 15 min y luego se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 1,5 horas adicionales. Tras este tiempo, la reacción se paró por la adición de una solución acuosa saturada de bisulfato sódico (25 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 15 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 15 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, hexanos a 80/20 hexanos/acetato de etilo) proporcionó dos productos: (1) 3-[2(S)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionil]-4(S)-isopropil-oxazolidin-2-ona (506 mg, 15%) como un aceite incoloro claro; y (2) 3-[2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionil]-4(S)-isopropil-oxazolidin-2-ona (560 mg, 17%) como un aceite incoloro claro.

Una solución de 3-[2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionil]-4(S)-isopropil-oxazolidin-2-ona (560 mg, 1,40 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) y agua (10 mL) enfriado a 0°C se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,7 mL) e hidróxido de litio (117 mg, 2,80 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Tras este tiempo, la reacción se paró con una solución acuosa de sulfato sódico (0,71 g, 5,6 mmol en 4 mL) seguido por la adición de una solución acuosa de bicarbonato sódico 0,5N (13 mL). El tetrahidrofurano se eliminó entonces al vacío. El residuo se diluyó con agua (60 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 mL). La fase acuosa se acidificó a pH=2 con una solución acuosa 5N de ácido clorhídrico y luego se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron luego sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (203 mg, 48%) como un aceite incoloro claro.

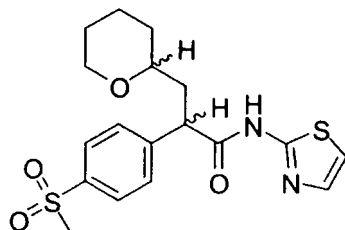
Una solución de 2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico ácido (80 mg, 0,26 mmol), benzotriazol-1-ilooxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluoro-fosfato (177 mg, 0,40 mmol), y 2-aminotiazol (40 mg, 0,40 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a 25°C se trató con trietiloamina (0,11 mL, 0,79 mmol). La mezcla de reacción re-

ES 2 276 097 T3

sultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (10 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas secuencialmente con agua (1 x 10 mL), una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (1 x 10 mL), una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (1 x 10 mL), y una solución saturada de cloruro sódico (1 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 95/5 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (57 mg, 57%) como una espuma blanca: EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₂S (M⁺) 384,066, encontrado 384,1467.

10 Ejemplo 11

2-(4-Metanosulfonyl-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida

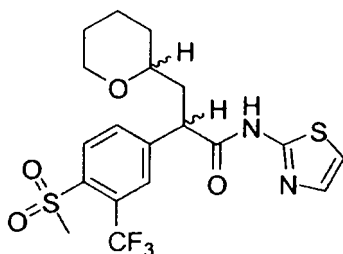


Una solución de 2-(4-metanosulfonyl-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionato de metilo (preparado como en el Ejemplo 8, 75 mg, 0,23 mmol) en etanol (5 mL) se trató con una solución de hidróxido de potasio (32 mg, 0,58 mmol) en agua (1 mL). La reacción se agitó durante 3 h a 25°C. La reacción se concentró luego al vacío para extraer el etanol y luego se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N. Esta solución se extrajo luego con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, hexanos a 60/40 hexanos/acetato de etilo más 1% ácido acético) proporcionó ácido 2-(4-metanosulfonyl-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (60 mg, 85%) como un sólido blanco: FAB-HRMS m/e calculado para C₁₅H₂₀O₅S (M+H)⁺ 313,1109, encontrado 313,1111.

Una solución de ácido 2-(4-metanosulfonyl-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (60 mg, 0,19 mmol), benzotriazol-1-ilooxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluoro-fosfato (127 mg, 0,29 mmol), y 2-aminotiazol (28 mg, 0,29 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) a 25°C se trató con trietiloamina (0,08 mL, 0,58 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (10 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas secuencialmente con agua (1 x 10 mL), una solución acuosa de hidróxido sódico 1N (1 x 10 mL), una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N (1 x 10 mL), y una solución saturada de cloruro sódico (1 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 20/80 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metanosulfonyl-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (54 mg, 71%) como un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₈H₂₂N₂O₄S₂ (M⁺) 394,1021, encontrado 394,1021.

45 Ejemplo 12

2-(4-Metilsulfonyl-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



Una solución de (tetrahidro-piran-2-il)-metanol (3,40 g, 29,26 mmol) en cloruro de metileno seco (140 mL) y 2,6-lutidina (5,23 mL, 45,02 mmol) se enfrió a -78°C bajo argón y luego se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico (5,78 mL, 35,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y luego se diluyó con hexanos (200 mL). La mezcla se lavó luego con una solución acuosa de bicarbonato sódico al 50% (150 mL), se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró al vacío para proporcionar trifluoro-metanosulfonato de tetrahidro-piran-2-ilo metilo como un aceite en bruto que se utilizó sin más purificación.

Una solución de diisopropilamina (7,04 mL, 49,97 mmol) en tetrahidrofurano seco (140 mL) enfriado a -78°C bajo argón se trató con una solución 2,5M de *n*-butillitio en hexanos (19,8 mL, 49,5 mmol). La mezcla de reacción se

ES 2 276 097 T3

agitó a -78°C durante 30 min y luego se trató gota a gota con una solución de ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acético (5,00 g, 22,51 mmol) en tetrahidrofurano seco (25 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (8,5 mL). La mezcla de reacción se volvió de color dorado y se dejó agitar a -78°C durante 1 h. Tras este tiempo, la reacción se trató con una solución de trifluorometanosulfonato de tetrahidro-piran-2-il metilo (7,26 g, 29,26 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C , donde se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se paró entonces con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) y luego se concentró al vacío para extraer el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se acidificó a $\text{pH}=2$ utilizando una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 3/7 hexanos/acetato de etilo a 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó ácido 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (5,20 g, 72%) as a yellow gum: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{O}_3$ (M+Na) $^{+}$ 343,0931, encontrado 343,0928.

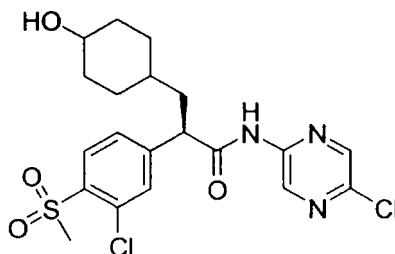
Una solución de ácido 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (5,20 g, 16,24 mmol) en *N,N*-dimetiloformamida seca (90 mL) a 25°C bajo argón se trató cuidadosamente con hidruro sódico 95% (410 mg, 17,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y luego se trató con tiometóxido de sodio (2,40 g, 32,48 mmol). Esta mezcla se calentó a 100°C durante 4,5 h y luego se concentró al vacío para extraer *N,N*-dimetiloformamida. El residuo se diluyó con agua (100 mL) y luego se acidificó a $\text{pH}=2$ utilizando una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N. La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 600 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 98/2 cloroformo/metanol to 9/1 cloroformo/metanol) proporcionó 2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico ácido (5,70 g, 100%) as a yellow gum: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ (M+Na) $^{+}$ 371,0899, encontrado 371,0902.

Una solución de ácido 2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (348 mg, 1,0 mmol) en ácido fórmico (1,20 mL, 30 mmol) y tetrahidrofurano (1,0 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (1,34 mL, 10 mmol). La solución resultante se dejó calentar a 25°C , donde se agitó durante 24 h. La reacción se reenfrió entonces a 0°C , se paró con una solución acuosa saturada de bisulfito sódico, y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (378 mg, 100%) como goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ (M+Na) $^{+}$ 403,0797 encontrado 403,0803.

Una solución de ácido 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (50 mg, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se trató con *N,N*-dimetiloformamida (3 gotas) y luego se enfrió a 0°C . La mezcla de reacción se trató entonces con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,08 mL, 0,156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se dejó calentar a 25°C , y luego se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahidrofurano seco (1 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-aminotiazol (28 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y 2,6-lutidina (0,08 mL, 0,65 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 7/3 hexanos/acetato de etilo a 6/4 hexanos/acetato de etilo a 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-*N*-tiazol-2-il-propionamida (37 mg, 61%) como una espuma blanca: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (M+H) $^{+}$ 463,0968 encontrado 463,0974.

Ejemplo 13

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-*N*-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida



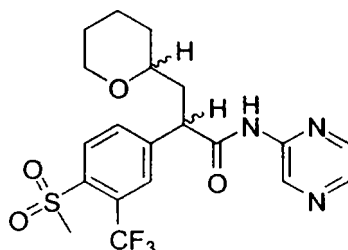
Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-*N*-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparado como en el Ejemplo 61, 30,0 mg, 0,064 mmol) en metanol (0,5 mL) se trató con borhidruro sódico (6,03 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 min. La reacción se diluyó entonces con acetato de etilo (5 mL) y se paró por la adición gota a gota de agua. La reacción se diluyó entonces con más agua (5 mL) y se concentró al vacío para extraer metanol. La lechada resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía

ES 2 276 097 T3

de Biotage (FLASH 12S, Sílice, 3/7 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida (29,0 mg, 96,3%) como una espuma amarilla clara: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ (M+H)⁺ 472,0859, encontrado 472,0866.

5 Ejemplo 14

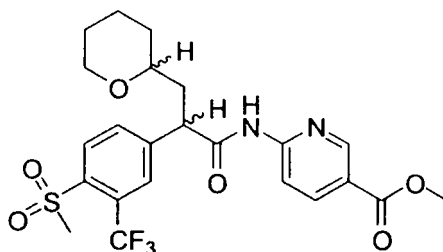
2-(4-Metanosulfonyl-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionamida



Una solución del ácido 2-(4-Metilsulfonyl-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (preparado como en el Ejemplo 12, 50 mg, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se trató con *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,08 mL, 0,156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se dejó calentar a 25°C, y luego se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahydrofurano seco (1 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-aminopirazina (15 mg, 0,156 mmol) en tetrahydrofurano (1 mL) y 2,6-lutidina (0,02 mL, 0,157 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 7/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2-(4-metanosulfonyl-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionamida (13 mg, 22%) como goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}F_3N_3O_4S$ (M+Na)⁺ 480,1175 encontrado 480,1177.

Ejemplo 15

6-[2-(4-Metilsulfonyl-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo

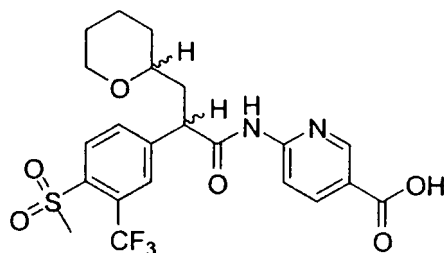


Una mezcla del ácido 6-aminonicotínico (4,0 g, 28,9 mmol), metanol (75 mL), y ácido clorhídrico concentrado (4 mL) se calentó bajo reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se concentró al vacío para extraer el metanol. El sólido resultante se trató con agua (20 mL) y bicarbonato sódico suficiente para ajustar el pH a pH=8. La solución se extrajo luego con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el 6-aminonicotato de metilo (3,12 g, 71%) como espuma blanca: EI-HRMS m/e calculado para $C_7H_8N_2O_2$ (M⁺) 152,0586, encontrado 152,0586.

Una solución del ácido 2-(4-Metilsulfonyl-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (preparado como en el Ejemplo 12, 300 mg, 0,79 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se trató con *N,N*-dimetilformamida (7 gotas) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,48 mL, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se dejó calentar a 25°C, y luego se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahydrofurano seco (6 mL) y se trató gota a gota con una solución 6-aminonicotinato de metilo (252 mg, 1,67 mmol) en tetrahydrofurano (5 mL) y 2,6-lutidina (0,48 mL, 3,95 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40S, Sílice, 7/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 6-[2-(4-Metilsulfonyl-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo (227 mg, 55%) como una espuma blanca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{25}F_3N_2O_6S$ (M+H)⁺ 537,1277 encontrado 537,1284.

Ejemplo 16

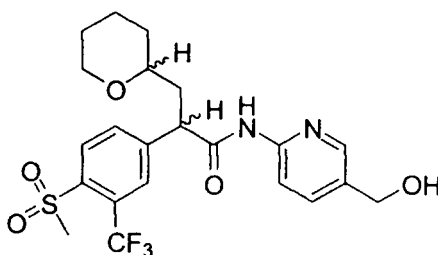
6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico ácido



Una solución del 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo (preparado como en el Ejemplo 15, 21 mg, 0,04 mmol) en metanol (0,40 mL) se trató con una solución de hidróxido sódico acuoso 1N (0,20 mL, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y se concentró al vacío para extraer metanol. El residuo acuoso resultante se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico bruto (15 mg, 75%) como goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{23}F_3O_6S$ (M+H)⁺ 501,1302, encontrado 501,1305.

Ejemplo 17

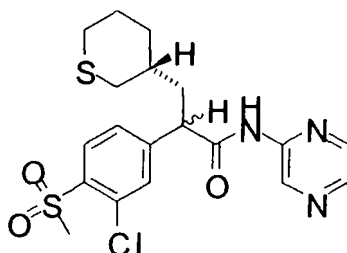
N-(5-Hidroximetil-piridin-2-il)-2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida



Una solución del 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo (preparado como en el Ejemplo 15, 129 mg, 0,25 mmol) en éter de etilo (6 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución de hidruro de litio aluminio 1,0M solución en dietiléter (0,30 mL, 0,30 mmol). La mezcla de reacción de color naranja se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción se paró entonces por la adición gota a gota de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40S Sílice, 8/2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la N-(5-hidroximetil-piridin-2-il)-2-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida (44 mg, 36%) como una espuma cremosa: EI-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{25}F_3N_2O_5S$ (M+H)⁺ 487,1509, encontrado 487,1514.

Ejemplo 18

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-tiopiran-3(R)-il)-propionamida



Una lechada del (3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 4, 1,00 g, 4,33 mmol) en ácido fórmico (6,54 mL, 92,30 mmol) se enfrió a 0°C y luego se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (1,47 mL, 13,85 mmol). La solución resultante se dejó calentar a 25°C, donde se agitó

ES 2 276 097 T3

durante 15 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo, y el producto se precipitó por la adición de (100 mL) de agua. El sólido se extrajo por filtración, se lavó con agua, y se secó por succión para proporcionar el (3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-acetato de metilo puro (1,11 g, 97,5%) como un sólido blanco: pf 54-57°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₁ClO₄S (M⁺) 262,0066, encontrado 262,0060.

Una solución de 3,3'-tiodipropionato de dimetilo (30,00 g, 144,0 mmol) en etilenglicol dimetil éter (200 mL), bajo nitrógeno, se trató con hidruro sódico (7,00 g, 145,8 mmol), y la reacción se calentó bajo reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a 25°C y se trató lentamente con una solución acuosa saturada bicarbonato sódico. El disolvente se extrajo luego al vacío, y el residuo resultante se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 150 mL) seguido por una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía de Biotage, realizado en dos series, (FLASH 40M, Sílice, 9/1 hexanos/éter dietílico) proporcionó el 4-hidroxi-5,6-dihidro-2H-tiopiran-3-carboxilato de metilo (12,89 g, 51,4%) como un aceite incoloro.

Una suspensión de levadura de panadero (levadura Saf-Instant, 30 g) en agua (700 mL) se trató con sacarosa (142 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 6 h. Tras este tiempo, se añadió el 4-hidroxi-5,6-dihidro-2H-tiopiran-3-carboxilato de metilo (4,06 g, 23,31 mmol). La lechada resultante se agitó a 25°C durante 22 h y luego se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (5 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 150 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 4(S)-hidroxi-tetrahidro-tiopiran-3(R)-carboxilato de metilo (4,08 g, 99,3%) como un aceite incoloro: $[\alpha]_{589}^{23} = +37,76^\circ$ (c=2,9, metanol)+.

Una solución del carboxilato 4(S)-hidroxi-tetrahidro-tiopiran-3(R)-de metilo (1,00 g, 5,674 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 mL), bajo argón, se trató con 1,1'-tiocarbonildiimidazol (2,085 g, 11,35 mmol) y piridina (6,88 µL, 8,511 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 36 h y se diluyó entonces con acetato de etilo (100 mL). La solución resultante se lavó secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 4/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 4(S)-(imidazol-1-carbotioiloxi)-tetrahidro-tiopiran-3(R)-carboxilato de metilo (901 mg, 55,4%) como un aceite beige: EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₁₄N₂O₃S₂ (M⁺) 286,0446, encontrado 286,0438.

Una solución de hidruro de tributiltino (1,702 mL, 6,292 mmol) en dioxano (82,59 mL) se trató con 2,2'-azobisisobutironitrilo (110,7 mg, 0,661 mmol). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2 h. La reacción se trató entonces con una solución de 4(S)-(imidazol-1-carbotioiloxi)-tetrahidro-tiopiran-3(R)-carboxilato de metilo (901 mg, 3,146 mmol) en dioxano (3 mL). La reacción se calentó bajo reflujo durante 30 min adicionales y luego se enfrió en un baño de hielo. El disolvente se extrajo al vacío. El residuo resultante se suspendió en acetonitrilo (100 mL) y se lavó con hexanos (3 x 30 mL). La solución resultante se concentró al vacío, se disolvió en tetrahidrofurano seco (18,07 mL) bajo argón, se enfrió en un baño de hielo, y luego se trató con una solución de litio aluminio 1,0M en tetrahidrofurano (3,159 mL, 3,159 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 20 min y se paró entonces por la adición de acetato de etilo (30 mL). La mezcla de reacción se trató entonces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó luego con acetato de etilo (2 x 25 mL), y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 7/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó (R)-(tetrahidro-tiopiran-3-il)-metanol (291 mg, 69,7%) como un aceite incoloro: $[\alpha]_{589}^{23} = -4,87^\circ$ (c=0,78, metanol); EI-HRMS m/e calculado para C₆H₁₂OS (M⁺) 132,0609, encontrado 132,0614.

Una solución de (R)-(tetrahidro-tiopiran-3-il)-metanol (180 mg, 1,36 mmol) en cloruro de metileno (16,82 mL) se enfrió a -78°C se trató con 2,6-lutidina (192,8 µL, 1,66 mmol) seguido por anhídrido trifluorometanosulfónico (268,0 µL, 1,63 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 10 min y se diluyó entonces con hexanos (20 mL). La mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetona (17 mL) y se trató con yoduro sódico (612,3 mg, 4,086 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 10 min y luego se concentró al vacío. El residuo se suspendió en cloruro de metileno (25 mL). Esta mezcla se lavó con agua (1 x 15 mL), secada sobre sulfato magnésico, filtrada, y concentrada al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12S, Sílice, 97/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 3(R)-yodometil-tetrahidro-tiopirano (139 mg, 42,2%) como un aceite amarillo pálido que no se caracterizó pero se usó inmediatamente para la reacción de alquilación.

Una solución de diispropilamida de litio 2,0M en heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (564,0 µL, 1,128 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina (157,0 µL, 1,040 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 mL) se enfrió a -78°C bajo nitrógeno se trató con (3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-acetato de metilo (269,4 mg, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y luego se calentó a 0°C. La reacción se trató entonces con una solución de 3(R)-yodometil-tetrahidro-tiopirano (71,00 mg, 0,293 mmol) en tetrahidrofurano seco (1 mL) y se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 19 h. La mezcla de reacción luego se paró con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y luego se concentró al vacío para extraer tetrahidrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concen-

ES 2 276 097 T3

traron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 4/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3(R)-(tetrahydro-tiopiran-3-il)-propionato de metilo (96 mg, 86,9%) como un aceite incoloro: $[\alpha]^{23}_{589} = +10,93^\circ$ (c=0,76, metanol); EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{21}ClO_4S_2$ (M^+) 376,0570, encontrado 376,0574.

5

Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3(R)-(tetrahydro-tiopiran-3-il)-propionato de metilo (247 mg, 0,655 mmol) en metanol (4,75 mL) se trató con una solución de hidróxido de litio acuoso (7,27 mL, 5,895 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1,5 h y luego se concentró al vacío para extraer el metanol. La fase acuosa remanente se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico al 10% y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3(R)-(tetrahydro-tiopiran-3-il)-propiónico bruto (227,0 mg, 95,5%) como una espuma amarilla clara: $[\alpha]^{23}_{589} = +12,21^\circ$ (c=0,79, metanol).

15

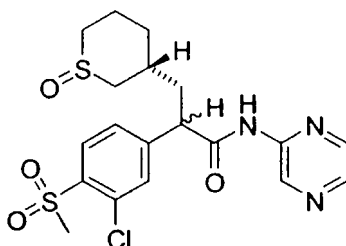
Una solución del ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3(R)-(tetrahydro-tiopiran-3-il)-propiónico (52 mg, 0,143 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se trató con *N,N*-dimetilformamida (0,1 mL) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (143 mL, 0,286 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se dejó calentar a 25°C, y luego se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahydrofurano seco (1 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-aminopirazina (27,2 mg, 0,286 mmol) en tetrahydrofurano (1 mL) y piridina (57,8 mL, 0,715 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (2 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-*N*-pirazin-2-il-3(R)-(tetrahydro-tiopiran-3-il)-propionamida (44 mg, 69,8%) como goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{22}ClN_3O_3S_2$ ($M+H$)⁺ 440,0864, encontrado 440,0867.

25

Ejemplo 19

30 *2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(1-oxo-hexahidro-1λ⁴-tiopiran-3(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida*

35



40

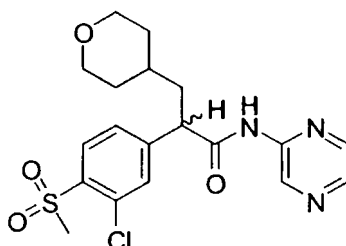
Una lechada de 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-*N*-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-tiopiran-3(R)-il)-propionamida (preparado como en el Ejemplo 18, 10,0 mg, 0,0227 mmol) en ácido fórmico (68,5 μL, 1,816 mmol) se enfrió a 0°C se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (7,7 μL, 0,068). La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 min. La reacción se paró por la adición de una solución de sulfito sódico acuoso al 10% (1 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12S, Sílice, 93/7 cloroformo/metanol) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(1-oxo-hexahidro-1λ⁴-tiopiran-3(R)-il)-*N*-pirazin-2-il-propionamida (10,0 mg, 96,5%) como una goma beige: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{22}ClN_3O_4S_2$ ($M+Na$)⁺ 478,0632, encontrado 478,0632.

50

Ejemplo 20

55 *2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida*

60



65

ES 2 276 097 T3

Una solución de (tetrahidro-piran-4-il)-metanol (1,0 g, 8,61 mmol, preparada de acuerdo a WO 99/00385) en cloruro de metileno (30 mL) a 25°C se trató con 4-(dimetilamino)piridina (1,17 g, 9,47 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo de (1,64 g, 8,61 mmol) y luego se dejó agitar a 25°C toda la noche. La reacción se transfirió luego a un embudo de separación y se lavó con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL), una solución acuosa de bicarbonato sódico (10 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40S, Sílice, 75/25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el tolueno-4-sulfonato de tetrahidro-piran-4-il de metilo (1,77 g, 76%) como un aceite incoloro.

Una solución de tolueno-4-sulfonato de tetrahidro-piran-4-ilo metilo (1,77 g, 6,55 mmol) y yoduro sódico (2,85 g, 18,99 mmol) en acetona (26 mL) se calentó a 60°C durante 16 h. La suspensión resultante se enfrió luego a 10°C y se filtró. Las sales se aclararon con acetona fría (5 mL), y el filtrado y lavados se concentraron al vacío en una lechada densa. Esta lechada se trató con cloruro de metileno (10 mL). El precipitado resultante se extrajo por filtración y se lavó con cloruro de metileno (10 mL). El filtrado y los lavados se secaron luego sobre sulfato magnésico, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, y luego se concentraron al vacío para proporcionar 4-yodometil-tetrahidro-pirano como un aceite amarillo pálido.

Una solución de diisopropilamina (0,33 mL, 2,38 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de argón se trató con una solución 2,5M de *n*-butilitio en hexanos (0,95 mL, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, tras dicho tiempo, una solución de (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 4, 500 mg, 2,17 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0,5 mL) se añadió lentamente a través de una cánula. La solución amarilla verdosa se dejó agitar a -78°C durante 1 h, tras dicho tiempo, una solución de 4-yodometil-tetrahidro-pirano (588 mg, 2,60 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0,5 mL) se añadió a través de una cánula. La mezcla de reacción se dejó luego calentar a 25°C, donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (30 mL). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido sulfúrico acuoso al 10% (2 x 50 mL) y una solución acuosa de bicarbonato sódico (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40S, Sílice, 75/25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de metilo (431 mg, 61%) como un aceite amarillo: EI-HRMS *m/e* calculado para C₁₆H₂₁ClO₃S (M⁺) 328,0900, encontrado 328,0898.

Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de metilo (200 mg, 0,61 mmol) en ácido fórmico (0,23 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,35 mL, 3,04 mmol). La reacción se calentó a 25°C donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C, parada con una solución acuosa saturada de sulfito sódico, y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 60/40 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de metilo (190 mg, 87%) como un aceite incoloro: (ES)⁺-HRMS *m/e* calculado para C₁₆H₂₁ClO₅S (M+Na)⁺ 383,0690, encontrado 383,0692.

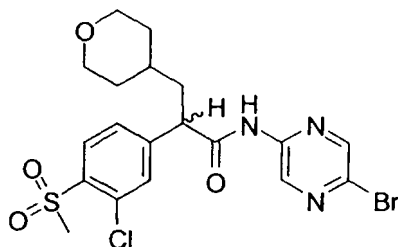
Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de metilo (190 mg, 0,53 mmol) en etanol (10 mL) se trató con una solución de hidróxido de potasio (174 mg, 2,64 mmol) en agua (4 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 2,5 h. La reacción se concentró luego al vacío para extraer el etanol y luego se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. La solución resultante se extrajo luego con cloruro de metileno (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propiónico (167 mg, 92%) como una espuma blanca: (ES)⁺-HRMS *m/e* calculado para C₁₅H₁₉ClO₅S (M+Na)⁺ 369,0534, encontrado 369,0536.

Una solución del ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propiónico (165 mg, 0,48 mmol) en cloruro de metileno (12 mL) y *N,N*-dimetilofornamida (1 gota) se enfrió a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,27 mL, 0,55 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras este tiempo, la reacción se concentró al vacío para rendir un aceite amarillo claro. Este aceite se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) y luego se trató con una solución de 2-aminopirazina (91 mg, 0,95 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y piridina (0,19 mL, 2,4 mmol). La reacción se agitó luego a 25°C durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 25/75 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-*N*-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (100 mg, 50%) como una espuma blanca: (ES)⁺-HRMS *m/e* calculado para C₁₉H₂₂ClN₃O₄S (M+H)⁺ 424,1093, encontrado 424,1095.

ES 2 276 097 T3

Ejemplo 21

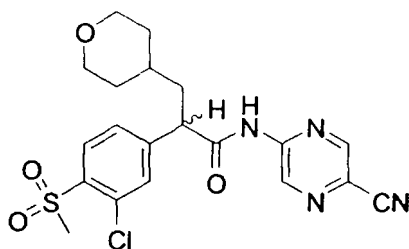
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida



Una solución del ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico (preparado como en el Ejemplo 20, 470 mg, 1,36 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) y *N,N*-dimetilformamida (1 gota) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,78 mL, 1,56 mmol) y luego se agitó a 0°C durante 30 min. Tras este tiempo, la reacción se concentró al vacío para proporcionar un aceite amarillo claro. Este aceite se disolvió en tetrahydrofurano (10 mL) y luego tratado con una solución de 2-amino-5-bromopirazina (472 mg, 2,71 mmol, preparada de acuerdo a *Tetrahedron* 1988, 44, 2977-2983) en tetrahydrofurano (20 mL) y piridina (0,55 mL, 6,78 mmol). La reacción se agitó luego a 25°C durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40/60 hexanos/acetato de etilo) proporcionó *N*-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida (477 mg, 70%) como una espuma amarilla: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁ClBrN₃O₄S (M+H)⁺ 502,0198, encontrado 502,0205.

Ejemplo 22

N-(5-ciano-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida

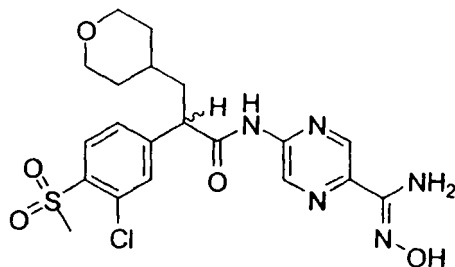


Una solución de *N*-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida (preparado como en el Ejemplo 21, 325 mg, 0,65 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) a 25°C se trató con cianuro de potasio (105 mg, 1,62 mmol), yoduro de cobre (I) (307 mg, 1,62 mmol), tetraquis (trifenilofosfina)paladio (0) (22 mg, 0,02 mmol), y 18-crown-6 (25 mg, 0,09 mmol). Esta mezcla de reacción se calentó luego a 150°C bajo argón durante 5 h. Tras este tiempo, la reacción se enfrió a 25°C, se concentraron a la mitad de volumen, y luego se añadió cloroformo (40 mL) hasta que todas las sales precipitaron en de la solución. Las sales se extrajeron por filtración a través de un lecho de celite y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró luego al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40S, Sílice, 30/70 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-*N*-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida (219 mg, 76%) como una espuma blanca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₁ClN₄O₄S (M+H)⁺ 449,1045, encontrado 449,1046.

ES 2 276 097 T3

Ejemplo 23

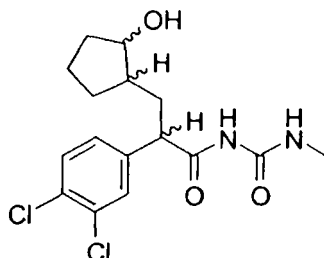
2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoilo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida



Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (preparado como en el Ejemplo 22, 151 mg, 0,34 mmol) en etanol (2 mL) y agua (1 mL) se trató con hidrócloruro de hidroxilamina (28 mg, 0,40 mmol) y carbonato de sodio (35 mg, 0,34 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 3 h. Tras este tiempo, la reacción se concentró al vacío y luego se extrajo con 10% metanol/cloroformo (3 x 30 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 20/80 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoilo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (110 mg, 68%) como un sólido blanco: pf 137,2-140,5°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₄ClN₅O₅S (M+H)⁺ 482,1260, encontrado 482,1263.

Ejemplo 24

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea



Una solución del 2-oxo-ciclopentanocarboxilato de etilo (10 g, 64,0 mmol) en etanol (106,7 mL) se enfrió a 0°C se trató con hidruro de sodio al 98% (686 mg, 17,78 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se vertió en agua (53 mL) y se extrajo en etiléter (3 x 100 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 2-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (8,5 g, 83,9%) como un líquido claro.

Una solución del 2-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (3,5 g, 22,12 mmol) en cloruro de metileno (147,5 mL) se trató con 3,4-dihidro-2H-pirano (3,03 mL, 33,1 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (556 mg, 2,21 mmol). Esta solución se agitó a 25°C durante 5 h. La reacción se lavó luego con una solución de cloruro sódico acuoso medio saturada (2 x 75 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90 / 10 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(tetrahidro-piran-2-ilooxi)-ciclopentanocarboxilato de etilo (4,7 g, 87,7%) como un líquido claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₃H₂₂O₄ (M⁺) 242,1518 encontrado 242,1521.

Una lechada de hidruro de litio aluminio (883 mg, 23,27 mmol) en tetrahidrofurano (19,4 mL) se enfrió a 0°C se trató con 2-(tetrahidro-piran-2-ilooxi)-ciclopentanocarboxilato de etilo (4,7 g, 19,59 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 18 h. Tras este tiempo, la reacción se vertió en hielo/agua. Esta mezcla se filtró a través de un lecho de celite (cloruro de metileno como eluyente). Los orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para dar [2-(tetrahidro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-metanol (3,25 g, 83,6%) como un líquido claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₂₀O₃ (M⁺) 200,1412 encontrado 200,1412.

ES 2 276 097 T3

Una solución de trifenilfosfina (1,70 g, 6,49 mmol) y imidazol (884 mg, 12,98 mmol) en cloruro de metileno (8,32 mL) se enfrió a 0°C se trató con yodo (1,64 g, 6,49 mmol). Después que el yodo fuera disuelto completamente, una solución de [2-(tetrahydro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-metanol (1,0 g, 4,99 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y a 25°C durante 2 h. Tras este tiempo, la reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (1 x 30 mL). Los orgánicos se lavaron con una solución de tiosulfato de sodio saturada acuosa (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío a 25°C. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 80/20 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(2-yodometil-ciclopentilooxi)-tetrahidropirano (1,17 g, 75,8%) como un líquido claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₁₉IO₂ (M⁺) 309,0352 encontrado 309,0348.

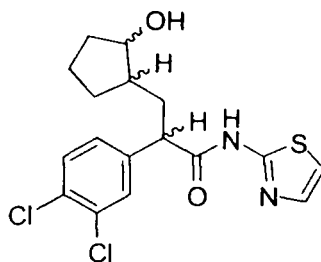
Una solución de diisopropilamida de litio preparada recientemente (10,4 mL de una solución stock 0,31M, 3,22 mmol) se enfrió a -78°C se trató con 3,4-diclorofeniloacetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 1, 642 mg 2,93 mmol) en tetrahydrofurano/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (7,33 mL, 3:1). La solución resultante se agitó a -78°C durante 45 min. Una solución de 2-(2-yodometil-ciclopentilooxi)-tetrahidropirano (1,0 g, 3,22 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (1 mL) se añadió luego. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. La reacción se calentó entonces a 25°C y se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición gota a gota de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (10 mL). Esta mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90/10 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetrahydro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (880 mg, 74,8%) como un aceite amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₆Cl₂O₄ (M⁺) 400,1208 encontrado 400,1203.

El 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[2-(tetrahydro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (400 mg, 0,99 mmol) y metilurea (110,7 mg, 1,49 mmol) en una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4% p., 2,85 mL, 1,99 mmol) se calentó bajo reflujo a 110°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío y se filtró a través un lecho de celite (acetato de etilo como eluyente). La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 100% acetato de etilo) proporcionó 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetrahydro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-propionil]-3-metil-urea (52 mg, 11,8%) como un sólido blanco: pf 68-70°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₈Cl₂N₂O₄ (M+H)⁺ 443,1504, encontrado 443,1499.

Una solución de 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetrahydro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-propionil]-3-metil-urea (45 mg, 0,10 mmol) en etanol (1,01 mL) se trató con *p*-toluenosulfonato de piridinio (2,5 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 5 h. Tras este tiempo, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 100% acetato de etilo) proporcionó el 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (30,4 mg, 83,4%) como un sólido blanco: pf 62-64°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₆H₂₀Cl₂N₂O₃ (M+H)⁺ 359,0929, encontrado 359,0929.

Ejemplo 25

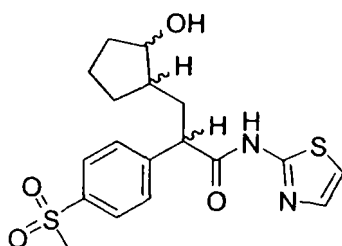
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetrahydro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (preparado como en el Ejemplo 24, 2,3 g, 5,73 mmol) en etanol (57,3 mL) a 25°C se trató con *p*-toluenosulfonato de piridinio (144 mg, 0,57 mmol). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante 18 h. Tras este tiempo, la reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (1,84 g, 100%) como un aceite claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₈Cl₂O₃ (M+Na)⁺ 339,0527, encontrado 339,0528.

Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (262,2 mg, 0,82 mmol) y 2-aminotiazol (165 mg, 1,65 mmol) en una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4 p.%, 2,60 mL, 1,81 mmol) se calentó a 100°C durante 18 h. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se filtró a través de un lecho celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró luego al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (174 mg, 54,6%) como un sólido blanco: pf 86-88°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₂S (M+Na)⁺ 407,0358, encontrado 407,0361.

Ejemplo 26

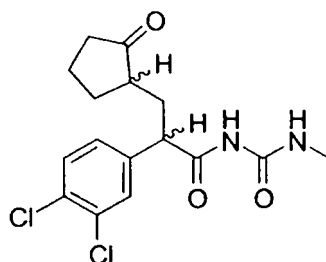
3-(2-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida

Una solución de diisopropilamina (846 μL , 6,04 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,4 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,4 mL) se enfrió a -78°C y luego tratado con una solución de *n*-butillitio 2,5M en hexanos (2,4 mL, 6,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego se trató con una solución de (4-metanosulfonil-fenil)-acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 8, 1,06 g, 4,64 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,4 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,4 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a -78°C durante 45 min y luego la mezcla de reacción se trató con una solución de 2-(2-yodometil-ciclopentilooxi)-tetrahidropirano (preparado como en el Ejemplo 24, 1,87 g, 6,04 mmol) en una cantidad pequeña de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se agitó a -78°C y luego se dejó calentar a 25°C , donde se agitó durante 68 h. La mezcla de reacción se paró con agua (100 mL) y luego se concentró al vacío para extraer el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, 70-230 malla, 7/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(tetrahidropirano-2-ilooxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (859,2 mg, 45%) como un aceite amarillo pálido: FAB-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 411,1841, encontrado 411,1831.

El 2-aminotiazol (314,3 mg, 3,14 mmol) y 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(tetrahidropirano-2-ilooxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (859,2 g, 2,09 mmol) se trató con una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4 p.%, 12 mL, 8,37 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se filtró a través de un lecho celite. El lecho de celite se lavó bien con acetato de etilo hasta que los lavados indicaron la ausencia de producto por cromatografía de capa fina. El filtrado se lavó luego con una solución de ácido clorhídrico al 10% (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó luego sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, 70-230 malla, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(tetrahidropirano-2-ilooxi)-ciclopentilo]-N-tiazol-2-il-propionamida (377,4 mg, 38%) como un aceite amarillo: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ (M^+) 478,1596, encontrado 478,1604.

Una solución de la 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(tetrahidropirano-2-ilooxi)-ciclopentilo]-N-tiazol-2-il-propionamida (350,8 mg, 0,73 mmol) en etanol (7,3 mL) se trató con *p*-toluenosulfonato de piridinio (18,4 mg, 0,073 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se concentró al vacío. El residuo amarillo resultante se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y lavado luego con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, 70-230 malla, 1/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 3-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (77,0 mg, 27%) como un sólido blanco: pf $205\text{-}206^\circ\text{C}$; EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ (M^+) 394,1021, encontrado 394,1018.

Ejemplo 27

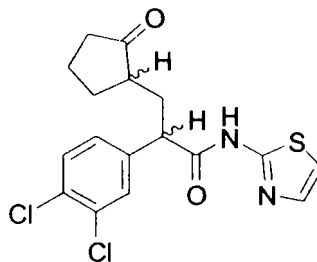
1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea

ES 2 276 097 T3

Una solución de 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (preparado como en el Ejemplo 24, 28,1 mg, 0,07 mmol) en cloruro de metileno (0,78 mL) se trató con clorocromato de piridinio (20 p.% en alumina básica, 101 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4 h. Tras este tiempo, la reacción se filtró a través un lecho de celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 100% acetato de etilo) proporcionó 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (21,9 mg, 78,4%) como una espuma blanca: pf 63-65°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₈Cl₂N₂O₃ (M+H)⁺ 357,0773, encontrado 357,0780.

Ejemplo 28

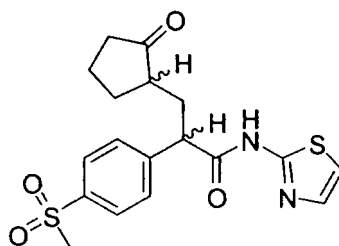
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparado como en el Ejemplo 25, 162,5 mg, 0,42 mmol) en cloruro de metileno (4,2 mL) se trató con clorocromato de piridinio (20 p.% en alumina básica, 545 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2h. Tras este tiempo, la reacción se filtró a través un lecho de celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (64,8 mg, 40,1%) como un sólido bronceado claro: pf 79-81°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₂S (M+H)⁺ 383,0383, encontrado 383,0384.

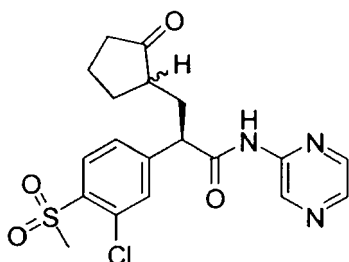
Ejemplo 29

2-(4-Metanosulfonyl-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



Una solución de 3-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonyl-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparado como en el Ejemplo 26, 72,4 mg, 0,184 mmol) en cloruro de metileno (1,8 mL) se trató con clorocromato de piridinio (20 p.% en alumina básica, 237,3 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 3 h, en este caso, la cromatografía de capa fina indicó una cantidad pequeña de 3-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonyl-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida. La mezcla de reacción se trató entonces con una cantidad adicional de clorocromato de piridinio (20 p.% en alumina básica, 237,3 mg, 0,220 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 25°C durante 4 h y luego se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó bien con acetato de etilo hasta que los lavados indicaron la ausencia de producto por cromatografía de capa fina. El filtrado se concentró luego al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 3/7 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metanosulfonyl-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (10,2 mg, 14%) como un sólido blanco: pf 228-230°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₈H₂₀N₂O₄S₂ (M⁺) 392,0865, encontrado 392,0871.

Ejemplo 30

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

Una mezcla de ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acético (preparado tal como en el Ejemplo 4, 10,48 g, 48,4 mmol) y carbonato potásico (20,1 g, 145,1 mmol) en acetona (65 mL) se enfrió a -10°C . La solución de color amarillo pálido entonces se trató gota a gota con cloruro de trimetilacetilo (6,25 mL, 50,8 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10°C . La mezcla de reacción resultante se agitó a -10°C durante 15 min y entonces se dejó enfriar a 0°C donde se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se re-enfrío a -10°C y entonces se trató con (1R,2R)-(-)-pseudoefedrina (11,99 g, 72,5 mmol), resultando en una reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y entonces se dejó enfriar a 25°C , donde se agitó durante 1 h. Transcurrido este tiempo, el análisis por cromatografía en capa fina indicó la finalización de la reacción. La mezcla de reacción entonces se trató con agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 mL). Las fases acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con acetato de etilo (2 x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se secó en sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. El material bruto se recrystalizó a partir de acetato de etilo (45 mL) y hexanos (80 mL) para obtener 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etilo]-N-metil-acetamida (13,75 g, 78%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: pf $111,5\text{-}112,9^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -97,2^{\circ}$ ($c=0,104$, cloroformo); FAB-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClNSO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 364,1138, obtenido 364,1142.

Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (14,5 mL, 68,7 mmol) en tetrahidrofurano (45,8 mL) se enfrió a -45°C , se trató con una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexanos (25,8 mL, 63,2 mmol). La solución resultante se agitó a -45°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se trató con una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etilo]-N-metil-acetamida (10,0 g, 27,48 mmol) en tetrahidrofurano (45,86 mL). Una vez completada la adición, la reacción se atemperó a 0°C y se agitó a 0°C durante 30 min. En ese momento, la reacción se re-enfrío a -45°C y entonces se trató con 2-(2-yodometil-ciclopentiloxi)-tetrahidropirano (preparado tal como en el Ejemplo 24, 12,8 g, 41,22 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (8,4 mL). En ese instante, la reacción se atemperó a 0°C , donde se agitó durante 3 h. En ese instante, la reacción se diluyó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado (100 mL). Las fases se partitionaron. La fase acuosa se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de ácido clorhídrico 10% y una solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionamida (10,6 g, 70,6%) en forma de espuma de color amarillo: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClNO}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 568,2259, obtenido 568,2262.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionamida (1,04 g, 1,91 mmol) en etanol (19,1 mL) se trató con *p*-toluenosulfonato de piridina (48 mg, 0,19 mmol). La solución resultante se calentó a 55°C durante 2 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (0,82 g, 93,0%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClNO}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ 484,1684, obtenido 484,1674.

Una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (3,63 g, 7,85 mmol), N-metilomorfolina *N*-óxido (2,76 g, 23,5 mmol), y tamices moleculares en polvo (7,85 g) en cloruro de metileno (15,7 mL) a 25°C se trató con per-rutenato de tetrapropilamonio (276 mg, 0,78 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 20 min. En ese instante, la reacción se filtró a través de un filtro de sílice (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (2,75 g, 76,5%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3\text{S}$ (M^{+}) 457,1478, obtenido 457,1489.

ES 2 276 097 T3

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (2,75 g, 6,0 mmol) en dioxano (9,38 mL) se trató con una solución 18M acuosa de ácido clorhídrico (9,38 mL). La reacción entonces se calentó a 120°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90/10 (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo) proporcionó el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (1,54 g, 82%) en forma de aceite de color amarillo: EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₇ClO₃S (M⁺) 312,0587, obtenido 312,0581.

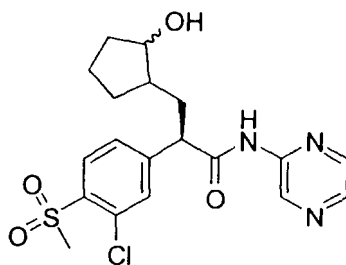
Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (683,2 mg, 2,18 mmol), ácido fórmico (2,47 mL, 65,5 mmol), y agua (0,41 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso 30% (1,11 mL, 10,9 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. En ese momento, la reacción se trató con una solución de sulfito sódico acuoso saturado. La solución resultante se puso en agua (50 mL) y entonces se extrajo en cloruro de metileno (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (724 mg, 100%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₇ClO₄S (M+Na)⁺ 351,0428, obtenido 351,0433.

Una solución de permanganato potásico (101 mg, 0,64 mmol) en agua (1,83 mL) se trató con una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (191,5 mg, 0,58 mmol) en metanol (5,8 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 1 h. En ese instante, la reacción se diluyó con metanol y entonces se filtró a través de un filtro de celite. El filtrado se concentró al vacío y se obtuvo el azeótropo con acetonitrilo. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 90/10 cloruro de metileno/metanol con ácido acético glacial) proporcionó ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (87 mg, 43%) en forma de una espuma de color blanco apagado: EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₇ClO₅S (M-H₂O)⁺ 326,0379, obtenido 326,0378.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (125 mg, 0,36 mmol) en cloruro de metileno (3,62 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,20 mL, 0,39 mmol) y unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y a 25°C durante 20 min. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución de 2-aminopirazina (76 mg, 0,80 mmol) y piridina (0,06 mL, 0,80 mmol) en tetrahydrofurano (1,81 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 1 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (77,6 mg, 50,7%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀ClN₃O₄S (M⁺) 421,0863, obtenido 421,0868.

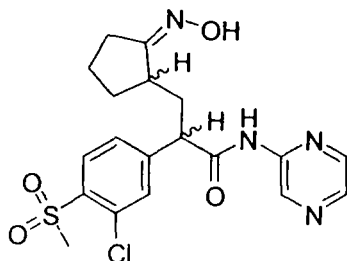
Ejemplo 31

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 30, 13,5 mg, 0,03 mmol) en etanol (0,32 mL) se enfrió a 0°C, se trató con borhidruro sódico (1,2 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min. En ese instante, la reacción se diluyó con agua (25 mL). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (10,1 mg, 75,5%) en forma de espuma de color blanco: EIHRMS m/e calculado para C₁₉H₂₂ClN₃O₄S (M+Na)⁺ 446,0912, obtenido 446,0916.

Ejemplo 32

2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(2-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

Una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 30, 3,63 g, 7,85 mmol), N-metilmorfolina N-óxido (7,37 g, 15,95 mmol), y tamices moleculares en polvo (32 g) en cloruro de metileno (63,8 mL) a 0°C se trataron con per-rutenato de tetrapropilamonio (1,12 mg, 3,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h y a 25°C durante 3 h. En ese instante, la reacción se filtró a través de un filtro de sílice (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionando 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (5,03 g, 68,8%) y 2(R)-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (1,29 g, 16,5%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para C₂₅H₂₈ClNO₅S (M+Na)⁺ 512,1269, obtenido 512,1273.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (1,29 g, 2,63 mmol) en dioxano (4,43 mL) se trató con una solución 18M acuosa de ácido clorhídrico (4,43 mL). La reacción se calentó a 120°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con agua (50 mL), y se extrajo con una solución 90/10 de cloruro de metileno/metanol (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo) proporcionó el ácido 2-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico racémico (563,3 mg, 62,1%) en forma de una espuma ligeramente tostada. Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (563,3 mg, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (16,4 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,90 mL, 1,80 mmol) y unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y a 25°C durante 20 min. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución de 2-aminopirazina (342 mg, 3,60 mmol) y piridina (0,3 mL, 3,60 mmol) en tetrahidrofurano (8,2 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 mL) y se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (198,8 mg, 28,9%) en forma de un aceite claro.

Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (99,3 mg, 0,23 mmol) en piridina (0,69 mL) y metanol (0,69 mL) a 25°C se trató con hidroxilamina hidrocloreto (24,5 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (75 mL) y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1N (1 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(2-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (5,6 mg, 5,4%) en forma de cera de color blanco: (ES)⁻-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁ClN₄O₄S (M-H)⁻ 435,0899, obtenido 435,0902.

ES 2 276 097 T3

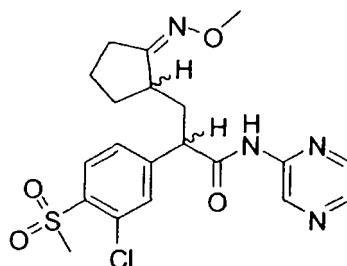
Ejemplo 33

2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(2-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

5

10

15



Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 32, 99,5 mg, 0,23 mmol) en piridina (0,69 mL) y metanol (0,69 mL) a 25°C se trató con hidrocloreto de metoxiamina (30 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (75 mL) y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1N (1 x 50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(2-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (92,7 mg, 87,2%) en forma de cera de color blanco: pf 74-76°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₃ClN₄O₄S (M+Na)⁺ 473,1021, obtenido 473,1024.

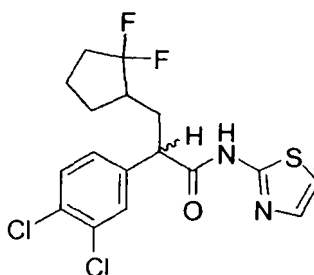
Ejemplo 34

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida

30

35

40



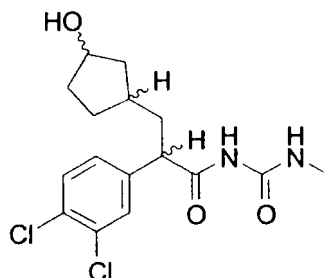
Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 25, 408,5 mg, 1,28 mmol), N-metilmorfolina N-óxido (679 mg, 5,79 mmol), y tamices moleculares en polvo (1,29 g) en cloruro de metileno (2,6 mL) a 25°C se trató con per-rutenato de tetrapropilamonio (45 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h. En ese instante, la reacción se filtró a través de un filtro de celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (278,2 mg, 68,5%) en forma de un aceite transparente: EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₆Cl₂O₃ (M⁺) 314,0476, obtenido 314,0476.

Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (270 mg, 0,85 mmol) en cloruro de metileno (0,43 mL) se trató con trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,17 mL, 1,28 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (50 mL). Esta solución se extrajo en cloruro de metileno (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-propionato de metilo (278,2 mg, 68,5%) en forma de aceite ligeramente tostado: EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₆Cl₂F₂O₂ (M⁺) 336,0495, obtenido 336,0510.

Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-propionato de metilo (265 mg, 0,73 mmol) y 2-aminotiazol (18 mg, 0,18 mmol) en una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4% p, 0,28 mL, 0,19 mmol) se calentó a 110°C durante 18 h. En ese instante, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y entonces se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (8,3 mg, 23%) en forma de aceite de color amarillo: EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₆F₂Cl₂N₂OS (M+H)⁺ 405,0402, obtenido 405,0407.

65

Ejemplo 35

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea

Una solución de 3-yodometil-ciclopentanona (12,84 g, 57,31 mmol, preparada de acuerdo con *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2412-2414) en metanol (143 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con borhidruro sódico en polvo (2,38 g, 63,04 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 40 min y entonces se trató lentamente con agua (100 mL). La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo acuoso resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 70-230, 100% cloruro de metileno) proporcionó 3-yodometil-ciclopentanol (7,71 g, 59%) en forma de líquido de color verde: EI-HRMS m/e calculado para C₆H₁₁IO (M⁺) 225,9855, obtenido 225,9856.

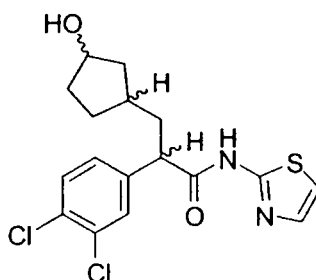
Una solución de 3-yodometil-ciclopentanol (7,71 g, 34,10 mmol) en cloruro de metileno (171 mL) se trató con 3,4-dihidro-2*H*-pirano (4,7 ml, 51,16 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridina (857,1 mg, 3,41 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 24 h. La mezcla de reacción entonces se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 200 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 70-230, 19/1 éter de petróleo/éter dietílico) proporcionó 2-(3-yodometil-ciclopentiloxi)-tetrahidropirano (7,91 g, 75%) en forma de aceite de color amarillo: EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₁₉IO₂ (M⁺) 310,0430, obtenido 310,0433.

Una solución recién preparada de diisopropilamida de litio (23 mL de una solución estoc 0,31M, 7,13 mmol) se enfrió a -78°C y se trató con (3,4-dicloro-fenil)-acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 1, 1,42 g, 6,48 mmol) en tetrahidrofurano/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (16,15 mL, 3:1). La solución resultante se agitó a -78°C durante 45 min. Se añadió entonces una solución de 2-(3-yodometil-ciclopentiloxi)-tetrahidropirano (2,21 g, 7,13 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. La reacción entonces se atemperó a 25°C y se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla de reacción entonces se trató por adición de gota a gota de una solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 mL). Esta mezcla se puso en agua (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de litio (1 x 100 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionato de metilo (2,12 g, 81,6%) en forma de un aceite transparente: EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₆Cl₂O₄ (M+Na)⁺ 423,1106 obtenido 423,1093.

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionato de metilo (1,60 mg, 3,98 mmol) y metilurea (443 mg, 5,98 mmol) en una solución de metóxido magnésico en metanol (7,4 p%, 11,4 mL, 7,97 mmol) se calentó bajo reflujo a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío y se filtró a través de un filtro de celite (100% acetato de etilo como eluyente). La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionil]-3-metil-urea (160,6 mg, 9,1%) en forma de un sólido de color blanco: pf 62-65°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₈Cl₂N₂O₄ (M+Na)⁺ 465,1324, obtenido 465,1324.

Una solución de 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionil]-3-metil-urea (150,7 mg, 0,33 mmol) en etanol (3,4 mL) se trató con *p*-toluenosulfonato de piridina (8,54 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 80/20 cloruro de metileno/metanol) proporcionó 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (102,2 mg, 83,7%) en forma de un sólido de color blanco: pf 82-84°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₆H₂₀Cl₂N₂O₃ (M+H)⁺ 359,0929, obtenido 359,0936.

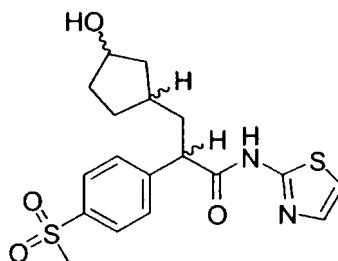
Ejemplo 36

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida

Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 35, 1,03 g, 2,57 mmol) en metanol (6,4 mL) se trató con resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 (77 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h y entonces se calentó a 45°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C, y la resina entonces se filtró y entonces se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para dar 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (807,7 mg, 99%) en forma de aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación.

Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (25 mg, 0,08 mmol) y 2-aminotiazol (9,4 mg, 0,09 mmol) en una solución de metóxido magnésico en metanol (7,4% p, 0,22 mL, 0,15 mmol) se calentó a 110°C durante 18 h. En ese instante, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y entonces se filtró a través de un filtro de celite (cloruro de metileno como eluyente). El filtrado se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y entonces se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (16,4 mg, 54%) en forma de un aceite ligeramente tostado: EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ (M+H)⁺ 385,0537, obtenido 385,0542.

Ejemplo 37

3-(3-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida

Una solución de diisopropilamina (810 μ L, 5,78 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,5 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,5 mL) se enfriaron a -78°C y se trataron con una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexanos (2,3 mL, 5,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y entonces se trató con una solución de (4-metanosulfonil-fenil)-acetato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 8, 1,10 g, 4,82 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,5 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,5 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó agitando a -78°C durante 1 h y entonces la mezcla de reacción se trató con una solución de 2-(3-yodometil-ciclopentiloxi)-tetrahidropirano (preparada tal como en el Ejemplo 35, 1,94 g, 6,26 mmol) en una pequeña cantidad de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se dejó agitando a -78°C durante 10 min y entonces se dejó atemperar a 25°C, donde se continuó agitando durante 3 d. La mezcla de reacción se trató con agua (50 mL) y entonces se concentró al vacío para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se diluyó además con agua (100 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 7/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (1,07 g, 54%) en forma de aceite de color amarillo: FAB-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{30}O_6S$ (M+H)⁺ 411,1841, obtenido 411,1851.

2-Aminotiazol (259 mg, 2,58 mmol) y 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (1,06 g, 2,58 mmol) se trataron con una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4% p, 14,76 mL, 10,32 mmol). La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen de metanol. La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se

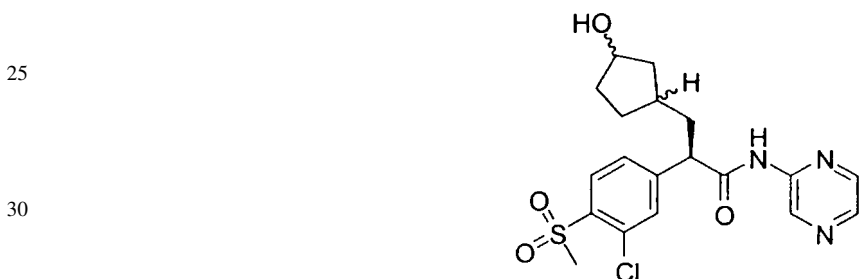
ES 2 276 097 T3

dejó enfriar a 25°C y entonces se filtró a través de un filtro de celite. El filtro de celite se lavó bien con acetato de etilo hasta que los lavados indicaron la ausencia de producto por cromatografía en capa fina. El filtrado entonces se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 1/2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopentilo]-N-tiazol-2-il-propionamida (494 mg, 40%) en forma de espuma de color amarillo: pf 68-70°C (de espuma a gel); FAB-HRMS m/e calculado para C₂₃H₃₀N₂O₅S₂ (M+H)⁺ 479,1674, obtenido 479,1666.

Una solución de 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopentilo]-N-tiazol-2-il-propionamida (450 mg, 0,94 mmol) en etanol (9,4 mL) se trató con *p*-toluenosulfonato de piridina (24 mg, 0,094 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo amarillento resultante se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y entonces se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 1/3 a 1/7 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 3-(3-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (318 mg, 86%) en forma de espuma de color blanco: pf 69-72°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₈H₂₂N₂O₄S₂ (M+H)⁺ 395,1099, obtenido 395,1091.

Ejemplo 38

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (3,75 mL, 17,24 mmol) en tetrahidrofurano recién destilado (50 mL) se trató lentamente con una solución 2,3M de *n*-butil-litio en hexanos (7,0 mL, 16,1 mmol) a -45°C. La solución de reacción resultante se agitó a -40°C durante 45 min y entonces se trató lentamente con una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etilo]-N-metil-acetamida (preparada tal como en el Ejemplo 30, 2,5 g, 6,87 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) mediante una cánula. Se obtuvo una solución de color amarillo, y la reacción se dejó atemperar a 0°C, donde ésta se agitó durante 30 min. Esta solución de reacción se enfrió a -50°C y se trató con 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (5 mL) seguido de la adición gota a gota de una solución de 2-(3-yodometil-ciclopentilo)-tetrahidropirano (preparado tal como en el Ejemplo 35, 3,2 g, 10,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). Tras la adición, la solución de la reacción se dejó atemperar a 0°C, donde se agitó durante 2 h, y entonces se dejó atemperar a 25°C, y se agitó durante 2 h adicionales. La solución de la reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 mL) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 40-60% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionamida (3,4 g, 90,7%) en forma de un sólido de color blanco.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionamida (0,96 g, 1,758 mmol) en dioxano (20 mL) se trató con una solución acuosa de ácido sulfúrico 9N (1,5 mL). La solución de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 15 h. En otro recipiente, una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionamida (1 g, 1,83 mmol) en dioxano (20 mL) y una solución acuosa de ácido sulfúrico 9N (1,5 mL) se calentó bajo reflujo durante 7 h. Las dos reacciones se combinaron, se diluyeron con cloruro de metileno (100 mL), y se lavó con una solución acuosa saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 8-10% metanol/cloruro de metileno) proporcionó ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionico (496 mg 43,9%) en forma de una espuma de color blanco apagado.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionico (350 mg, 1,11 mmol) en ácido fórmico (35 mL) se trató con una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (1 mL, 7,89 mmol) a 25°C. La mezcla entonces se dejó agitando a 25°C durante toda la noche. El solvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se convirtió en un azeótropo con tolueno para eliminar el agua y entonces co-evaporar con *N,N*-dimetilformamida para eliminar el ácido fórmico para proporcionar el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-formiloxi-ciclopentil)-propionico bruto (430 mg, 103%) en forma de un sólido de color blanco apagado.

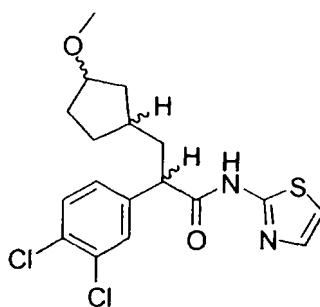
ES 2 276 097 T3

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-formiloxi-ciclopentil)-propionico (380 mg, 1,01 mmol) en tolueno (10 mL) a 0°C se trató con *N,N*-dimetilformamida (0,008 mL) seguido de una solución de cloruro de oxalilo 2,0M en cloruro de metileno (0,75 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando a 0°C durante 30 min y a 25°C durante 1,5 h. Apareció un fino aceite en el culo del recipiente de la reacción que nunca se solubilizó. Se añadió cloruro de metileno adicional (10 mL) a 25°C seguido de *N,N*-dimetilformamida (0,002 mL) y cloruro de oxalilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 45 min adicionales y entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano seco (5 mL) y se enfrió a 0°C. Esta solución fría entonces se trató con una solución de 2-aminopirazina (142 mg, 1,5 mmol) y piridina (0,121 mL, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 mL) mediante una cánula. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h y entonces se diluyó con cloruro de metileno (100 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido cítrico 1M (2 x 100 mL), una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 100 mL), y una solución saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener el formiato de 3-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-2-(pirazin-2-ilcarbamoíl)-etil]-ciclopentilo (375 mg, 82%) en forma de sólido de color blanco apagado.

A una solución de formiato de 3-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-2-(pirazin-2-ilcarbamoíl)-etil]-ciclopentilo (375 mg, 0,83 mmol) en metanol (50 mL) a 0°C se hizo burbujear amoníaco gas durante 15 min. La solución de reacción resultante se agitó a 0°C durante 15 min. El solvente se eliminó al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 1-5% metanol/cloruro de metileno) proporcionando 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-*N*-pirazin-2-il-propionamida (260 mg, 62,5%) en forma de un sólido de color blanco apagado.

Ejemplo 39

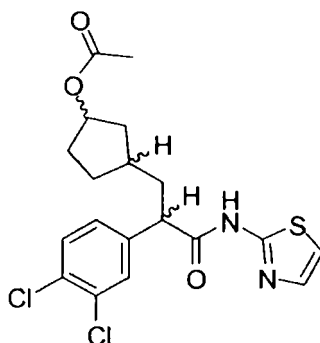
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-*N*-tiazol-2-il-propionamida



Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 36, 194,1 mg, 0,61 mmol), carbonato de plata (320,6 mg, 1,16 mmol), tetrafluoroborato de plata (131,0 mg, 0,67 mmol), e yodometano (72 μ L, 1,16 mmol) en acetonitrilo (6,1 mL) se agitó a 25°C durante 48 h. La mezcla de reacción resultante entonces se calentó bajo reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción entonces se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-propionato de metilo (68,8 mg, 34%) en forma de aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación.

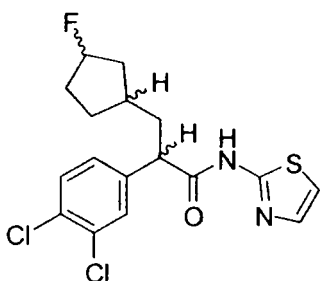
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-propionato de metilo (118,3 mg, 0,36 mmol) y 2-aminotiazol (35,8 mg, 0,36 mmol) se trataron con una solución de metóxido magnésico en metanol (7,4 p%, 2,6 mL, 1,79 mmol). La mezcla de reacción resultante entonces se calentó bajo reflujo durante 30 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se filtró a través de celite. El celite se lavó pasando a través acetato de etilo, y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclo-pentil)-*N*-tiazol-2-il-propionamida (9,6 mg, 7%) en forma de vidrio de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₂S (M+H)⁺ 399,0696, obtenido 399,0700.

Ejemplo 40

Acetato de 3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilocar-bamoilo)-etilo]-ciclopentilo

Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 36, 147,8 mg, 0,38 mmol) y anhídrido acético (72 μ L, 0,77 mmol) en piridina (2 mL) y cloruro de metileno (1 mL) se agitó a 25°C durante 20 h. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío. Desde que la reacción no llegó a su fin, el residuo se redisolvió en piridina (1,8 mL) y anhídrido acético (1,4 mL, 14,84 mmol) y entonces se agitó a 25°C durante 7 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío y entonces se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (3 x 50 mL), agua (50 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 35% acetato de etilo/hexanos) proporcionó acetato de 3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilocar-bamoilo)-etilo]-ciclopentilo (80,8 mg, 49%) en forma de un sólido de color blanco: pf 49-52°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀Cl₂N₂O₃S (M+H)⁺ 427,0645 obtenido 427,0648.

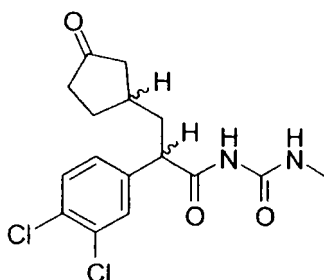
Ejemplo 41

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida

Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 36, 180 mg, 0,56 mmol) en cloruro de metileno (0,28 mL) se trató con trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,11 mL, 0,85 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se diluyó con agua (50 mL). Esta solución se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-propionato de metilo (71,2 mg, 39,3%) un aceite de color amarillo claro.

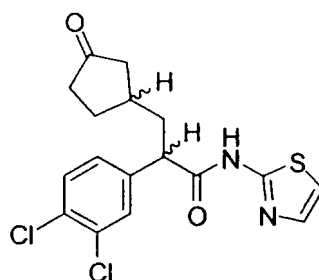
Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-propionato de metilo (70 mg, 0,24 mmol) y 2-amino-tiazol (26,3 mg, 0,26 mmol) en una solución de metóxido magnésico en metanol (7,4% p, 0,63 mL, 0,43 mmol) se calentó a 110°C durante 18 h. En ese instante, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (2,3 mg, 2,7%) en forma de aceite de color amarillo claro: EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇Cl₂N₂OS (M+H)⁺ 387,0496, obtenido 387,0499.

Ejemplo 42

1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea

Una solución de 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (preparada tal como en el Ejemplo 35, 60,5 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (1,68 mL) se trató con clorocromato de piridinio (20% p en alúmina básica, 218 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4 h. En ese instante, la reacción se filtró a través de un filtro de celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 90/10 cloruro de metileno/metanol) proporcionó 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (45,8 mg, 76,1%) en forma de un sólido de color blanco: pf 70-74°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₈Cl₂N₂O₃ (M+H)⁺ 357,0773, obtenido 357,0768.

Ejemplo 43

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida

Una solución de 3-yodometil-ciclopentanona (preparada tal como en el Ejemplo 35, 23,47 g, 0,10 mol), 1,3-propandiol (39,86 g, 0,52 mol), ortoformiato de trimetilo (13,61 g, 0,1257 mol), y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato en benceno (524 mL) se calentó bajo reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con agua (1 L), y se extrajo con éter dietílico (2 x 400 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 15% éter dietílico/éter de petróleo) proporcionó 2-yodometil-6,10-dioxa-espiro[4,5]decano (18,77 g, 63%) en forma de aceite de color amarillo.

Una solución de diisopropilamina (2,5 mL, 17,80 mmol) en tetrahidrofurano seco (26 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (8 mL) se enfrió a -78°C bajo nitrógeno y entonces se trató con una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexanos (7,1 mL, 17,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 min y entonces se trató gota a gota con una solución de (3,4-dicloro-fenil)-acetato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 1, 3,00 g, 13,69 mmol) en tetrahidrofurano seco (26 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (8 mL). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo oscuro y se dejó agitando a -78°C durante 10 min y entonces a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se enfrió a -78°C, en ese instante, se añadió gota a gota una solución de 2-yodometil-6,10-dioxa-espiro[4,5]decano (5,79 g, 20,54 mmol) en tetrahidrofurano seco (13 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, y entonces se dejó atemperar a 25°C, y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada acuosa de cloruro amónico (100 mL) y entonces se concentró al vacío para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 200 mL), agua (200 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (200 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 15% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propionato de metilo (3,92 g, 77%) en forma de aceite de color amarillo.

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propionato de metilo (1,00 g, 2,68 mmol) se trató con una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4% p, 19 mL, 13,39 mmol), La mezcla de reacción entonces se trató con 2-aminotiazol (348,7 mg, 3,48 mmol). La mezcla de reacción resultante entonces se calentó bajo reflujo durante

ES 2 276 097 T3

28 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se filtró por él celite. El celite se lavó haciendo pasar al través acetato de etilo, y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 25-50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida bruta (768,5 mg) en forma de aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación.

5

Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida bruta (768,5 mg, 1,74 mmol) en tetrahidrofurano (8,7 mL) y una solución acuosa de ácido clorhídrico 5% (3,9 mL) se agitó a 25°C durante 64 h. La solución de reacción resultante se concentró al vacío para eliminar el tetrahidrofurano y entonces se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1% (50 mL), agua (50 mL) y una solución de cloruro sódico acuoso saturado (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (481,9 mg, 47% en 2 pasos) en forma de un sólido de color blanco: pf 146-148°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₆Cl₂N₂O₂S (M+H)⁺ 383,0383 obtenido 383,0385.

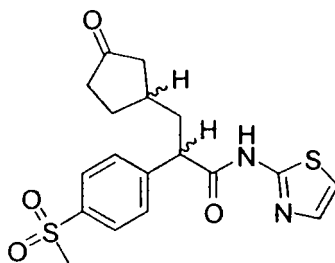
15

Ejemplo 44

2-(4-Metanosulfonyl-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida

20

25



30

35

40

Una solución de 3-(3-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonyl-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 37, 155 mg, 0,393 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se trató con clorocromato de piridina (20% p en alúmina básica, 508 mg, 0,471 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 3 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina indicó una pequeña cantidad de 3-(3-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonyl-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida. La mezcla de reacción entonces se trató con una cantidad adicional de clorocromato de piridina (20% p en alúmina básica, 127 mg, 0,118 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitando a 25°C durante 1 h y entonces se filtró a través de un filtro de celite. El filtro de celite se lavó bien con acetato de etilo hasta que los lavados indicaron la ausencia de producto por cromatografía en capa fina. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 1/3 hexanos/acetato de etilo hasta 100% acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (46 mg, 30%) en forma de espuma de color blanco: pf 94-97°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₈H₂₀N₂O₄S₂ (M+H)⁺ 393,0943, obtenido 393,0948.

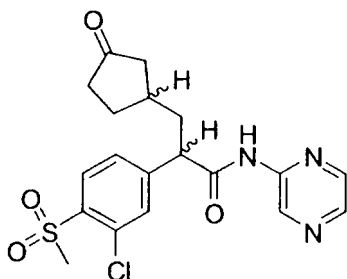
45

Ejemplo 45

2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

50

55



60

65

Una solución de diisopropilamina (1,9 mL, 13,64 mmol) en tetrahidrofurano seco (19,5 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (6,5 mL) se enfrió a -78°C bajo nitrógeno se trató con una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexanos (5,5 mL, 13,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 min y entonces se trató gota a gota con una solución de (3-cloro-4-metilsulfanyl-fenil)-acetato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 4, 2,42 g, 10,49 mmol) en tetrahidrofurano seco (19,5 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (6,5

ES 2 276 097 T3

mL). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo brillante. La mezcla de reacción se dejó agitando a -78°C durante 15 min, entonces a 0°C durante 30 min adicionales, y entonces se re-enfrió a -78°C . En ese instante, se añadió gota a gota una solución de 2-yodometil-6,10-dioxa-espiro[4,5]decano (preparado tal como en el Ejemplo 43, 3,85 g, 13,64 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (3 mL).
5 La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C , donde se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se diluyó con acetato de etilo (200 mL), y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 200 mL), agua (200 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 25% acetato de
10 etilo/hexanos) proporcionó el 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propionato de metilo (2,27 g, 56%) en forma de aceite de color amarillo: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClO}_4\text{S} (\text{M})^+$ 384,1162 obtenido 384,1181.

Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propionato de metilo (1,18 g, 3,07 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) enfriada a 0°C se trató lentamente con una mezcla de ácido 3-cloroperoxibenzoico (~70%, 1,51 g basado en 70%, 6,13 mmol) y bicarbonato sódico (1,03 g, 12,26 mmol) en cloruro de metileno (8 mL). La fina mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (8 mL) y se dejó atemperar a 25°C , donde se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (200 mL) y agua (200 mL). La fase orgánica se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico
20 (200 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (100 mL), agua (100 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), se secó en sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propionato de metilo (1,22 g, 95%) en forma de un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClO}_6\text{S} (\text{M})^+$ 416,1060 obtenido 416,1054.

Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propionato de metilo (1,21 g, 2,90 mmol) en tetrahidrofurano (14,5 mL) se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 5% (6,4 mL) y se agitó a 25°C durante 29 h. La reacción entonces se concentró al vacío para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso resultante se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash
30 (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (1,03 g, 99%) en forma de aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClO}_5\text{S} (\text{M})^+$ 358,0642 obtenido 358,0630.

Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (1,02 g, 2,84 mmol) en metanol (7,1 mL) se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico 1N (6,0 mL, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo acuoso resultante se diluyó con agua (100 mL) y se acidificó hasta $\text{pH}=3$ con una solución de ácido clorhídrico 1N y entonces se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución
40 acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El sólido aceitoso de color amarillo resultante se trituró con acetato de etilo/éter de petróleo para obtener el ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionico (800,0 mg, 82%) en forma de sólido de color blanco: pf $164-167^{\circ}\text{C}$; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClO}_5\text{S} (\text{M}+\text{H})^+$ 345,0558 obtenido 345,0561.

Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionico (594,8 mg, 1,725 mmol) en cloruro de metileno (8,6 mL) y *N,N*-dimetilformamida (2 gotas) enfriada a 0°C se trató con cloruro de oxalilo (226 μL , 2,587 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y entonces se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un aceite de color rojo. Este aceite de color rojo se redisolvió en tetrahidrofurano (4,03 mL), se enfrió a 0°C , y entonces se trató lentamente con una solución de 2-aminopirazina (246,1 mg, 2,587 mmol) y piridina (209 μL , 2,587 mmol) en tetrahidrofurano (4,3 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 15 min y entonces se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de ácido cítrico 1N (20 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x 100 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío.
55 La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 80% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-*N*-pirazin-2-il-propionamida (207,3 mg, 28%) en forma de espuma de color amarillo pálido: pf $93-96^{\circ}\text{C}$ (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S} (\text{M}+\text{H})^+$ 422,0936 obtenido 422,0938.

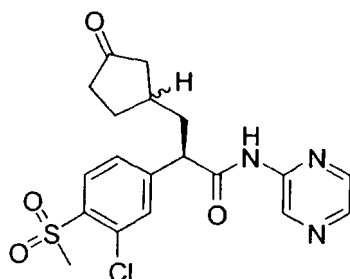
60

65

ES 2 276 097 T3

Ejemplo 46

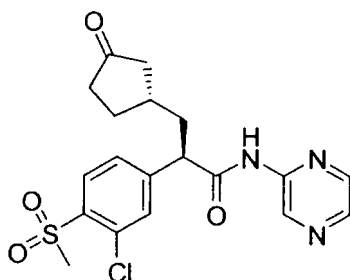
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 38, 60 mg, 0,142 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con peryodinano de Dess-Martin (132,5 mg, 0,312 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (10 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 1M (10 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a 5. La fase acuosa entonces se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). Las fases orgánicas combinadas entonces se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 50-100% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (45 mg, 75%) en forma de sólido de color blanco apagado.

Ejemplo 47

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Paso 1

Una solución de (S,S)-hidrobenzoina (10,0 g, 46,7 mmol), *p*-toluenosulfonato de piridina (1,4 g, 5,6 mmol), 2-ciclopenten-1-ona (20 mL, 238,7 mmol) y ciclohexano (200 mL) se calentó bajo reflujo durante 4 h con un reactor Dean-Stark para eliminar el agua formada durante la reacción. La mezcla entonces se enfrió en un baño de hielo durante 20 min, y los insolubles se filtraron a través del filtro mencionado. La solución resultante se lavó con una solución acuosa de bicarbonato potásico 10% (2 x 25 mL) y agua (2 x 25 mL), y entonces se secó sobre sulfato sódico anhidro. La solución seca se pasó a través de un filtro de gel de sílice 60 (26 g de malla 230-400). Con una elución adicional del filtro con hexanos (475 mL). La solución resultante se concentró al vacío para obtener 2(S),3(S)-difencil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-6-eno (10,55 g, 81%) en forma de un sólido de color blanco.

Paso 2

Una solución de 1,2-dicloroetano (85 mL) y dietil zinc (6,5 mL, 63,4 mmol) se enfrió a -15°C bajo una atmósfera de nitrógeno se trató con yodoclorometano (8,9 mL, 122 mmol), mediante una jeringa, a tal flujo que permitiera a la temperatura alcanzar -7°C (durante alrededor de 5 min). La mezcla se agitó con enfriamiento durante 15 min adicionales a -7°C a -13°C hasta que no hubo más reacción exotérmica. La reacción entonces se agitó a ~0°C durante 10 min, entonces se volvió a enfriar a -35°C. En ese instante, se añadió una solución de 2(S),3(S)-difencil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-6-eno (8,5 g, 30,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (51 mL) mediante una jeringa durante 10 min. La temperatura de la reacción aumentó a -26°C durante la adición. La reacción entonces se agitó a -26°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se volvió a enfriar a -35°C y se añadió una solución al 10% acuosa de bicarbonato potásico (17 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -12°C. El baño de enfriamiento entonces se eliminó, y la reacción entonces se dejó atemperar a 25°C, donde se agitó durante 1,5 h. El líquido se decantó, y el residuo pastoso de color blanco se disolvió con *tert*-butil metil éter (2 x 100 mL). Los sobrenadantes se decantaron, y el combinado de soluciones orgánicas se lavó con una solución acuosa de bicarbonato potásico 10% (2 x 100 mL) y una solución

ES 2 276 097 T3

acuosa al 20% de cloruro sódico (1 x 100 mL), y entonces se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente se eliminó al vacío para dar 1(R),5(S)-biciclo[3,1,0]hexan-2-espiro-2'-(4(S),5(S)-difetil dioxolano) (8,91 g, 99%) en forma de sólido de color blanco. HPLC (Chiralpak AD-RH, 150x5 mm, 220 nm, 0,5 cc/min, 80 min, fase móvil 5 etanol/5 metanol/4 agua, R_t 1(R),5(S) = 20,24 min, 1(S), 5(R) = 27,83 min) indicó una pureza del 87% y 91% de.

5

Paso 3

Una mezcla de 1(R),5(S)-biciclo[3,1,0]hexan-2-espiro-2'-(4(S),5(S)-difetil dioxolano (2,51 g, 8,58 mmol) y carbonato potásico anhidro (2,99 g, 21,6 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) se enfrió a -8°C bajo nitrógeno y entonces se trató con trimetil silil yoduro (1,52 mL, 10,7 mmol) mediante una jeringa durante 7 min. La reacción se agitó durante 1 h a -6°C hasta -8°C. En ese instante, una solución acuosa al 30% de tiosulfato sódico (25 mL, 30 mmol) se añadió a la reacción en frío durante 5 min. Cuando la reacción exotérmica paró, se eliminó el baño, y la reacción se agitó durante 1,5 h a 25°C. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (25 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 25 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío para dar el producto bruto (3,34 g, 92,7%) en forma de sólido de color blanco. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 2% etil éter/éter de petróleo) proporcionó 7(R)-yodometil-2(S),3(S)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]nonano (2,445 g, 67,7%) en forma de un sólido de color blanco.

20

Paso 4

Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,18 mL, 15,05 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se enfrió a -20°C se trató con una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexanos (5,8 mL, 14,5 meq) durante 10 min en una tasa que mantuviera la temperatura por debajo de -15°C. La mezcla se agitó durante 5 min adicionales. La mezcla de reacción fría entonces se trató con una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilacetamida (preparada tal como en el Ejemplo 30, 2,77 g, 7,61 mmol) en tetrahidrofurano (22 mL) mediante una jeringa durante 8 min, a una tasa que mantuviera la temperatura por debajo de -15°C. La reacción entonces se dejó atemperar lentamente a -7°C durante 20 min y entonces se añadió durante 6 min una solución de 7(R)-yodometil-2(S),3(S)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]nonano (2,42 g, 5,76 mmol) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,7 mL, 14,1 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) durante 6 min. Una reacción exotérmica aumentó la temperatura a -4°C durante la adición. La reacción se dejó atemperar a 0°C, donde ésta se agitó durante 3 h adicionales. En ese instante, la reacción se puso en una mezcla de tolueno (70 mL) y una solución acuosa de cloruro amónico 20% (50 mL, 187 mmol) y entonces se agitó energicamente. La fase orgánica se separó y se volvió a lavar con una solución acuosa al de cloruro amónico 20% (50 mL, 187 mmol). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío para dar 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2(S),3(S)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(S)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metil-propionamida (3,86 g) en forma de un semi-sólido de color marrón muy pesado. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2(S),3(S)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(S)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilpropionamida en forma de espuma de color amarillo (2,28 g, 60,4%).

40

Paso 5

Una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2(S),3(S)-difetil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(S)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metil-propionamida (2,28 g, 3,47 mmol), 1,4-dioxano (4,56 mL), y una solución acuosa de ácido sulfúrico 9N (4,5 mL) se calentó bajo reflujo durante 18 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 5°C y se diluyó con agua (12 mL). La porción acuosa se decantó. El aceite viscoso resultante se disolvió en *tert*-butil metil éter (30 mL), se lavó con agua (3 x 10 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo (20 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con agua (3 x 10 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío para obtener el producto bruto (1,76 g) en forma de un semi-sólido de color marrón muy pesado. Este material se recrystalizó en 1:1 acetato de etilo:hexanos para obtener el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-propionico (422,1 mg, 38,8%) en forma de un sólido de color blanco apagado. HPLC (Zorbax XDB-C8 150x5 mm, 20-100% acetonitrilo/agua durante 20 min, 20 min de corrido, 220 nm, 1 cc/min R_t = 10,3 min) indicó una pureza del 98,5% del área, y HPLC (Chiralpak AD-RH, 150x5 mm, 70% etanol/agua, 30 min de corrido, 230 nm, 0,5 cc/min, R_t de 2(R), 3(S) = 15,2 min; 2(R), 3(R) = 22,1 min) mostró un 90% de.

55

Paso 6

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-propionico (189 mg, 0,598 mmol) y acetona (5 mL) se agitaron a 25°C, se trató con una solución 0,05M de dimetil dioxirano en acetona (26 mL, 1,3 mmol). Tras 1 h, los volátiles se eliminaron al vacío para obtener el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-propionico (172,4 mg, 83%) en forma de sólido de color blanco.

60

Paso 7

Una mezcla de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-propionico (544 mg, 1,58 mmol), cloruro de metileno (7 mL), tolueno (5 mL), y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (10 μ L, 0,13 mmol) bajo nitrógeno se trató con cloruro de oxalilo (1,4 mL, 16,3 mmol). La reacción se agitó durante 1 h (evolución de gas). En ese instante, la reacción entonces se evaporó parcialmente al vacío a 25°C para eliminar el exceso de

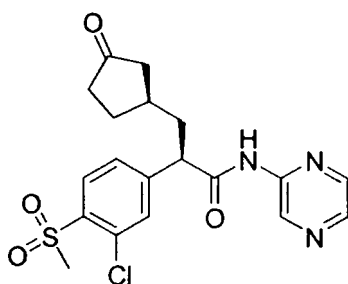
65

ES 2 276 097 T3

cloruro de oxalilo. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 4 mL) y se concentró al vacío hasta alrededor de 4 mL. La solución de color marrón resultante se añadió mediante una cánula durante 15 min a una mezcla de 2-aminopirazina (189 mg, 1,99 mmol), cloruro de metileno (4 mL), y piridina (170 μ L, 2,1 mmol) enfriándose a -10°C . La reacción se dejó atemperar a 25°C , donde se agitó durante 18 h. En ese instante, la reacción se trató con agua (700 μ L) seguido de una solución acuosa de ácido cítrico 1M (5 ml, 5 mmol). La reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y una solución acuosa de ácido cítrico 1M (20 mL), se mezcló bien, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 1M (3 x 5 mL). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato potásico 10% (3 x 25 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un producto bruto (506,6 mg, 76%) en forma de espuma de color marrón. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (442 mg, 66%) en forma de una espuma ligeramente tostada. HPLC (Zorbax XDB-C8 150x5 mm, 20-100% acetonitrilo/agua durante 20 min, 20 min de corrido, 220 nm, 1 cc/min $R_t = 7,7$ min) indicó una pureza de 95,3% de área, y HPLC (Chiralpak AD-RH, 150x5 mm, 5 etanol/5 metanol/4 agua, 60 min de corrido, 220 nm, 0,5 cc/min, R_t de 2(R), 3(S) = 25,2 min; 2(R), 3(R) = 39,2 min) mostró un 90,5% de.

Ejemplo 48

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida se preparó de un modo similar al de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (Ejemplo 47) partiendo de (R,R)-hidrobenzoína (Wang, Z.-M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 8302).

Paso 1

2(R),3(R)-difeníl-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-6-eno se obtuvo de forma similar a partir de 2-ciclopenteno-1-ona y (R,R)-hidrobenzoína en tolueno en un rendimiento del 91,5% en forma de sólido de color blanco.

Paso 2

1(S),5(R)-biciclo[3,1,0]hexan-2-espiro-2'-(4(R),5(R)-difeníl dioxolano) se obtuvo de forma similar a partir de 2(R),3(R)-difeníl-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-6-eno en un rendimiento del 68% tras la cristalización a partir de pentano. HPLC (Zorbax XDB-C8 150x5 mm, 5-100% acetonitrilo/agua + 0,1% ácido trifluoroacético, R_t 18,0 min) indicó una pureza de 96,5% de área.

Paso 3

7(S)-yodometil-2(R),3(R)-difeníl-1,4-dioxa-espiro[4,4]nonano se obtuvo de forma similar a partir de 1(S),5(R)-biciclo[3,1,0]hexan-2-espiro-2'-(4(R),5(R)-difeníl dioxolano) a 25°C en un rendimiento del 71,7% en forma de sólido de color blanco.

Paso 4

2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanyl-fenil)-3-(2(R),3(R)-difeníl-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(R)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilpropionamida se obtuvo de forma similar a partir de 7(S)-yodometil-2(R),3(R)-difeníl-1,4-dioxa-espiro[4,4]nonano en un rendimiento del 65%.

Paso 5

El ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanyl-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-propionico se obtuvo de forma similar a partir de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanyl-fenil)-3-(2(R),3(R)-difeníl-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(R)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilpropionamida en un rendimiento del 72% en forma de espuma de color amarillo.

Paso 6

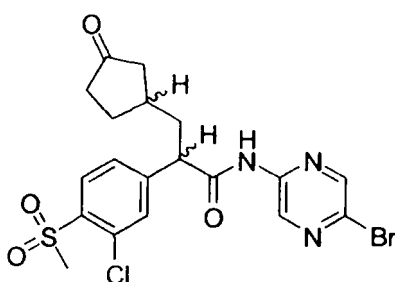
Ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-propionico se obtuvo de forma similar a partir de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-propionico en un rendimiento del 90% en forma de un sólido de color blanco.

Paso 7

2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida se obtuvo de forma similar a partir de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-propionico en un rendimiento del 43% en forma de espuma de color blanco. HPLC (Chiralpak AD-RH, 150x5 mm, 5 etanol/5 metanol/4 agua, 60 min de corrido, 220 nm, 0,5 cc/min, R_t de 2(R), 3(S) = 25,4 min; 2(R), 3(R) = 38,9 min) indicó una pureza de 95,9% de área y >99% de.

Ejemplo 49

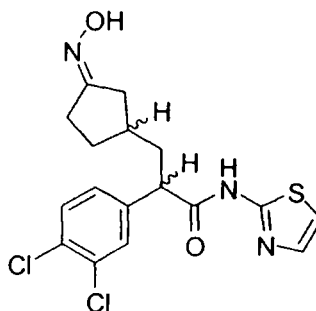
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida



Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionico (preparado como en el Ejemplo 45, 1,05 g, 3,04 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (5 gotas) en cloruro de metileno (10 mL) se enfrió a 0°C se trató con cloruro de oxalilo (0,39 mL, 4,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y entonces a 25°C durante 1 h. La solución entonces se concentró al vacío, y el gel de color naranja marronoso se disolvió en cloruro de metileno (5 mL). La solución resultante se añadió gota a gota mediante un canal de adición a 0°C a una solución de 2-amino-5-bromopirazina (0,79 g, 4,57 mmol, preparada de acuerdo a *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2977-2983) en cloruro de metileno (5 mL) y piridina (0,37 mL, 4,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa 1N de ácido cítrico (10 mL) y se agitó durante 15 min. La reacción entonces se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico 1N (50 mL) y acetato de etilo (75 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL), agua (50 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó *N*-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida (0,622 g, 41%) en forma de espuma de color naranja amarillento: pf 97-103°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₁₉BrClN₃O₄S (M+H)⁺ 500,0041 obtenido 500,0048.

Ejemplo 50

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



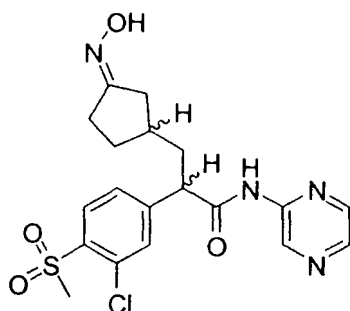
Una solución de la 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada como en el Ejemplo 43, 144,6 mg, 0,38 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (39,7 mg, 0,57 mmol) en metanol (1,1 mL) y piridina (1,1 mL) se calentó bajo reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (75 mL). La fase orgánica se lavó con una

ES 2 276 097 T3

solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (75 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (75 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 70% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (138,9 mg, 92%) en forma de espuma de color blanco: pf 98-101°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇Cl₂N₃O₂S (M+H)⁺ 398,0492 obtenido 398,0496.

Ejemplo 51

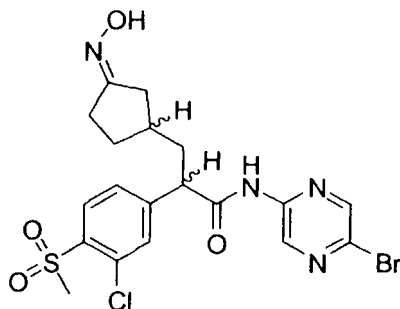
2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 45, 121,9 mg, 0,29 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (30,4 mg, 0,43 mmol) en metanol (0,85 mL) y piridina (0,85 mL) se calentó bajo reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1N (2 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 80-100% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (68,8 mg, 55%) en forma de sólido de color blanco: pf 205-207°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁ClN₄O₄S (M+H)⁺ 437,1045 obtenido 437,1048.

Ejemplo 52

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida



Una solución de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 49, 190 mg, 0,38 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (40 mg, 0,57 mmol) en metanol (0,90 mL) y piridina (0,90 mL) se calentó bajo reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 75% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclo-pentil)-propionamida (150 mg, 77%) en forma de espuma de color amarillo: pf 100-106°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀BrClN₄O₄S (M+H)⁺ 515,0150 obtenido 515,0154.

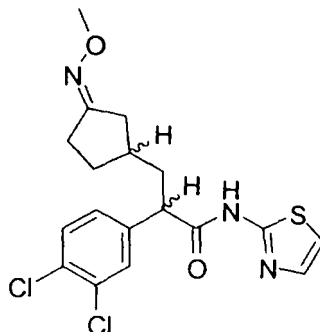
Ejemplo 53

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida

5

10

15



20

25

Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 43, 159,9 mg, 0,41 mmol) y metoxilamina hidrocioruro (52,3 mg, 0,62 mmol) en metanol (1,2 mL) y piridina (1,2 mL) se calentó bajo reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (75 mL), se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (75 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (168,2 mg, 98%) en forma de espuma de color blanco: pf 69-72°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₉Cl₂N₃O₂S (M+H)⁺ 412,0648 obtenido 412,0652.

30

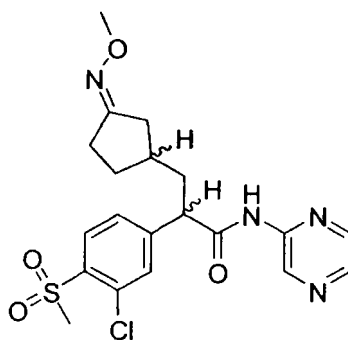
Ejemplo 54

2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

35

40

45



50

55

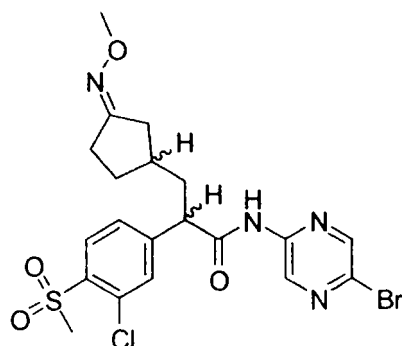
Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 45, 73,5 mg, 0,17 mmol) y metoxilamina hidrocioruro (21,8 mg, 0,26 mmol) en metanol (512 μL) y piridina (512 μL) se calentó bajo reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 70% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-metoxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (61,2 mg, 78%) en forma de espuma de color blanco: pf 85-87°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₃ClN₄O₄S (M+H)⁺ 451,1202 obtenido 451,1207.

60

65

Ejemplo 55

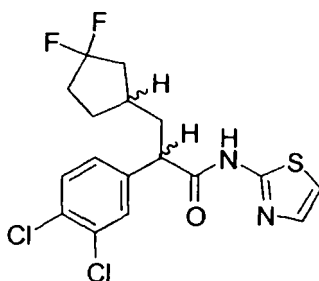
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida



Una solución de *N*-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 49, 190 mg, 0,38 mmol) y metoxilamina hidrocloreto (48 mg, 0,57 mmol) en metanol (0,90 mL) y piridina (0,90 mL) se calentó bajo reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la *N*-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida (61,2 mg, 78%) en forma de espuma de color amarillo: pf 91-97°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₂BrClN₄O₄S (M+H)⁺ 529,0307 obtenido 529,0310.

Ejemplo 56

2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-*N*-tiazol-2-il-propionamida



Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (preparada tal como en el Ejemplo 36, 356,4 mg, 1,12 mmol), *N*-metilmorfolina *N*-óxido (197 mg, 1,68 mmol), y tamices moleculares en polvo (1,12 g) en cloruro de metileno (2,25 mL) a 25°C se trató con per-rutenato de tetrapropilamonio (20 mg, 0,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se filtró a través de un filtro de celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (261,3 mg, 73,8%) en forma de un aceite transparente: EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₆Cl₂O₃ (M+Na)⁺ 337,0370, obtenido 337,0371.

Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (261,3 mg, 0,83 mmol) en cloruro de metileno (0,41 mL) se trató con trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,16 mL, 1,24 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (50 mL). Esta solución se extrajo en cloruro de metileno (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 90/10 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-propionato de metilo (79,4 mg, 28,4%) en forma de aceite de color amarillo.

Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-propionato de metilo (75 mg, 0,22 mmol) y 2-aminotiazol (27 mg, 0,26 mmol) en una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4% p, 0,63 mL, 0,44 mmol) se calentó a 110°C durante 18 h. En ese instante, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y entonces se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó

ES 2 276 097 T3

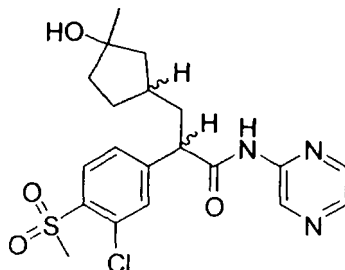
2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (44,2 mg, 49%) en forma de sólido de color blanco apagado: pf 154-156°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₆F₂Cl₂N₂OS (M+H)⁺ 405,0402, obtenido 405,0404.

5 Ejemplo 57

2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

10

15



20

25

30

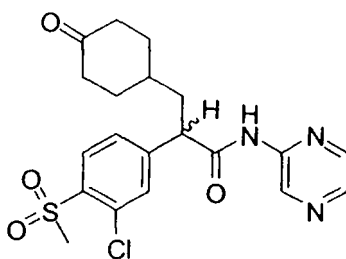
Una solución 3,0M de bromuro de metilmagnesio en éter (2,53 mL, 7,59 mmol) se enfrió a 0°C, se trató gota a gota con una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 45, 0,10 g, 0,237 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL). La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min, se trató con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (3 mL), y se particionó entre una solución saturada acuosa de cloruro amónico (20 mL) y acetato de etilo (25 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 80% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (37 mg, 35%) en forma de una espuma de color amarillo: pf 78-84°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₄ClN₃O₄S (M+H)⁺ 438,1249 obtenido 438,1254.

Ejemplo 58

2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida

35

40



45

50

Una solución de 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (5,00 g, 29,38 mmol) y etilenglicol (2,13 mL, 38,19 mmol) en tolueno (150 mL) se calentó en un reactor Dean-Stark a reflujo durante 1 h y entonces se trató con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (56,74 mg, 0,294 mmol). La solución de reacción se calentó 30 min adicionales a reflujo, se enfrió a 25°C, y se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 1,4-dioxa-espiro [4,5]decano-8-carboxilato de etilo puro (6,25 g, 99,3%) en forma de aceite incoloro.

55

60

Una solución de 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (2,00 g, 9,33 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a 0°C se trató gota a gota con una solución 1,0M de hidruro de aluminio litio en tetrahidrofurano (10,0 mL, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se trató mediante la adición gota a gota de acetato de etilo. La reacción entonces se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-metanol puro (1,60 g, 99,9%) en forma de aceite incoloro.

65

Una solución de (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-metanol (1,60 g, 9,29 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (1,26 g, 10,22 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonyl (1,86 g, 9,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h, y entonces se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en acetona (30 mL) y se trató con yoduro sódico (4,73 g, 31,53 mmol). La reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h, se enfrió a 25°C, y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en

ES 2 276 097 T3

acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2 x 15 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Silica, 19/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 8-yodometil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano (2,32 g, 88,6%) en forma de aceite incoloro.

5 Una solución de diisopropilamina (0,23 mL, 1,63 mmol) en tetrahidrofurano seco (5,0 mL) se enfrió a -78°C bajo nitrógeno, se trató con una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexanos (0,65 mL, 1,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y entonces se trató gota a gota con una solución de (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (preparada tal como en el Ejemplo 4, 340 mg, 1,48 mmol) en tetrahidrofurano seco (3,0 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,0 mL). La mezcla de reacción se volvió de color oscura y se dejó agitando a -78°C durante 1 h, en ese instante, se añadió gota a gota una solución de 8-yodometil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano (500 mg, 1,78 mmol) en una pequeña cantidad de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C, se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y entonces se concentró al vacío para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se acidificó utilizando una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10%. La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S Sílice 8/2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro-[4,5]dec-8-il)-propionato de metilo (315 mg, 55%) en forma de aceite viscoso de color amarillo: EI-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₅ClO₄S (M⁺) 384,1162, obtenido 384,1169.

20 Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-propionato de metilo (746 mg, 1,93 mmol) en cloruro de metileno (22 mL) enfriada a 0°C se trató gota a gota con una solución pre-mezcla de ácido 3-cloroperoxibenzoico (70% grado, 955 mg, 3,86 mmol) y bicarbonato sódico (652 mg, 7,72 mmol) en cloruro de metileno (11 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4,5 h, transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 mL) y se lavó con agua (100 mL). La fase orgánica se enfrió a 0°C y sucesivamente se lavó con una solución acuosa al 10% de sulfito sódico (100 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (100 mL), y una solución acuosa al 50% de cloruro sódico (100 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S Silica, 6/4 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-propionato de metilo (680 mg, 84%) en forma de una goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₅ClO₆S (M+Na)⁺ 439,0953, obtenido 439,0957.

35 Una solución de 2-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-propionato de metilo (667 mg, 1,60 mmol) en acetona (15 mL) se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 10% (1,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 24 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el 2-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo puro (600 mg, 100%) en forma de una goma incolora que se usó sin necesidad de purificación: EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₂₁ClO₅S (M+Na)⁺ 395,0690, obtenido 395,0692.

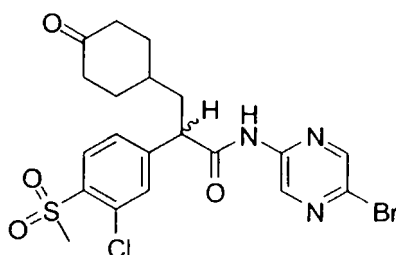
40 Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo (590 mg, 1,58 mmol) en metanol (7,0 mL) y agua (3,0 mL) se trató con hidróxido de litio (980 mg, 31,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h y entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. La fase acuosa restante se diluyó con agua (25 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase acuosa entonces se acidificó hasta pH=3 con una solución de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 2-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico puro (550 mg, 97%) en forma de una goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para C₁₆H₁₉ClO₅S (M+Na)⁺ 381,0534, obtenido 381,0537.

50 Una solución del ácido 2-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (267 mg, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con *N,N*-dimetilformamida (3 drops) y entonces se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,45 mL, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se concentró al vacío para eliminar los solventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahidrofurano seco (10 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-aminopirazina (143 mg, 1,50 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y piridina (0,30 mL, 3,75 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico 1N (25 mL) y se concentró para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso restante entonces se extrajo con una solución 3/2 de cloroformo/metanol (2 x 25 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 3/2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-*N*-pirazin-2-il-propionamida (266 mg, 81%) en forma de espuma de color blanco apagado: EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₂ClN₃O₄S (M+H)⁺ 436,1093, obtenido 436,1099.

65

Ejemplo 59

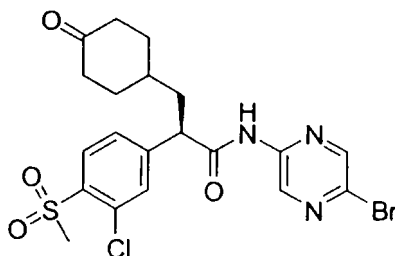
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida



Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-Metilsulfonyl-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (preparada tal como en el Ejemplo 58, 267 mg, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) y entonces se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,45 mL, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se concentró al vacío para eliminar los solventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se re-disolvió en tetrahidrofurano seco (10 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-amino-5-bromopirazina (261 mg, 1,50 mmol), preparada de acuerdo con *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2977-2983) en tetrahidrofurano (10 mL) y piridina (0,30 mL, 3,75 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico 1N (25 mL) y entonces se concentró para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso restante entonces se extrajo con una solución 3/2 de cloroformo/metanol (2 x 25 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, 35/65 hexanos/acetato de etilo) proporcionó *N*-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (193 mg, 50%) en forma de espuma de color amarillo: EI-HRMS *m/e* calculado para C₂₀H₂₁BrClN₃O₄S (M+H)⁺ 514,0198, obtenido 514,0200.

Ejemplo 60

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida



Una mezcla de ácido (3-cloro-4-metilsulfanyl-fenil)-acético (preparada tal como en el Ejemplo 4, 10,48 g, 48,4 mmol) y carbonato potásico (20,1 g, 145,1 mmol) en acetona (65 mL) se enfrió a -10°C. La solución de color amarillo pálido entonces se trató gota a gota con cloruro de trimetilacetilo (6,25 mL, 50,8 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -10°C durante 15 min y entonces se dejó atemperar a 0°C, mientras se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se re-enfrió a -10°C y entonces se trató con (1R, 2R)-(-)-pseudofedrina (11,99 g, 72,5 mmol), resultando en una reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y entonces se atemperó a 25°C, donde se agitó durante 1 h. En ese instante, la mezcla de reacción se trató con agua (50 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 mL). Las fases acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con acetato de etilo (2 x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se recrystalizó a partir de acetato de etilo (45 mL) y hexanos (80 mL) para obtener 2-(3-cloro-4-metilsulfanyl-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etilo]-N-metil-acetamida (13,75 g, 78%) en forma de sólido de color amarillo pálido: *mp* 111,5-112,9°C; [α]_D²³₅₈₉ = -97,2° (c=0,104, cloroformo); FAB-HRMS *m/e* calculado para C₁₉H₂₂CIN₂O₂ (M+H)⁺ 364,1138, obtenido 364,1142.

Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametilodisilazano (9,73 mL, 46,07 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) se enfrió a -78°C, se trató con una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexanos (18,00 mL, 45,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min y entonces se trató lentamente con una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanyl-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etilo]-N-metil-acetamida (6,45 g, 17,72 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65°C. La mezcla de reacción resultante de color amarillo anaranjado se agitó a -78°C durante 15 min y entonces se dejó atemperar a 0°C, donde se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción entonces se re-enfrió a -78°C y entonces se trató con una solución de 8-yodometil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano (pre-

ES 2 276 097 T3

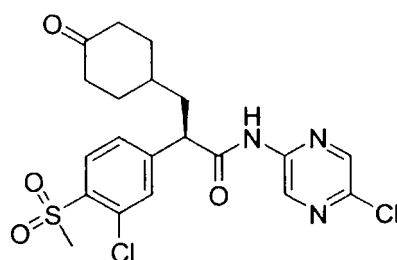
parada tal como en el Ejemplo 58, 10,00 g, 35,4 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (3,0 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 30 min y se dejó atemperar a 25°C, donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y entonces se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (1 x 50 mL). La fase acuosa entonces se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El material resultante se re-disolvió con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido sulfúrico 10% (2 x 100 mL) y una solución acuosa al 10% de bicarbonato sódico (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 2/3 hexanos/acetato de etilo hasta 1/4 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro-[4,5]dec-8-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (9,11 g, 99,0%) en forma de espuma de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -79,49^\circ$ (c=0,39, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{28}H_{36}ClNO_4S$ (M+H)⁺ 518,2127, obtenido 518,2123.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (6,30 g, 12,16 mmol) en cloruro de metileno (70 mL) se enfrió a 0°C se trató gota a gota con una solución pre-mezclada de ácido 3-cloroperoxibenzoico (70%, 6,00 g, 24,32 mmol) y bicarbonato sódico (4,09 g, 48,64 mmol) en cloruro de metileno (70 mL) durante un período de 10 min. La mezcla resultante se dejó atemperar a 25°C, donde se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 mL), se re-enfrió a 0°C, y se trató gota a gota con una solución adicional de ácido 3-cloroperoxibenzoico (70%, 3,00 g, 12,16 mmol) y bicarbonato sódico (2,05 g, 24,32 mmol) en cloruro de metileno (35 mL). La mezcla resultante se dejó atemperar a 25°C, donde se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (1 L), se lavó con agua (1 x 500 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bisulfito sódico (1 x 500 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 500 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 500 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío. La espuma blanca resultante entonces se disolvió en dioxano (40 mL), se trató con una solución acuosa de ácido sulfúrico 9N (40 mL), y se calentó a 105°C durante 16 h. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C con un baño de hielo, y el producto precipitó por adición de agua (500 mL). La suspensión se agitó a 0°C hasta que el sobrenadante, que inicialmente era turbido, se volvió claro y de color amarillo claro. El sólido se filtró y se secó por succión. El material sólido se disolvió en ácido acético glacial caliente (40 mL), y la solución caliente se trató con agua (25 mL) para iniciar la cristalización. La mezcla se dejó enfriar a 25°C y entonces se trató con una cantidad adicional de agua (50 mL). Tras agitar a 25°C durante 1 h, el sólido se recogió por filtración. El sólido se secó en un desecador a un elevado vacío con pentóxido de fósforo para obtener el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (4,10 g, 94%) en forma de sólido de color blanco apagado: pf 129-131°C; $[\alpha]_{589}^{23} = -42,22^\circ$ (c=0,36, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{19}ClO_5S$ (M+Na)⁺ 381,0534, obtenido 381,0536.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (200 mg, 0,56 mmol) y trifetilfosfina (195 mg, 0,73 mmol) en cloruro de metileno (4,0 mL) se enfrió a 0°C y se trató con N-bromosuccinimida (128 mg, 0,73 mmol) en pequeñas porciones. Tras la adición completa de N-bromosuccinimida, la mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción de color naranja brillante entonces se trató con 2-amino-5-bromopirazina (200 mg, 1,12 mmol, preparada de acuerdo a *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2977-2983) y 2,6-lutidina (0,28 mL, 2,24 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 10% de ácido clorhídrico (1 x 20 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 20 mL) y agua (1 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo eluidos a 4/6 hexanos/acetato de etilo) proporcionó N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (120 mg, 42%) en forma de una espuma de color blanco apagado: $[\alpha]_{589}^{23} = -24,6^\circ$ (c=0,50, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{21}BrClN_3O_4S$ (M+Na)⁺ 536,0017, obtenido 536,0022.

Ejemplo 61

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida



Una solución de 2-aminopirazina (23,86 g, 0,2509 mol) en cloruro de metileno (420 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con N-clorosuccinimida (33,50 g, 0,2509 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 24 h. La mezcla

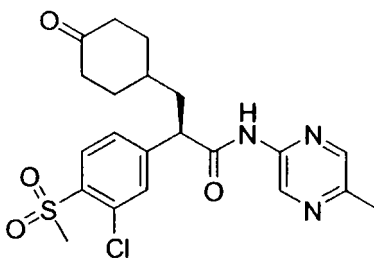
ES 2 276 097 T3

de reacción resultante oscura se diluyó con agua (500 mL) y entonces se concentró al vacío para eliminar el cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo continuamente con acetato de etilo hasta que el producto estaba ausente de la fase acuosa determinándolo por cromatografía en capa fina. El combinado de fases orgánicas se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-23, 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-amino-5-cloropirazina (2,66 g, 8,2%) en forma de un sólido de color amarillo: pf 126-128°C; EI-HRMS m/e calculado para C₄H₄ClN₃ (M⁺) 129,0094, obtenido 129,0090.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (preparada tal como en el Ejemplo 60, 200 mg, 0,56 mmol) y trifenilfosfina (192 mg, 0,73 mmol) en cloruro de metileno (4,0 mL) enfriada a 0°C se trató con *N*-bromosuccinimida (128 mg, 0,73 mmol) en pequeñas porciones. Tras la adición completa de *N*-bromosuccinimida, la mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción de color naranja brillante entonces se trató con 2-amino-5-cloropirazina (145 mg, 1,12 mmol) y 2,6-lutidina (0,28 mL, 2,24 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico 10% (1 x 20 mL), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 20 mL) y agua (1 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 13/7 hexanos/acetato de etilo to 2/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-*N*-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (137 mg, 52%) en forma de una espuma de color amarillo claro: $[\alpha]_{589}^{23} = -27,35^{\circ}$ (c=0,49, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₁Cl₂N₃O₄S (M+H)⁺ 470,0703, obtenido 470,0705.

Ejemplo 62

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida



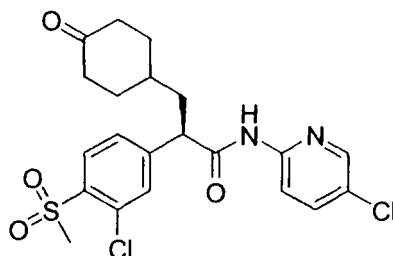
Una mezcla de ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (2,76 g, 20 mmol) y cloruro de oxalilo (1,83 mL, 2,66 g, 21 mmol) en cloruro de metileno (40 mL) se trató con *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL), y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido aceitoso. El sólido se disolvió en acetona (120 mL) a 0°C y entonces se añadió gota a gota azida sódica (1,03 g, 20 mmol) en agua (50 mL). Tras completar la adición, se continuó agitando a 0°C durante 30 min. La mezcla entonces se puso en agua helada (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 mL). El combinado de extractos orgánicos se lavó con agua (1 x 100 mL), una mezcla de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1:1, 1 x 100 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar 5-metil-pirazina-2-carbonil azida (1,46 g, 45%) en forma de un sólido tostado. La 5-metil-pirazina-2-carbonil azida (500 mg, 3,07 mmol) se combinó con alcohol bencílico (0,63 mL, 663 mg, 6,14 mmol) a 25°C. La mezcla entonces se calentó lentamente en un baño de aceite a 90°C, una vez el gas evolucionó violentamente. La temperatura del baño de aceite se mantuvo hasta que la evolución de gas cesó. La temperatura del baño de aceite alcanzó 120°C y la agitación continuó durante 10 min a esta temperatura. La mezcla se enfrió y se trituró con dietil éter/hexanos (1:4) para dar (5-metilpirazin-2-il)-carbamato de fenilo (438 mg, 58%) en forma de sólido de color amarillo. El (5-metilopirazin-2-il)-carbamato de fenilo (500 mg, 2,2 mmol) y 10% paladio en carbón (212 mg) se mezclaron en etanol (30 mL). Se hizo pasar por el recipiente de la reacción hidrógeno, y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h bajo hidrógeno (1 atm). El exceso de hidrógeno se evacuó a partir del recipiente de reacción, y la mezcla se filtró a través de un filtro de celite. La concentración del filtrado al vacío proporcionó 2-amino-5-metilpirazina (183 mg, 76%) en forma de un sólido tostado que se usó sin necesidad de purificación.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (preparada tal como en el Ejemplo 60, 263 mg, 0,73 mmol) y trifenilfosfina (250 mg, 0,95 mmol) en cloruro de metileno (5,0 mL) se enfrió a 0°C se trató con *N*-bromosuccinimida (167 mg, 0,95 mmol) en pequeñas porciones. Tras la adición completa de *N*-bromosuccinimida, la mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción de color naranja brillante se trató con 2-amino-5-metilpirazina (160 mg, 1,46 mmol) y 2,6-lutidina (0,36 mL, 2,92 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (1 x 20 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 20 mL) y agua (1 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a 3/7 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-*N*-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (158 mg, 48%) en forma de una espuma de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -41,52^{\circ}$ (c=0,33, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₁Cl₂N₃O₄S (M+H)⁺ 450,1249, obtenido 450,1253.

ES 2 276 097 T3

Ejemplo 63

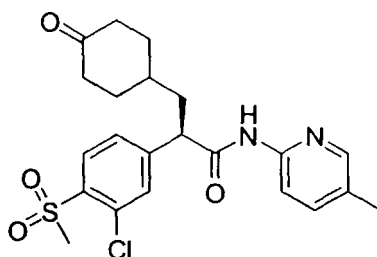
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida



Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (preparada tal como en el Ejemplo 60, 300 mg, 0,84 mmol) y trifenilfosfina (288 mg, 1,09 mmol) en cloruro de metileno (6,0 mL) se enfrió a 0°C se trató con *N*-bromosuccinimida (192 mg, 1,09 mmol) en pequeñas porciones. Tras la adición completa de *N*-bromosuccinimida, la mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción de color naranja brillante entonces se trató con 2-amino-5-cloropiridina (220 mg, 1,68 mmol) y 2,6-lutidina (0,42 mL, 3,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (1 x 20 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 20 mL) y agua (1 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (265mg, 67%) en forma de espuma de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -35,71^\circ$ (c=0,35, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ (M+H)⁺ 469,0750, obtenido 469,0754.

Ejemplo 64

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida

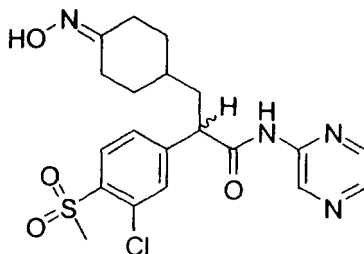


Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (preparada tal como en el Ejemplo 60, 300 mg, 0,84 mmol) y trifenilfosfina (288 mg, 1,09 mmol) en cloruro de metileno (6,0 mL) se enfrió a 0°C se trató con *N*-bromosuccinimida (192 mg, 1,09 mmol) en pequeñas porciones. Tras la adición completa de *N*-bromosuccinimida, la mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción de color naranja brillante entonces se trató con 2-amino-5-picolina (182 mg, 1,68 mmol) y 2,6-lutidina (0,42 mL, 3,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (1 x 20 mL), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 20 mL) y agua (1 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a 4/6 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (231 mg, 61%) en forma de una espuma de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -26,22^\circ$ (c=0,45, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{25}ClN_2O_4S$ (M+H)⁺ 449,1297, obtenido 449,1302.

ES 2 276 097 T3

Ejemplo 65

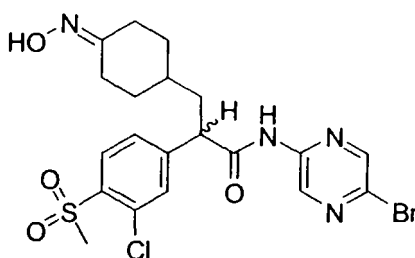
2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida



Una solución de hidroxilamina hidrocioruro (19 mg, 0,27 mmol) en metanol (0,5 mL) y piridina (0,5 mL) se trató con 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 58, 80 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h, se enfrió a 25°C, y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 35/65 hexanos/acetato de etilo a 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida (65 mg, 80%) en forma de una espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 451,1202, obtenido 451,1206.

Ejemplo 66

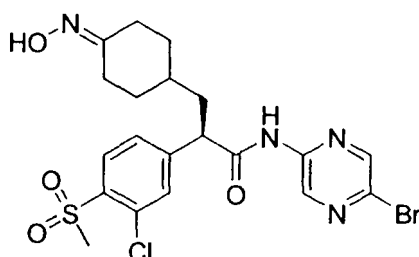
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida



Una solución de hidroxilamina hidrocioruro (13 mg, 0,18 mmol) en metanol (0,5 mL) y piridina (0,5 mL) se trató con N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 59, 62 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h, se enfrió a 25°C, y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 3/7 hexanos/acetato de etilo eluidos a 8/2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida (51 mg, 80%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}BrClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 529,0307, obtenido 529,0308.

Ejemplo 67

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida

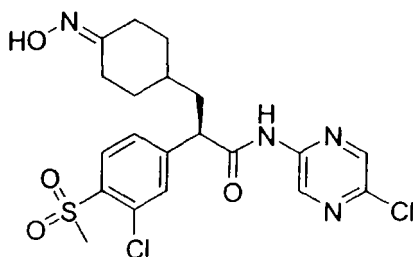


ES 2 276 097 T3

Una solución de hidroxilamina hidrocloreto (7,0 mg, 0,099 mmol) en metanol (0,2 mL) y 2,6-lutidina (0,2 mL) se trató con N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 60, 34 mg, 0,066 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a 2/3 hexanos/-acetato de etilo) proporcionó la N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida (30 mg, 85,8%) en forma de espuma de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -21,43^\circ$ (c=0,35, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}BrClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 529,0307, obtenido 529,0314.

Ejemplo 68

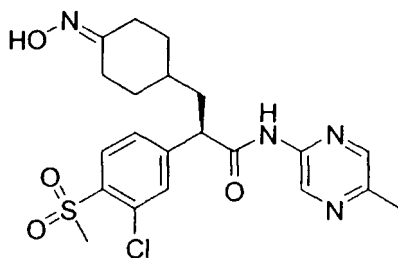
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida



Una solución de hidroxilamina hidrocloreto (7,0 mg, 0,099 mmol) en metanol (0,2 mL) y 2,6-lutidina (0,2 mL) se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 61, 31 mg, 0,066 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12S, Sílice, 13/7 hexanos/acetato de etilo a 2/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida (30 mg, 93,7%) en forma de espuma de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -23,24^\circ$ (c=0,37, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_4S$ (M+H)⁺ 485,0812, obtenido 485,0822.

Ejemplo 69

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida

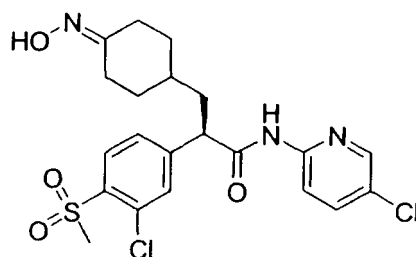


Una solución de hidroxilamina hidrocloreto (17,0 mg, 0,24 mmol) en metanol (0,5 mL) y 2,6-lutidina (0,5 mL) se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 62, 34 mg, 0,066 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida (75 mg, 100%) en forma de espuma de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -30,0^\circ$ (c=0,32 cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 465,1358, obtenido 465,1365.

ES 2 276 097 T3

Ejemplo 70

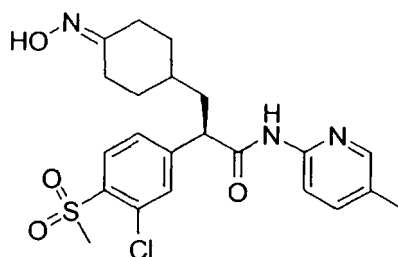
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida



Una solución de hidroxilamina hidrocioruro (26,0 mg, 0,36 mmol) en metanol (0,7 mL) y 2,6-lutidina (0,7 mL) se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 63, 114 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a 2/8 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida (105 mg, 90%) en forma de polvo de color blanco; $[\alpha]_{589}^{23} = -23,03^\circ$ (c=0,33 cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ (M+H)⁺ 484,0859, obtenido 484,0862.

Ejemplo 71

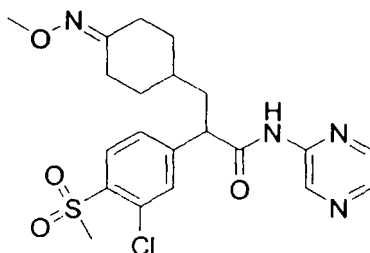
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida



Una solución de hidroxilamina hidrocioruro (26,0 mg, 0,36 mmol) en metanol (0,7 mL) y 2,6-lutidina (0,7 mL) se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 64, 105 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a 2/8 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida (67 mg, 63%) en forma de espuma de color blanco; $[\alpha]_{589}^{23} = -7,84^\circ$ (c=0,37 cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$ (M+H)⁺ 464,1406, obtenido 464,1409.

Ejemplo 72

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida

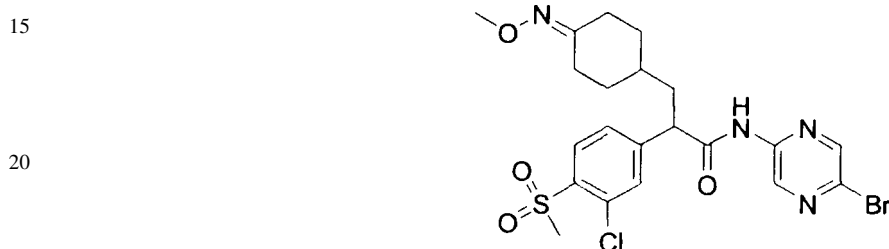


ES 2 276 097 T3

Una solución de metoxilamina hidrocloreto (23 mg, 0,27 mmol) en metanol (0,5 mL) y piridina (0,5 mL) se trató con 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclo-hexil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 58, 80 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h, se enfrió a 25°C, y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 35/65 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida (68 mg, 81%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₅ClN₄O₄S (M+H)⁺ 465,1358, obtenido 465,1364.

10 Ejemplo 73

N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-propionamida



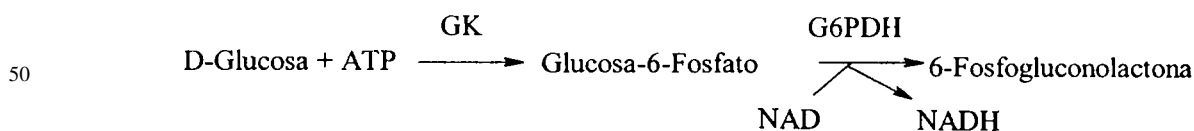
Una solución de metoxilamina hidrocloreto (16 mg, 0,18 mmol) en metanol (0,5 mL) y piridina (0,5 mL) se trató con *N*-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 59, 62 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h, se enfrió a 25°C, y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Silica, 7/3 hexanos/acetato de etilo eluidos a 4/6 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la *N*-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-propionamida (51 mg, 80%) en forma de una espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₄BrClN₄O₄S (M+H)⁺ 543,0463, obtenido 543,0464.

35 Ejemplo de Actividad Biológica A

Actividad de la Glucoquinasa In Vitro

Ensayo de la Glucoquinasa: La glucoquinasa (GK) se ensayó mediante acoplamiento de la producción de glucosa-6-fosfato a la generación de NADH con la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH, 0,75-1 unidades/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) a partir de *Leuconostoc mesenteroides* como enzima del acoplamiento (Esquema 2). Recombinante

Esquema 2



La GK1 de hígado humano se expresó en *E. coli* como la proteína de fusión glutatión S-transferasa (GST-GK) [Liang *et al.*, 1995] y se purificó por cromatografía sobre una columna de afinidad 4B glutatión-Sefarosa utilizando el procedimiento descrito por el fabricante (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Estudios previos han demostrado que las propiedades enzimáticas de la GST-GK y la GK nativa son esencialmente idénticas (Liang *et al.*, 1995; Neet *et al.*, 1990).

El ensayo se realizó a 25°C en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos de fondo plano de Costar (Cambridge, MA) con un volumen de incubación final de 120 µl. La mezcla de incubación contenía: tampón 25 mM HEPES (pH, 7,1), 25 mM KCl, 5 mM D-glucosa, 1 mM ATP, 1,8 mM NAD, 2 mM MgCl₂, 1 µM sorbitol-6-fosfato, 1 mM ditiotreitol, fármaco a ensayar o 10% DMSO, 1,8 unidades/ml G6PDH, y GK (ver posteriormente). Todos los reactivos orgánicos tenían una pureza >98% y eran de Boehringer Mannheim a excepción de la D-glucosa y HEPES que eran de Sigma Chemical Co, St Louis, MO. Los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO y se añadieron a la mezcla de incubación menos GST-GK en un volumen de 12 µl para obtener una concentración final de DMSO de 10%. Esta mezcla se pre-incubó en una cámara con la temperatura controlada de un espectrofotómetro de microplacas

ES 2 276 097 T3

SPECTRAMax 250 (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) durante 10 minutos para conseguir el equilibrio de temperaturas y entonces la reacción empezó mediante la adición de 20 μl de GST-GK.

Tras la adición de la enzima, se monitorizó el aumento en la densidad óptica (DO) a 340 nm durante un periodo de 10 minutos como medida de la actividad GK. Se añadió suficiente GST-GK para producir un aumento en la DO_{340} de 0,08 a 0,1 unidades durante un período de incubación de 10 minutos en pocillos que contenían 10% DMSO, pero no compuesto del ensayo. Los experimentos preliminares establecieron que la reacción GK fue lineal durante este periodo de tiempo aún en presencia de activadores que producían un incremento de 5 veces en la actividad GK. La actividad GK en los pocillos control se comparó con la actividad en los pocillos que contenían activadores de la GK a ensayar, y se calculó la concentración del activador que produce un aumento de un 50% en la actividad de GK, es decir, la $\text{SC}_{1,5}$. Todos los compuestos de fórmula I descritos en los Ejemplos de Síntesis tenían una $\text{SC}_{1,5}$ menor o igual a 30 μM .

Referencias

- 15 **Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M., y Matschinsky, F. M.** Variable effects of maturity-onset-diabetes-of- youth (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309: 167-173, 1995.
- 20 **Neet, K., Keenan, R. P., y Tippett, P.S.** Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29:770-777, 1990.

Ejemplo de Actividad Biológica B

25 *Actividad In Vivo*

Protocolo de Cribaje de Activadores de la Glucoquinasa in vivo

30 A los ratones C57BL/6J se les dosifica oralmente mediante cebadura un activador de la Glucoquinasa (GK) a 50 mg/kg de peso corporal seguido de un período de alimentación de dos horas. Las determinaciones de glucosa en sangre se realizaron cinco veces durante el período de estudio post-dosis de seis horas.

Los ratones (n=6) se pesaron y alimentaron durante un periodo de dos horas antes del tratamiento oral. Los activadores de GK se formularon en 6,76 mg/ml del vehículo Gelucire (Etanol:Gelucire44/14:PEG400 c.s. 4:66:30 v/p/v. A los ratones se les administró oralmente 7,5 μl de la formulación por gramo de peso corporal equivalente a una dosis de 50 mg/kg. Inmediatamente antes de esta dosis, se hizo una lectura de glucosa en sangre pre-dosis (tiempo cero) obtenida por un pequeño corte de una pequeña porción de la cola de los animales (~1 mm) y recogiendo 15 μl de sangre en un tubo heparinizado por capilaridad durante el análisis. Siguiendo la administración de activadores de GK, se realizaron lecturas de glucosa en sangre adicionales a 1, 2, 4 y 6 horas post-dosis a partir de la misma herida de la cola. Los resultados se interpretaron por comparación de los valores de glucosa en sangre principales de seis ratones tratados solo con vehículo con seis ratones tratados con activador de la GK durante las 6 horas de duración del estudio. Los compuestos se consideraron activos cuando exhibían una disminución estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) en los niveles de glucosa en sangre comparándolo con el vehículo durante dos puntos de tiempo de ensayo consecutivos.

45 *Ejemplo Galénico A*

Los comprimidos que contienen los siguientes ingredientes se pueden elaborar mediante un método convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por comprimido</u>
Compuesto de fórmula I	10,0 - 100,0
Lactosa	125,0
Almidón de maíz	75,0
55 Talco	4,0
Estearato magnésico	1,0

Ejemplo Galénico B

60 Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden elaborar mediante un método convencional:

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por cápsula</u>
Compuesto de fórmula I	25,0
65 Lactosa	150,0
Almidón de maíz	20,0
Talco	5,0

REIVINDICACIONES

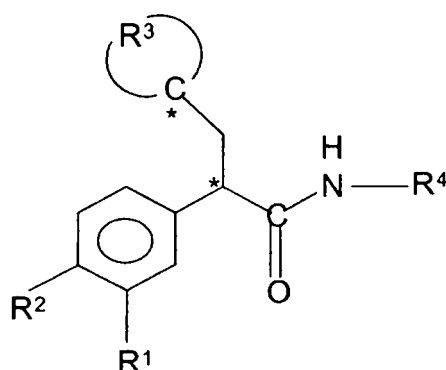
1. Un compuesto de fórmula:

5

10

15

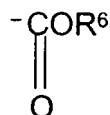
20



I

en donde R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halo, amino, hidroxiamino, ciano, nitro, alquilo inferior, $-OR^5$,

25



30

perfluoro-alquilo inferior, tioalquilo inferior, perfluoro-tioalquilo inferior, sulfonil alquilo inferior, perfluoro-sulfoni-
lalquilo inferior, sulfinil alquilo inferior, o sulfonamido;

35

R^3 es una cadena de alquilo no ramificada de 4-5 átomos de carbono o una cadena de heteroalquilo no ramificada de 3-4 átomos de carbono más un átomo de oxígeno o de azufre, en donde la cadena, en combinación con el átomo de carbono al que está unida, forma un anillo de cinco o seis miembros, y

cuando la cadena no contiene heteroátomos,

40

un carbono miembro de la cadena está sustituido con una fracción seleccionada del grupo consistente en hidroxilo, oxo, hidroximiino, metoximiino, halo, metoxilo, y acetoxilo, o

un carbono miembro de la cadena está disustituido con un hidroxilo y un alquilo inferior o está disustituido con halógeno

45

cuando la cadena contiene un heteroátomo O,

la cadena no está sustituida, y

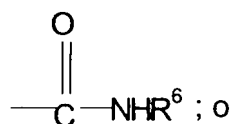
50

cuando la cadena contiene un heteroátomo S,

la cadena no está sustituida o el heteroátomo S miembro de la cadena está sustituido por un grupo oxo;

R^4 es

55

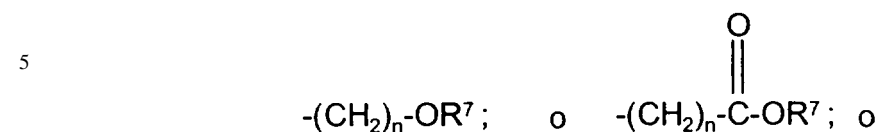


60

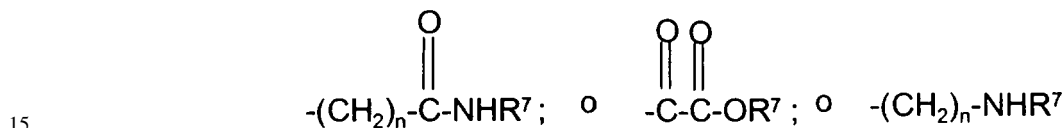
65

un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, cuyo anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno que es adyacente a dicho átomo de carbono enlazante del anillo; dicho anillo heteroaromático mono-sustituido estando mono-sustituido en una posición diferente al átomo de carbono del anillo adyacente a dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, halo, nitro, ciano, perfluoro-alquilo inferior, amidooxima,

o



10



n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

20 R^5 es hidrógeno, alquilo inferior, o perfluoro-alquilo inferior; R^6 es alquilo inferior; y R^7 es hidrógeno o alquilo inferior;

* denota un átomo de carbono que es asimétrico en todos o la mayoría de los compuestos de fórmula I;

25 y en donde “inferior” significa 1 a 7 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halo, perfluoro-alquilo inferior, o sulfonyl alquilo inferior.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R^1 es hidrógeno, halo, o perfluoro-alquilo inferior.

35 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^2 es halo o sulfonyl alquilo inferior.

40 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la combinación de R^3 y el átomo de carbono al que está unido R^3 es tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl o cicloalquilo, opcionalmente sustituido tal como se define en la reivindicación 1.

45 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la combinación de R^3 y el átomo de carbono al que está unido R^3 es tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, cyclopentyl, 2-hydroxy-cyclopentyl, 3-hydroxy-cyclopentyl, 4-hydroxy-cyclopentyl, 2-oxo-cyclopentyl, 3-oxo-cyclopentyl, 4-oxo-cyclopentyl, 2-hydroxyimino-cyclopentyl, 3-hydroxyimino-cyclopentyl, 4-hydroxyimino-cyclopentyl, 2-methoxyimino-cyclopentyl, 3-methoxyimino-cyclopentyl, 4-methoxyimino-cyclopentyl, 2-fluorocyclopentyl, 3-methoxy-cyclopentyl, 3-acetoxy-cyclopentyl, 2,2-difluoro-cyclopentyl, 3,3-difluoro-cyclopentyl, o 3-hydroxy-3-methyl-cyclopentyl.

50 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 es $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^6$ o un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, cuyo anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de azufre y nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno que es adyacente al átomo de carbono enlazante del anillo; estando dicho anillo hetero-aromático mono-sustituido en una posición en un átomo de carbono del anillo que no sea la adyacente a dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, halo, ciano, amidooxima, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^7$ o $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$.

60 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^4 es thiazolyl, pyrazinyl, o piridinyl, opcionalmente mono-sustituido en una posición en un átomo de carbono del anillo que no sea la adyacente al átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en metilo cloro, bromo, ciano, amidooxima, $-(\text{CH}_2)_n-\text{OR}^7$ y $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^5 es hidrógeno, metilo o trifluorometilo.

65 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^6 es metilo.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^7 es hidrógeno o metilo.

ES 2 276 097 T3

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde n es 0 ó 1.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionado del grupo consistente en:

- 5 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propionil]-3-metil-urea,
1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,
1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,
10 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,
1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,
15 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionil]-3-metil urea,
1-[2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-urea,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
20 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
25 3-(2-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
30 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
3-(3-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
35 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilocarbamoílo)-etilo]-ciclopentilo éster,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
40 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
45 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
50 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
55 2(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
60 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo,
Ácido 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico,
65 N-(5-Hidroximetil-piridin-2-il)-2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,

ES 2 276 097 T3

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida,
10 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
20 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
30 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
35 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida,
40 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionamida,
45 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida,
50 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-tiopiran-3(R)-il)-propionamida,
55 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-3(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
60 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
65 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida,

ES 2 276 097 T3

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
5 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-ciclohexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida,
10 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-propionamida,

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, seleccionado del grupo consistente en:

20 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionamida
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxi-carbamimidoflo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahydro-piran-4-il)-pro-
25 pionamida
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
30 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida
35 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida
40 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida
45 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida
50 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida

55 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que es 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida.

60 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

17. Un proceso para la elaboración de una composición farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende combinar un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 con un vehículo y/o
65 adyuvante farmacéuticamente aceptable.

18. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

ES 2 276 097 T3

19. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento o prevención de la diabetes de tipo II.

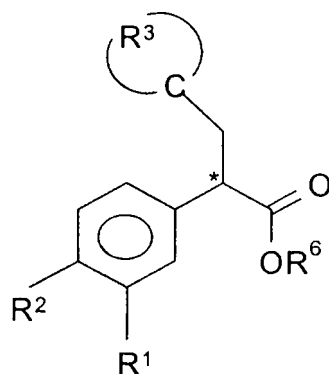
20. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la diabetes tipo II.

21. Un proceso para la elaboración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, dicho proceso comprendiendo:

10

15

20



25

a) reacción de un compuesto de fórmula VIII

en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^6 son tal como se definen en la reivindicación 1;

con un compuesto de fórmula X

30

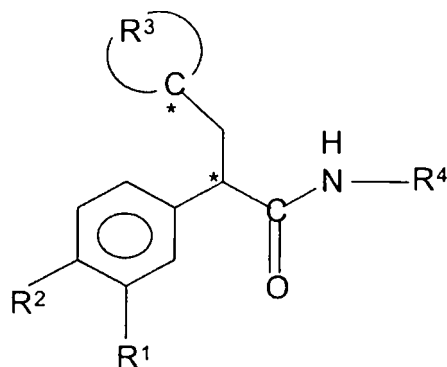


para producir un compuesto de fórmula I

35

40

45



50

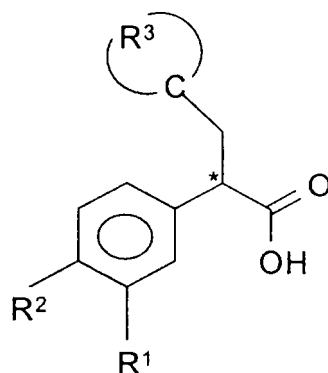
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y * son tal como se han definido en la reivindicación 1;

b) reacción de un compuesto de fórmula IX

55

60

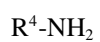
65



ES 2 276 097 T3

en donde R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definen en la reivindicación 1;
con un compuesto de fórmula X

5

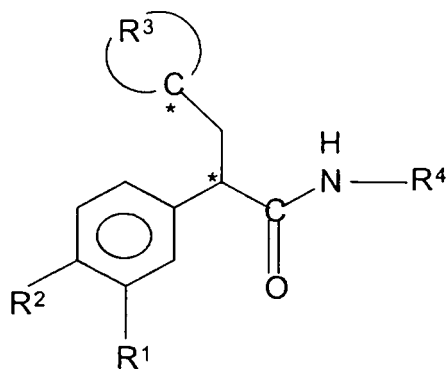


para producir un compuesto de fórmula I

10

15

20



25

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y * son tal como se definen en la reivindicación 1.

30

35

40

45

50

55

60

65