



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 309 539**

51 Int. Cl.:

C07D 241/20 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04748975 .2**

96 Fecha de presentación : **02.06.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1633729**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **Compuestos de sulfonamida que modulan la actividad de los receptores de la quimioquina (CCR4).**

30 Prioridad: **05.06.2003 SE 0301653**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Harrison, Richard;**
Mete, Antonio;
Teobald, Barry y
Walters, Iain

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

Compuestos de sulfonamida que modulan la actividad de los receptores de la quimioquina (CCR4).

La presente invención se refiere a compuestos de sulfonamida, procedimientos y compuestos intermedios usados en su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia.

Las quimioquinas juegan un papel importante en respuestas inmunitarias e inflamatorias en diversas enfermedades y trastornos, que incluyen asma y enfermedades alérgicas, así como patologías autoinmunes tales como artritis reumatoide y aterosclerosis. Estas moléculas pequeñas secretadas son una superfamilia en crecimiento de proteínas de 8-14 kDa, caracterizadas por un motivo de cuatro cisteínas conservado. En el momento presente, la superfamilia de quimioquinas comprende tres grupos que exhiben motivos estructurales característicos, las familias Cys-X-Cys (C-X-C), Cys-Cys (C-C) y Cys-X₃-Cys (C-X₃-C). Las familias C-X-C y C-C tienen similitud de secuencia y se distinguen la una de la otra en base a una única inserción de aminoácido entre el par proximal a NH de residuos de cisteína. La familia C-X₃-C se distingue de las otras dos familias en base a tener una triple inserción de aminoácido entre el par proximal a NH de residuos de cisteína.

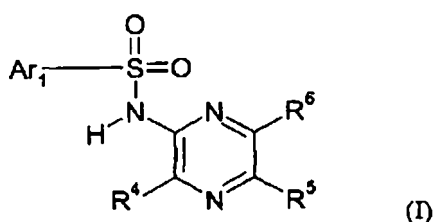
Las quimioquinas C-X-C incluyen varios potentes quimioatrayentes y activadores de neutrófilos tales como interleuquina-8 (IL-8) y péptido 2 activador de neutrófilos (NAP-2).

Las quimioquinas C-C incluyen potentes quimioatrayentes de monocitos y linfocitos, pero no neutrófilos. Los ejemplos incluyen proteínas quimiotácticas de monocitos humanos 1-3 (MCP-1, MCP-2 y MCP-3), RANTES (células T normales reguladas tras la activación, expresadas y secretadas), eotaxina y las proteínas inflamatorias de macrófagos 1 α y 1 β (MIP-1 α y MIP-1 β), quimioquina del timo regulada por activación (TARC, CCL17) y Quimioquina derivada de macrófagos (MDC, CCL22).

La quimioquina C-X₃-C (también conocida como fractalquina) es un potente quimiotrayente y activador de la microglía en el sistema nervioso central (SNC) así como de monocitos, células T, células NK y mastocitos.

Estudios han demostrado que las acciones de las quimioquinas son mediadas por subfamilias de receptores acoplados a la proteína G, entre los cuales se encuentran los receptores designados como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C. Estos receptores representan buenas dianas para el desarrollo de fármacos, ya que los agentes que modulan estos receptores serían útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades tales como los mencionados anteriormente.

La presente invención, por tanto, proporciona un compuesto de la fórmula (I) y sales, solvatos o N-óxidos farmacéuticamente aceptables del mismo:



en la que:

Ar¹ es fenilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes R¹, R² y R³ seleccionados entre halógeno, ciano, CF₃, OCF₃, O-alquilo C₁₋₆ ó alquilo C₁₋₆;

R⁴ es alcoxi C₁₋₆, donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano; o

O-alquilo C₁₋₆-R¹¹, ó O-alquilo C₂₋₆-X-R¹¹, donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, NR¹⁴R¹⁵, SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)R¹³ ó COR¹³;

uno de R⁵ ó R⁶ es XCH₂-alquilo C₁₋₄, donde el grupo alquilo está sustituido en una posición por R¹¹ y bien NR¹⁴R¹⁵ o bien hidroxilo, o R⁵/R⁶ es XR¹⁶, donde R¹⁶ es un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos

ES 2 309 539 T3

seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre hidroxilo, ciano, halógeno y =O, y R^{16} está sustituido por R^{11} ;

y el otro es hidrógeno, halógeno, amino, NH-alquilo C_{1-6} , N(alquilo C_{1-6})₂, alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más grupos fluoro o hidroxilo;

X es NR^{13} , O, S, $S(O)$ ó $S(O)_2$;

R^{11} es un grupo arilo o un anillo heteroaromático de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, grupo arilo o anillo heteroaromático que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 grupos seleccionados entre halógeno, $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)OR^{12}$, hidroxilo, =O, =S, CN, NO_2 , COR^{13} , $NR^{14}R^{15}$, $X(CH_2)_qNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nNR^{14}R^{15}$, $(CH_2)_nOH$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$

alquilo C_{1-6} -X-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} , donde el grupo alquilo puede formar un anillo de 3-6 miembros o está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, $NR^{14}R^{15}$, SR^{13} , $S(O)R^{13}$, $S(O)_2R^{13}$; o

R^{11} es $C(O)NR^{14}R^{15}$, $C(O)OR^{12}$, CH_2OR^{12}

R^{12} y R^{13} son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , donde el grupo alquilo puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros;

R^{14} y R^{15} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , $(CH_2)_qOH$ ó $(CH_2)_qNH_2$,

o R^{14} y R^{15} , junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -OH, o hidroxilo; y

n es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

q es 2, 3, 4, 5 ó 6.

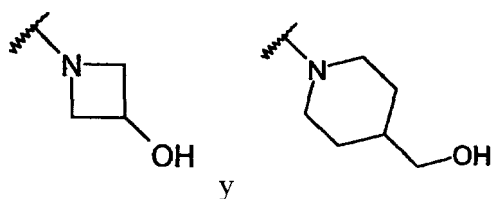
El término arilo incluye fenilo y naftilo. El término alquilo, ya sea solo o como parte de otro grupo, incluye grupos alquilo de cadena lineal y de cadena ramificada. Los ejemplos de anillos heteroaromáticos de 5 a 7 miembros que contienen 1 a 4 heteroátomos incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidilo, piridazinilo, triazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo y tetrazolilo. Los ejemplos de anillos saturados de 4 a 8 miembros que contienen 1 a 3 heteroátomos incluyen morfolina, piperidina y azetidina. Los sustituyentes en cualquier anillo pueden estar presentes en cualquier posición adecuada del anillo, incluyendo sustituyentes adecuados en átomos de nitrógeno.

Ciertos compuestos de la fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas - se entenderá que la invención engloba todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de la fórmula (I) y mezclas de los mismos, incluyendo racematos. Los tautómeros y sus mezclas también forman un aspecto de la presente invención.

Preferiblemente Ar^1 es fenilo, más preferiblemente sustituido por uno o más átomos de halógeno. Los grupos halógeno preferidos para R^1 , R^2 y R^3 son cloro, bromo y fluoro. Preferiblemente uno de R^1 , R^2 y R^3 es hidrógeno y los otros son cloro, bromo o metilo. Más preferiblemente, R^1 y R^2 son cloro en las posiciones 2 y 3 del anillo de fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir, 2,3-diclorofenilo), R^1 y R^3 son cloro en las posiciones 2 y 4 del anillo de fenilo y R^2 es hidrógeno (es decir, 2,4-diclorofenilo) o R^1 es cloro en la posición 2 y R^2 es metilo en la posición 3 del anillo de fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir, 2-cloro-3-metilfenilo). Lo más preferiblemente, R^1 y R^2 son cloro en las posiciones 2 y 3 del anillo de fenilo y R^3 es hidrógeno (es decir, 2,3-diclorofenilo).

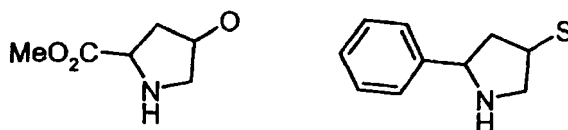
Preferiblemente R^4 es metoxi.

Para R^5 los ejemplos de $NR^{14}R^{15}$ incluyen morfolina, pirrolidina, NMe_2 , NH_2 , $NHMe$, y los grupos a continuación:



ES 2 309 539 T3

Los ejemplos de XCH_2 -alquilo C_{1-4} donde el grupo alquilo está sustituido en cualquier posición por los dos grupos R^{11} y bien $NR^{14}R^{15}$ o bien hidroxil incluyen $SCH_2CH(Ph)NH_2$ y $OCH_2CH(\text{piridil})OH$. Los ejemplos de XR^{16} donde R^{16} está sustituido por R^{11} incluyen los grupos a continuación:



Preferiblemente R^5 es $XCH_2CH(R^{11})NR^{14}R^{15}$, donde R^{11} es CO_2Me ó $CONHMe$ o un heterociclo de 5 ó 6 miembros, y $NR^{14}R^{15}$ es NH_2 o $NHMe$ y X es S ó O . Más preferiblemente, R^5 es $XCH_2CH(R^{11})NR^{14}R^{15}$, donde R^{11} es CO_2Me , 2-tiazol o $C(O)NHMe$, y $NR^{14}R^{15}$ es NH_2 y X es S .

Preferiblemente R^6 es hidrógeno, cloro o metilo.

Preferiblemente X es NR^{13} , O , S , $S(O)$ ó $S(O)_2$.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-D-cisteína, éster metílico

S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína, éster metílico

S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína

(2*R*)-2-amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]propanamida

(2*R*)-2-amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]propanamida

(2*R*)-2-amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-*N,N*-dimetilpropanamida

N-[5-[[[(2*R*)-2-amino-3-hidroxipropil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

S-[3-cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína, éster metílico

S-[3-cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína

N-[5-[[[(2*R*)-2-amino-3-hidroxipropil]tio]-6-cloro-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]-L-cisteína, éster metílico

S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]-L-cisteína,

N-(2-aminoetil)-*S*-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína, éster etílico

N-[5-[(2*R*)-2-amino-2-feniletio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida

2,3-dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida, sal de potasio

2,3-dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida

N-[5-[[2-amino-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-dicloro-*N*-[5-[(2,3-dihidroxipropil)tio]-3-metoxipirazinil] bencenosulfonamida

2,3-dicloro-*N*-[5-[(2-hidroxi-2-feniletil)tio]-3-metoxipirazinil] bencenosulfonamida

2,3-dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil] bencenosulfonamida

N-[5-[[2-amino-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

2,3-dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(4-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida

2,3-dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida

ácido 3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-(2*R*)-2-hidroxipropanoico, éster metílico

ES 2 309 539 T3

N-[5-[[2-amino-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-[[2-amino-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

(2*R*)-2-amino-3-[[3-cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-*N*-metilpropanamida

(2*R*)-2-amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]tio]-*N*-metilpropanamida

N-[5-[[2-amino-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-[[[(2*R*)-2-amino-3-hidroxipropil]oxi]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida, monohidrocloruro

2,3-dicloro-*N*-[5-[[[(2*S*)-2,3-dihidroxipropil]oxi]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida

2,3-dicloro-*N*-[5-[[[(2*R*)-2,3-dihidroxipropil]oxi]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida

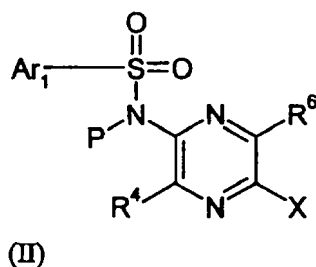
N-[5-[[[(2*R*)-2-amino-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-[[[(2*R*)-2-amino-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]tio]-3-metoxi-6-metilpirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-[[[(2*R*)-2-amino-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]tio]-6-cloro-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Según la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto (I) que comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (II):

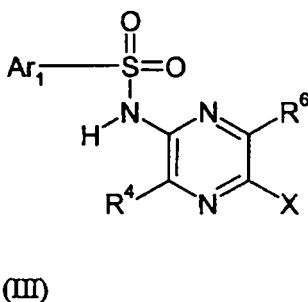


donde Ar¹, R⁴ y R⁶ son como se definió anteriormente, P es un grupo protector adecuado (p.ej. trimetilsililetoximetilo (SEM)) y X es un grupo saliente (p.ej. cloro o bromo) con un compuesto R³-H en presencia de una base, y opcionalmente después de eso,

- retirar cualesquiera grupos protectores
- formar una sal farmacéuticamente aceptable

La reacción se puede llevar a cabo convenientemente en un disolvente (p.ej. acetonitrilo) a temperatura ambiente, usando una base (p.ej. carbonato de cesio). El grupo protector P es retirado típicamente usando un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (III)

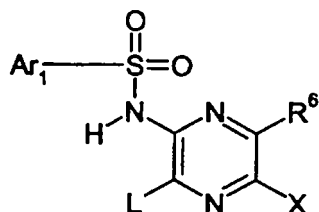


donde Ar¹, R⁴, R⁶ y X son como se definió anteriormente, por reacción con un reactivo protector adecuado tal como cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM-Cl). La reacción se puede realizar en un disolvente tal como diclorometano en presencia de una base tal como diisopropilamina a temperatura ambiente.

ES 2 309 539 T3

Los compuestos de la fórmula (III) donde Ar^1 , R^4 y R^6 son como se definió en la fórmula (I) o son derivados suyos protegidos y X es un grupo saliente tal como cloro o bromo se pueden preparar bien:

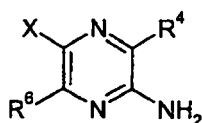
- (a) a partir de compuestos de la fórmula (IV):



(IV)

donde Ar^1 y R^6 son como se definió anteriormente y X y L son grupos salientes tales como cloro o bromo, por reacción con un compuesto R^4-H en presencia de una base adecuada. El compuesto R^4-H se puede usar como disolvente, tal como metanol, en cuyo caso una base adecuada sería metóxido de sodio, y la reacción se puede realizar a una temperatura entre 20°C y 100°C, o bien

- (b) a partir de compuestos de la fórmula (V) donde R^4 y R^6 son como se definió anteriormente y X es un grupo saliente tal como cloro o bromo, por reacción con un cloruro de sulfonilo de la fórmula (VI), donde Ar^1 es como se definió en la fórmula (I). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dimetoxietano, tetrahidrofurano o *N*-metilpirrolidinona, en presencia de una base tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio a temperatura ambiente.

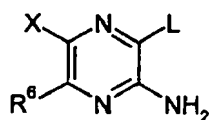


(V)



(VI)

Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (VII) donde R^6 , X y L son como se definió anteriormente, por reacción con un cloruro de sulfonilo de la fórmula (VI). La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como dimetoxietano, tetrahidrofurano o *N*-metilpirrolidinona en presencia de una base tal como hidruro de sodio o *tert*-butóxido de potasio a temperatura ambiente.

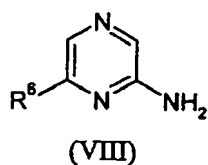


(VII)

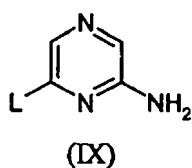
Los compuestos de la fórmula (V) donde R^4 y R^6 son como se definió en la fórmula (I) y X es un grupo saliente tal como cloro o bromo se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (VII), donde R^6 y X son como se definió anteriormente y L es un grupo saliente tal como cloro o bromo, por reacción con un compuesto R^4-H en presencia de una base adecuada. El compuesto R^4-H se puede usar como disolvente, tal como metanol, en cuyo caso una base adecuada sería metóxido de sodio, y la reacción se puede realizar a una temperatura entre 20°C y 100°C.

Los compuestos de la fórmula (VII) donde R^6 es como se definió en la fórmula (I) y X y L son grupos salientes tales como bromo, se pueden preparar a partir de la reacción de compuestos de la fórmula (VIII), donde R^6 es como se definió anteriormente, con un agente de bromación tal como bromo o *N*-bromosuccinimida. La reacción se puede

realizar en un disolvente tal como cloroformo a temperatura ambiente o reflujo en presencia de una base tal como piridina.

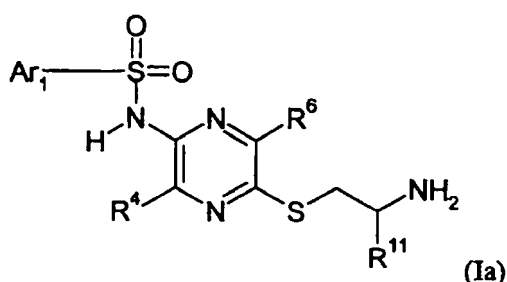


Los compuestos de la fórmula (VIII) o bien están disponibles en el mercado o bien si R⁶ es metilo se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (IX), donde L es un grupo saliente tal como cloro, por reacción con dimetilcinc en presencia de cloruro de *bis*(difenilfosfino)propano]níquel(II) en un disolvente tal como dioxano a reflujo.

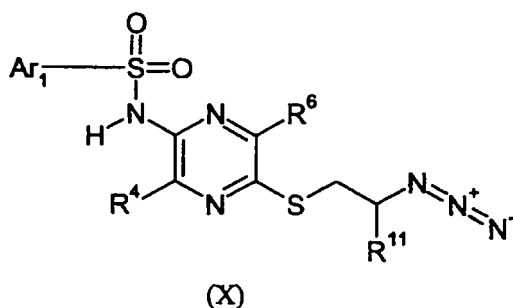


Los compuestos de la fórmula (VI) y (IX) están disponibles en el mercado.

Además, en el caso donde el compuesto (I) tiene la fórmula

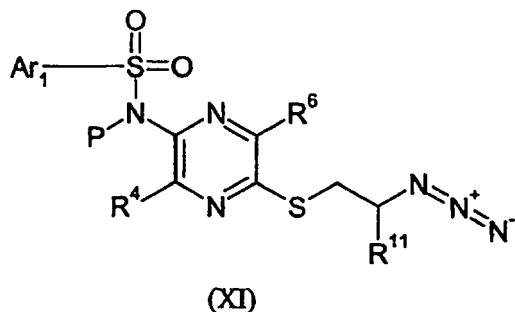


en la que Ar¹, R⁴, R⁶ y R¹¹ son como se definió anteriormente, se proporciona un procedimiento para su preparación que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X),

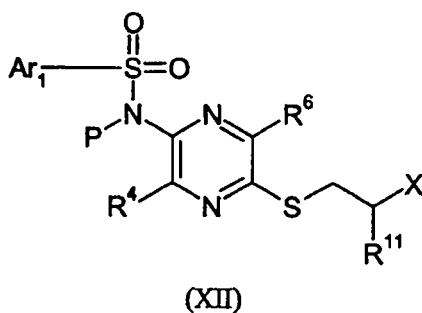


en la que Ar¹, R⁴, R⁶ y R¹¹ son como se definió anteriormente, con un agente reductor adecuado tal como trifenilfosfina en presencia de agua. La reacción se puede realizar convenientemente en un disolvente, por ejemplo tetrahidrofurano, a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (X) donde Ar^1 , R^4 , R^6 y R^{11} son como se definió anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (XI), donde Ar^1 , R^4 , R^6 y R^{11} son como se definió anteriormente y P es un grupo protector adecuado tal como trimetilsililetoximetilo (SEM) por tratamiento con un ácido adecuado tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano. La reacción se puede realizar a temperatura ambiente.



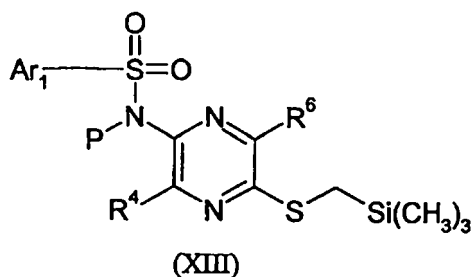
Los compuestos de la fórmula (XI), donde Ar^1 , R^4 , R^6 , R^{11} y P son como se definió anteriormente, se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (XII), donde Ar^1 , R^4 , R^6 , R^{11} y P son como se definió anteriormente y X es un grupo saliente adecuado tal como cloro por tratamiento con una azida de metal adecuada, tal como azida de sodio. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como dimetilformamida a una temperatura entre 20°C y 100°C.



Los compuestos de la fórmula (XII), donde Ar^1 , R^4 , R^6 , R^{11} y P son como se definió anteriormente y X es cloro, se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (XII), donde Ar^1 , R^4 , R^6 , R^{11} y P son como se definió anteriormente y X es hidroxilo, por tratamiento con un agente de cloración adecuado tal como cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (XII) donde Ar^1 , R^4 , R^6 , R^{11} y P son como se definió anteriormente y X es hidroxilo se pueden preparar o bien:

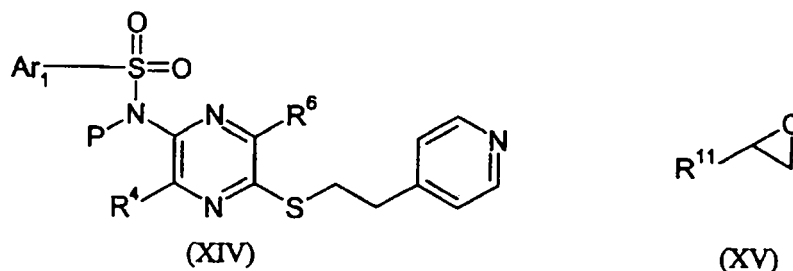
(a) por tratamiento de compuestos de la fórmula (XIII):



donde Ar^1 , R^4 , R^6 y P son como se definió anteriormente con un aldehído $R^{11}CHO$ en presencia de una fuente de fluoruro tal como fluoruro de tetrabutilamonio. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (XIII) donde Ar^1 , R^4 , R^6 y P son como se definió anteriormente se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (II), donde Ar^1 , R^4 , R^6 y P son como se definió anteriormente, por tratamiento con trimetilsililmetanotiol en presencia de una base tal como carbonato de cesio. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como acetonitrilo a temperatura ambiente.

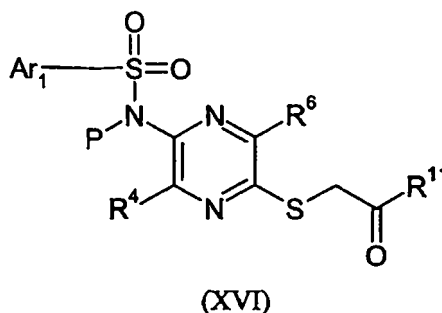
(b) por tratamiento de compuestos de la fórmula (XIV):



donde Ar¹, R⁴, R⁶ y P son como se definió anteriormente, con un epóxido de la fórmula (XV) en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

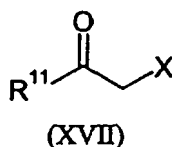
Los compuestos de la fórmula (XIV) donde Ar¹, R⁴, R⁶ y P son como se definió anteriormente se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (II), donde Ar¹, R⁴, R⁶ y P son como se definió anteriormente, por tratamiento con 4-piridinaetanotiol en presencia de una base tal como carbonato de cesio. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como acetonitrilo a temperatura ambiente.

(c) por tratamiento de compuestos de la fórmula (XVI):



donde Ar¹, R⁴, R⁶ y P son como se definió anteriormente, con un agente reductor tal como borohidruro de sodio. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como etanol a temperatura ambiente.

Los compuestos de la fórmula (XVI) donde Ar¹, R⁴, R⁶, R¹¹ y P son como se definió anteriormente se pueden preparar a partir de compuestos de la fórmula (XIV), donde Ar¹, R⁴, R⁶ y P son como se definió anteriormente, por tratamiento con un agente de alquilación de la fórmula (XVII), donde R¹¹ es como se definió anteriormente y X es un grupo saliente tal como cloro o bromo. La reacción se puede realizar en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente en presencia de una base tal como *tert*-butóxido de potasio.



Los expertos en la técnica apreciarán que en los procedimientos de la presente invención puede ser necesario proteger algunos grupos funcionales, tales como grupos hidroxilo o amino en los reactivos de partida o compuestos intermedios mediante grupos protectores. Por lo tanto, la preparación del compuesto de la fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la retirada de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe de manera completa en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Los compuestos de la fórmula (I) anterior se pueden convertir en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente una sal de adición básica tal como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, cinc, benzetina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaína, o una sal de adición ácida tal como un hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato.

Los compuestos de la fórmula (I) tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor de quimioquina (especialmente CCR4), y se pueden usar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de dolencias/enfermedades en seres humanos y animales no humanos que son exacerbadas o causadas por la producción excesiva o no regulada de quimioquinas. Los ejemplos de tales dolencias/enfermedades incluyen:

- (1) (*tracto respiratorio*) enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); asma, tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca o de polvo, particularmente asma crónica o inveterata (por ejemplo asma tardía o hipercapacidad de respuesta de las vías respiratorias); bronquitis; rinitis atrófica aguda, alérgica, y rinitis crónica, que incluye rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis sicca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, que incluye rinitis crupal, fibrinosa o pseudomembranosa y rinitis escrofulosa; rinitis estacional, que incluye rinitis nervosa (fiebre de heno) o rinitis vasomotora; sarcoidosis, pulmón del granjero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática;
- (2) (*huesos y articulaciones*) gota, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas (que incluyen espondilitis anquilosante, artritis psoriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;
- (3) (*piel*) pruritis, escleroderma, otitis, psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, Líquen plano, Pénfigo, pénfigo vesicular, Epidermolisis ampollosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilias cutáneas, uveítis, Alopecia areata y conjuntivitis vernal, lupus;
- (4) (*tracto gastrointestinal*) enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, alergias relacionadas con alimentos que tienen efectos remotos al intestino, p.ej., migraña, rinitis y eccema;
- (5) (*sistema nervioso central y periférico*) Enfermedades neurodegenerativas y trastornos de demencia, p.ej. enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuronales motoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades de priones, encefalopatía por HIV (complejo de demencia por SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia de cuerpos de Lewy y demencia vascular; polineuropatías, p.ej. síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal, plexopatías; desmielinización del SNC, p.ej. esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada/hemorragia aguda, y panencefalitis esclerosante subaguda; trastornos neuromusculares, p.ej. miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton; trastornos espinales, p.ej. paraparesis espástica tropical, y síndrome de hombre rígido; síndromes paraneoplásicos, p.ej. degeneración cerebelar y encefalomiелitis; trauma del SNC; migraña; apoplejía y enfermedades del cerebro tales como meningitis.
- (6) (*enfermedades en otros tejidos y sistémicas*) hepatitis, vasculitis, espondiloartropatías, vaginitis, glomerulonefritis, miositis, aterosclerosis, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico, eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, y púrpura trombocitopénica idiopática; adhesiones post-operatorias, y sepsis.
- (7) (*rechazo de aloinjerto y xenoinjerto*) agudo y crónico que siguen, por ejemplo, al trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad de injerto frente a huésped crónica;
- (8) Cáncer, carcinoma & metástasis tumoral, que incluye la de la vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, ovario, páncreas, estómago, cervix, tiroide y piel, especialmente cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), melanoma maligno, cáncer de próstata y sarcoma escamoso. Tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico, que incluyen leucemia linfocítica aguda, linfoma de células B y linfoma de Burkett, linfoma de Hodgkin, leucemia linfoblástica aguda. Tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico, que incluyen leucemias mielógenas agudas y crónicas y leucemia promielocítica. Tumores de origen mesenquimal, que incluyen fibrosarcoma y rabdomiosarcoma, y otros tumores, que incluyen melanoma, seminoma, tetracarcinoma, neuroblastoma y glioma.
- (9) Todas las enfermedades que resultan de un desequilibrio general del sistema inmunológico y que dan como resultado reacciones inflamatorias atópicas incrementadas.
- (10) Fibrosis quística, lesión de reperusión en el corazón, cerebro, miembros periféricos y otros órganos.

(11) Quemaduras y úlceras crónicas de la piel.

(12) Enfermedades reproductivas (p.ej. trastornos de la ovulación, menstruación e implantación, parto prematuro, endometriosis).

(13) trombosis.

(14) enfermedades infecciosas tales como infección por HIV y otras infecciones víricas, infecciones bacterianas.

Por tanto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, para uso en terapia.

Preferiblemente, el compuesto de la invención se usa para tratar enfermedades en las que el receptor de quimioquina pertenece a la subfamilia de receptores de quimioquina CC, más preferiblemente el receptor de quimioquina diana es el receptor CCR4.

Las dolencias particulares que se pueden tratar con el compuesto de la invención son asma, rinitis y trastornos inflamatorios de la piel, enfermedades en las que hay niveles elevados de TARC, MDC o CCR4. Se prefiere que el compuesto de la invención se use para tratar asma y rinitis, especialmente asma.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En aún otro aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o dolencias humanas en las que la modulación de la actividad de los receptores de quimioquina, particularmente la actividad de CCR4, es beneficiosa.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término “terapia” también incluye “profilaxis”, a menos que haya indicaciones específicas a lo contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” deben ser interpretados de manera correspondiente.

La invención proporciona además el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento del asma.

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

El compuesto de la fórmula (I), o las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, se pueden usar por sí solos, pero generalmente se administrarán en la forma de una composición farmacéutica en la que el compuesto/sal/solvato de la fórmula (I) (ingrediente activo) esté en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0,05 a 99% (por ciento en peso), más preferiblemente de 0,05 a 80% en peso, aún más preferiblemente de 0,10 a 70% en peso, e incluso más preferiblemente de 0,10 a 50% en peso, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente en la presente memoria, con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía tópica (p.ej. al pulmón y/o vías respiratorias o a la piel) en la forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco, o por vía sistémica, p.ej. por administración oral en la forma de comprimidos, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en la forma de soluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o por administración rectal en la forma de supositorios o por vía transdérmica. Preferiblemente, el compuesto de la invención se administra por vía oral.

La invención se refiere además a terapias en combinación para el tratamiento de una cualquiera entre artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, psoriasis, enfermedades inflamatorias del intestino, asma COPD, rinitis alérgica, dermatitis atópica o cáncer o las enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer o apoplejía.

Para el tratamiento de la artritis reumatoide, los compuestos de la invención se pueden combinar con agentes biológicos tales como inhibidores de TNF- α tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (tales como Remicade, CDP-870 y Humira) y moléculas de inmunoglobulina receptoras de TNF soluble (tales como Enbrel.reg.). antagonistas del receptor IL-1 (tales como Anakinra) y trampa de IL-1, receptor de IL-18, anti-IL-6 Ab, anti-CD20 Ab, anti-IL-15 Ab y CTLA4Ig.

Los agentes adecuados para ser usados en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (de aquí en adelante NSAID's) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina. Los inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib y etoricoxib) y los donadores de óxido nítrico inhibidores de la ciclo-oxygenasa (CINOD's) y los "agentes modificadores de enfermedad" (DMARDs) tales como metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina A, lefunomida; ciclesonida; hidroxycicloroquina, d-penicilamina, auranofina u oro parenteral u oral.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP) seleccionado del grupo que consiste en zileuton; ABT-761; fenleuton; tepoxalin; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofeno-2-alquilsulfonamidas; 2,6-di-terc-butilfenol hidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2n cianonaftaleno piridinil-sustituidos tales como L-739,010; compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746.530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista de receptor para leucotrienos LTB₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄ seleccionados del grupo que consiste en las fenotiazin-3-onas tales como L-651.392; compuestos de amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; benzenocarbamidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la fosfodiesterasa-4 (PDE4), que incluye inhibidores de la isoforma PDE4D.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con antagonistas del receptor H₁ histamínico, que incluyen cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, astemizol, azelastina y clorfeniramina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor H₂ histamínico gastroprotector o los inhibidores de la bomba de protones (tales como omeprazol).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenorreceptor α_1 y α_2 , que incluye propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidroclicloruro de nafazolina, hidroclicloruro de oximetazolina, hidroclicloruro de tetrahidrozolina, hidroclicloruro de xilometazolina e hidroclicloruro de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos que incluyen bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista del adrenorreceptor β_1 a β_4 , que incluye metaproterenol, isoproterenol, isoprenalina, albuterol, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol; o metilxantaninas, que incluyen teofilina y aminofilina; cromoglicato de sodio; o antagonista del receptor muscarínico (M1, M2 y M3).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con otros moduladores de la función de receptores de quimioquinas, tales como CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un mimético del factor de crecimiento de tipo I similar a insulina (IGF-1).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado con efectos secundarios sistémicos reducidos, que incluye prednisona, prednisolona, flunisolida, triamcinolona acetona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona y furoato de mometasona.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con (a) inhibidores de triptasa; (b) antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); (c) inhibidores de enzimas convertidoras de

interleucinas (ICE); (d) inhibidores de IMPDH; (e) inhibidores de la adhesión de moléculas, que incluyen antagonistas de VLA-4; (f) catepsinas; (g) inhibidores de cinasas MAP; (h) inhibidores de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (i) antagonistas de receptores B₁ y B₂ de quinina; (j) agentes anti-gota, p.ej. colchicina; (k) inhibidores de la xantina oxidasa, p.ej., alopurinol; (l) agentes uricosúricos, p.ej., probenecid, sulfipirazona y benzobromarona; (m) secretagogos de la hormona del crecimiento; (n) factor del crecimiento transformante (TGFβ); (o) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (p) factor de crecimiento de fibroblasto, p.ej., factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (q) factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); (r) crema de capsaicina; (s) antagonistas del receptor NK₁ y NK₃ de taquiquinina seleccionados del grupo que consiste en NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; y (t) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo que consiste en UT-77 y ZD-0892 (u) inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS) o (v) molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (antagonistas de CRTH2).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de metaloproteasas matriciales (MMPs), es decir, las estromelinas, las collagenasas y las gelatinasas, así como
15 agreganasa; especialmente inhibidores de la collagenasa-1 (MMP-1), collagenasa-2 (MMP-8), collagenasa-3 (MMP-13), estromelina-1 (MMP-3), estromelina-2 (MMP-10), estromelina-3 (MMP-11) y MMP12.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de la osteoartritis. Los agentes adecuados para ser usados en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (de aquí en adelante NSAID's) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos
20 tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindaco, apazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (inhibidores de iNOS), inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, y los analgésicos donadores de óxido nítrico inhibidores de la ciclo-oxigenasa (CINOD's) (tales
25 como paracetamol y tramadol), agentes preservantes del cartílago tales como diacereina, doxiciclina y glucosamina, y terapias intra-articulares tales como corticosteroides y ácidos hialurónicos tales como hyalgan y synvisc y antagonistas de P2X7.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn). Los agentes
30 adecuados para ser usados incluyen sulfasalazina, 5-amino-salicilatos, las tiopurinas, azatioprina y 6-mecaptorurina y corticosteroides tales como budesonida.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes antivirales tales como Viracept, AZT, aciclovir y famciclovir, y compuestos antisépticos tales como Valant.
35

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes cardiovasculares tales como bloqueantes del canal del calcio, agentes disminuidores de los lípidos tales como estatinas, fibratos, beta-bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), antagonistas del receptor de la angiotensina-2 e
40 inhibidores de la agregación plaquetaria.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes para el SNC tales como antidepresivos (tales como sertralina), fármacos anti-parkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2,
45 inhibidores de la reabsorción de la dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofina o metrifonato.

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

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes adecuados para ser usados en combinación incluyen:
55

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, usados en oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucilo, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel (Taxol®); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);
60

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y idoxifeno), reguladores descendentes de receptores de estrógenos (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de
65

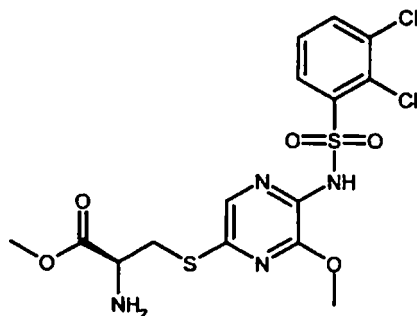
LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuporelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la 5 α -reductasa tales como finasteride;

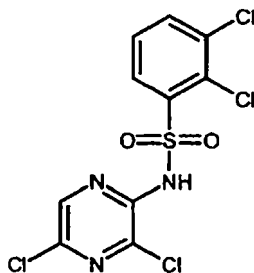
- (iii) agentes que inhiben la invasión de células del cáncer (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno de uroquinasa);
- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [HerceptinTM] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesilo transferasa, inhibidores de tirosina cinasa e inhibidores de serina-treonina cinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839 1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular antiendotelial vascular bevacizumab [AvastinTM], compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina);
- (vi) agentes que causan daño vascular, tales como Combretastatina A4 y los compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, y antisentido anti-ras;
- (viii) métodos de terapia genética, que incluyen por ejemplo métodos para sustituir genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 ó BRCA2 aberrantes, métodos GDEPT (terapia de profármacos enzimáticos dirigidos a genes) tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana, y métodos para incrementar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia genética de multirresistencia a fármacos; y
- (ix) métodos de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo métodos *ex-vivo* e *in-vivo* para incrementar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, métodos para disminuir la anergia de las células T, métodos que usan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas por citocina y métodos que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención. Los compuestos de título y subtítulo de los ejemplos y métodos fueron nombrados usando el programa de nombramiento de índices verion 4.53/07 Abril 200 de Advanced Chemistry Development Inc.

Ejemplo 1

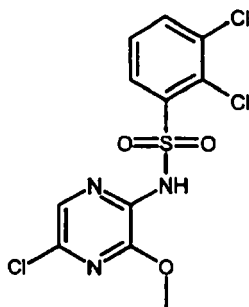
S-[5-[(2,3-Diclorofenil)sulfonylamino]-6-metoxipirazinil]-D-cisteína, éster metílico



a) 2,3-Dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida

Se añadió hidruro de sodio (1,45 g de 60%) a 3,5-dicloro-2-pirazinamina (2,0 g) en 1,2-dimetoxietano (25 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (2,94 g). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió ácido cítrico acuoso al 5% y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron (MgSO_4) y se evaporó el disolvente. La cromatografía en sílice eluyendo con mezclas de diclorometano/metanol dio el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (3,0 g). m/e 372 (M^- , 100%).

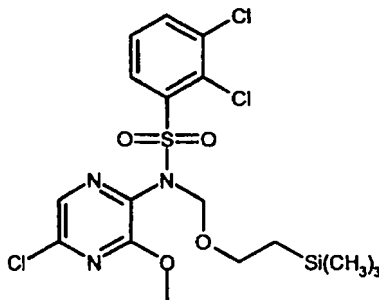
^1H NMR (D_6 DMSO) δ 8,29 (1H, s), 8,06 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,57 (1H, t) PF 181-182°C.

b) 2,3-Dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxipirazinil)bencenosulfonamida

Una disolución de 2,3-dicloro-*N*-(3,5-dicloro-2-pirazinil)bencenosulfonamida (20,0 g) y metóxido de sodio (7,0 g) en metanol (300 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se redisolvió en agua (500 ml). La mezcla se acidificó hasta pH~1 con ácido clorhídrico concentrado, dando un precipitado blanco que se aisló por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (19,0 g).

m/e 368 (M^- , 100%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,27 (1H, d), 7,84 (1H, br s), 7,70 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,41 (1H, t), 4,06 (3H, s).

c) 2,3-Dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxipirazinil)-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]benceno-sulfonamida

A una disolución agitada de 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxipirazinil)benceno-sulfonamida (2,2 g) y diisopropiletilamina (1,3 ml) en diclorometano (100 ml) se le añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,3 ml). Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, y la fase orgánica

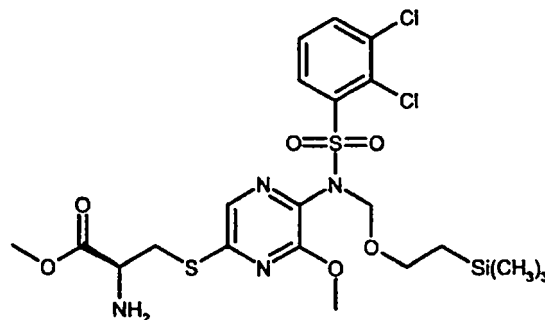
ES 2 309 539 T3

se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un sólido blanco. Este se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con isohexano:acetato de etilo 10:1, para proporcionar el compuesto del subtítulo como un sólido blanco (2,8 g).

m/e 498 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,00 (1H, s), 7,97 (1H, dd), 7,67 (1H, dd), 7,29 (1H, t), 5,24 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,79-3,73 (2H, m), 0,87-0,82 (2H, m), 0,00 (9H, s).

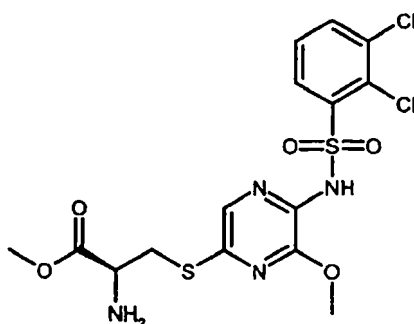
d) *S*-[5-[(2,3-Diclorofenil)sulfonyl][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]-D-cisteína, éster metílico



A una disolución agitada de 2,3-Dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxipirazinil)-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (0,15 g) y hidrocloreto de éster metílico de D-cisteína (0,1 g) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,39 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se repartió entre salmuera y diclorometano, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:acetato de etilo 2:1, para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (0,09 g). m/e 597 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,97 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,27 (1H, t), 5,23 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,81-3,68 (3H, m), 3,72 (3H, s), 3,26-3,19 (2H, m), 0,89-0,83 (2H, m), 0,00 (9H, s).

e) *S*-[5-[(2,3-Diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-D-cisteína, éster metílico



Una disolución de *S*-[5-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] amino]-6-metoxipirazinil]-D-cisteína, éster metílico (0,08 g) en una mezcla de diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol 10:1, para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (0,05 g).

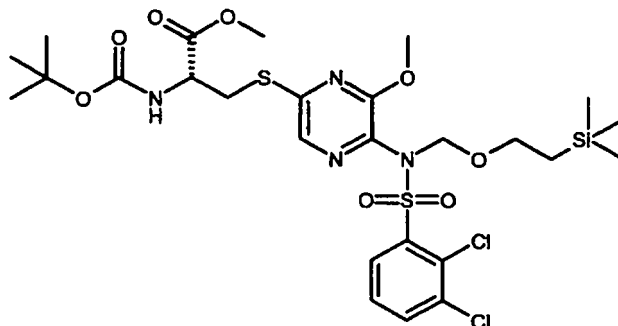
m/e 465 ($M-1^-$, 100%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,05 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,58 (1H, t), 4,36 (1H, t), 3,95 (3H, s), 3,71 (1H, dd), 3,60 (3H, s), 3,46 (1H, dd).

Ejemplo 2

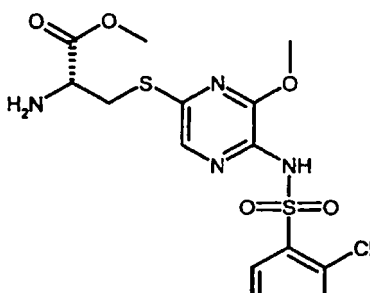
S-[5-[[2,3-Diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína, éster metílico

a) *S*-[5-[[2,3-Diclorofenil)sulfonyl][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]-*N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-cisteína, éster metílico



A una disolución de 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxipirazinil)-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (0,300 g) y *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-cisteína, éster metílico (0,13 ml) en acetonitrilo (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,200 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se añadió a agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del subtítulo como un aceite (0,42 g). m/e 697 (M-1⁺, 100%).

b) *S*-[5-[[2,3-Diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína, éster metílico



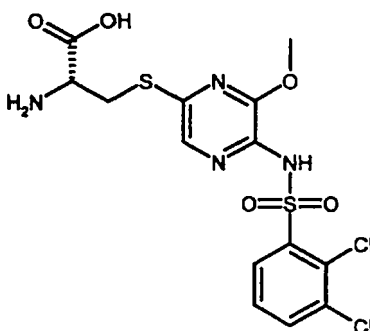
Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando *S*-[5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]-*N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-cisteína, éster metílico (0,300 g). Rendimiento 0,075 g. m/e 467 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (DMSO) δ 8,17 (2H, bs), 7,96 (1H, dd), 7,68 (1H, dd), 7,40 (1H, t), 7,34 (1H, s), 4,20 (1H, t), 3,83 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,40 (2H, m).

PF 170-4°C.

Ejemplo 3

S-[5-[[2,3-Diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína



ES 2 309 539 T3

A una disolución agitada de S-[5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína, éster metílico (0,100 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio (0,090 g) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2M y se extrajo con diclorometano (x 3). El extracto acuoso se evaporó hasta aproximadamente 5 ml. El compuesto del

m/e 453 ($M+1^+$, 100%).

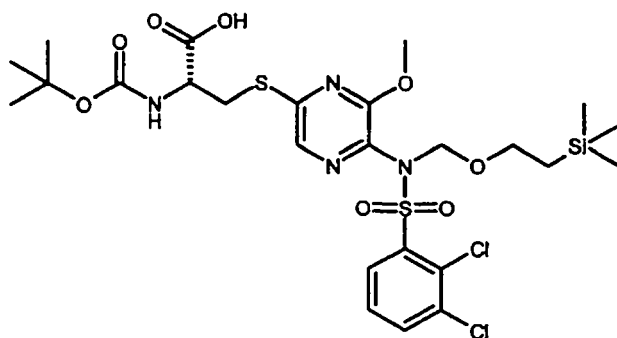
^1H NMR (DMSO) δ 8,51 (3H, bs), 8,05 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,71 (1H, s), 7,59 (1H, t), 4,21 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,75 (1H, dd), 3,51 (1H, dd).

PF 180-90°C.

Ejemplo 4

(2R)-2-Amino-3-[[5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]propanamida

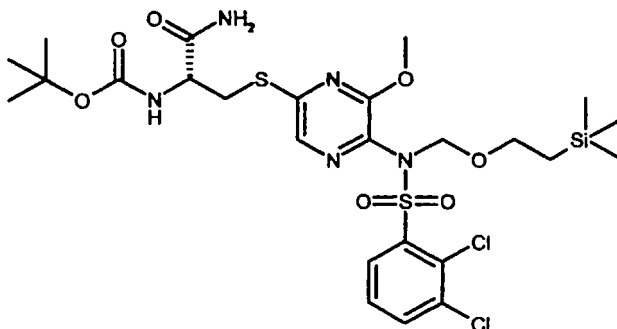
a) S-[5-[[2,3-Diclorofenil)sulfonyl][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]-N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-cisteína



A una disolución agitada de S-[5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]-N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-cisteína, éster metílico (0,500 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio (0,300 g) en agua (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 días, la mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (x 2). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron (MgSO_4) y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:metanol 3:1, para proporcionar el producto del subtítulo como un sólido (0,200 g).

m/e 681 ($M-1^-$, 100%).

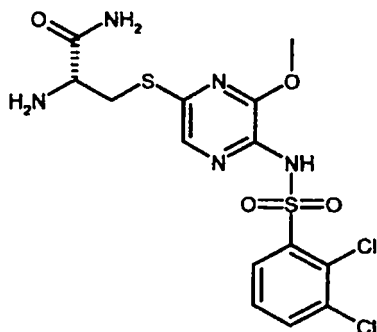
b) Ácido [(1R)-2-amino-1-[[[5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] amino]-6-metoxipirazinil]tio]metil]-2-oxoetil]carbámico, éster 1,1-dimetiletilico



ES 2 309 539 T3

Una disolución de S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]-N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-cisteína (0,500 g) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno y se le añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (0,105 ml). Después de 30 minutos a 0°C, se añadió una disolución de amoníaco 0,88 y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite (0,550 g). m/e 682 (M-1⁻, 100%).

c) (2R)-2-Amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]propanamida



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando ácido [(1R)-2-amino-1-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]metil]-2-oxoetil]carbámico, éster 1,1-dimetiletílico (0,250 g). Rendimiento 0,150 g.

m/e 452 (M+1⁺, 100%).

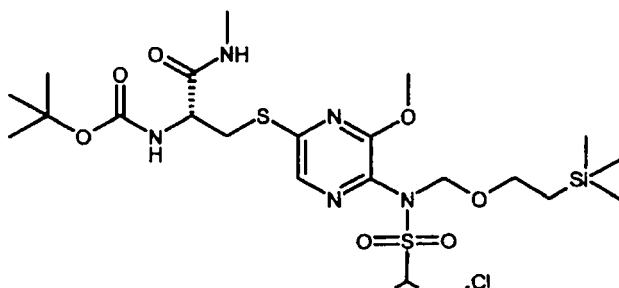
¹H NMR (DMSO) δ 7,95 (1H, d), 7,77 (1H, s), 7,61 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,36 (2H, bs), 7,35 (1H, t), 7,33 (1H, s), 3,74 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,08 (1H, m).

PF 148-52°C.

Ejemplo 5

(2R)-2-Amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-N-metil-propanamida

a) Ácido [(1R)-1-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]metil]-2-(metilamino)-2-oxoetil]carbámico, éster 1,1-dimetiletílico

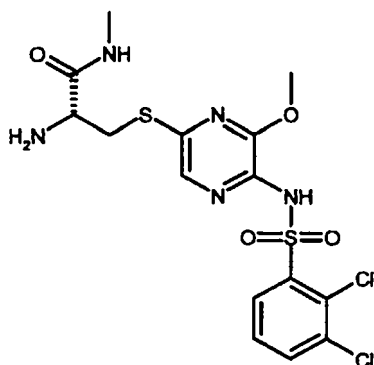


Procedimiento como para el Ejemplo 4, etapa b), usando metilamina. Rendimiento 0,230 g.

m/e 696 (M+1⁺, 100%).

ES 2 309 539 T3

b) (2R)-2-Amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-N-metilpropanamida



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando ácido [(1R)-1-[[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]metil]-2-(metilamino)-2-oxoetil]carbámico, éster 1,1-dimetile-
tílico (0,200 g). Rendimiento 0,060 g.

m/e 464 (M-1⁻, 100%).

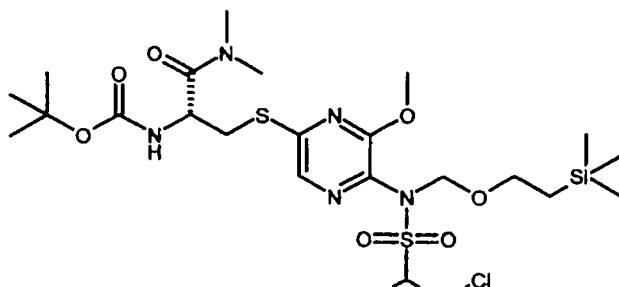
¹H NMR (DMSO) δ 8,30 (1H, m), 8,05 (2h, bs), 7,96 (1H, dd), 7,63 (1H, dd), 7,36 (1H, t), 7,31 (1H, s), 3,80 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,25 (1H, m), 3,14 (1H, m).

PF 160-4°C.

Ejemplo 6

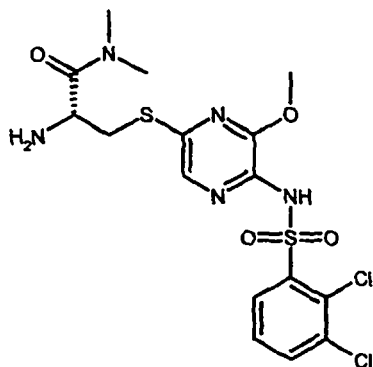
(2R)-2-Amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-N,N-dimetilpropanamida

a) Ácido [(1R)-1-[[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]me-
til]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]carbámico, éster 1,1-dimetiletílico



Procedimiento como para el Ejemplo 4, etapa b), usando dimetilamina. Rendimiento 0,220 g. m/e 710 (M-1⁻, 100%).

b) (2R)-2-Amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-N,N-dimetilpropanamida



ES 2 309 539 T3

Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando ácido [(1*R*)-1-[[[5-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]metil]-2-(dimetilamino)-2-oxoetil]carbámico, éster 1,1-dimetiletílico (0,200 g). Rendimiento 0,055 g.

5 m/e 480 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (DMSO) δ 8,05 (2h, bs), 7,95 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,35 (1H, t), 7,28 (1H, s), 4,43 (1H, t), 3,81 (3H, s), 3,26 (1H, m), 3,15 (1H, m), 2,89 (3H, s), 2,66 (3H, s). PF 187-90°C.

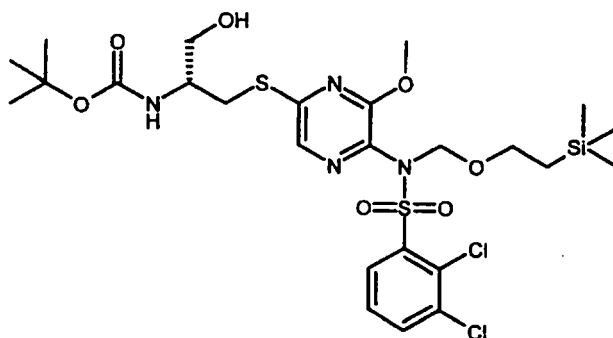
10

Ejemplo 7

N-[5-[[[(2*R*)-2-Amino-3-hidroxipropil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

15 a) Ácido [(1*R*)-2-[[[5-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-1-(hidroximetil)etil]carbámico, éster 1,1-dimetiletílico

20



25

30

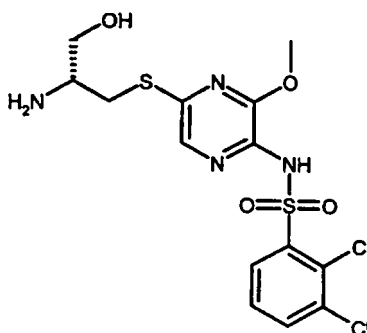
A una disolución agitada de S-[5-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]-*N*-[(1,1-dimetiletoksi)carbonil]-L-cisteína, éster metílico (0,120 g) en tetrahidrofurano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se le añadió una disolución 1,0 M de trietilborohidruro de litio en tetrahidrofurano (0,7 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 día, la mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:isohexano 2:3, para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite (0,075 g).

40

m/e 669 (M+1⁺, 100%).

b) *N*-[5-[[[(2*R*)-2-Amino-3-hidroxipropil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

45



50

55

Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando ácido [(1*R*)-2-[[[5-[(2,3-diclorofenil)sulfonyl][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-1-(hidroximetil)etil]carbámico, éster 1,1-dimetiletílico (0,075 g).

60

Rendimiento 0,024 g.

m/e 437 (M-1⁻, 100%).

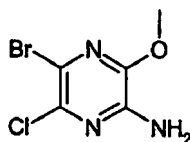
65

¹H NMR (DMSO) δ 8,05-7,93 (4H, m), 7,71 (1H, s), 7,58 (1H, t), 5,38 (1H, m), 3,94 (3H, s), 3,66-3,23 (5H, m).

Ejemplo 8

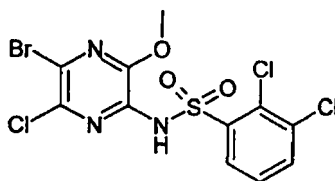
S-[3-Cloro-5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína, éster metílico

a) 3-Metoxi-5-bromo-6-cloro-2-pirazinamina



Una disolución agitada de 2-amino-6-cloropirazina (2,0 g) y *N*-bromosuccinimida (13,71 g) en cloroformo (100 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró sobre gel de sílice (20 g) y el residuo se cargó en una columna de gel de sílice (5 cm x 2 cm) y la columna se eluyó con diclorometano. La concentración proporcionó 3,5-dibromo-6-cloro-2-aminopirazina, que se disolvió en metanol (200 ml) y se le añadió metóxido de sodio (32 g de una disolución al 25% en metanol). La reacción se calentó hasta 70°C durante 1,5 h, se enfrió y se concentró hasta aprox. 50 ml de capacidad. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 ml) y el aducto del subtítulo (2,0 g) se recogió como un sólido blanquecino.

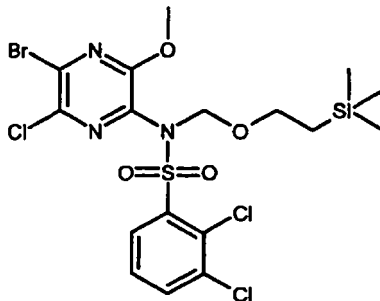
m/e 235, 237 (M+1⁺, 100%).

b) N-(5-Bromo-6-cloro-3-metoxipirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida

Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa a), (reacción realizada a temperatura ambiente) usando 3-metoxi-5-bromo-6-cloro-2-pirazinamina (0,5 g) y cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonylo (2,21 g). Rendimiento 3,2 g.

m/e 445, 447 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,32 (1H, dd), 7,79 (1H, br), 7,72 (1H, dd), 7,45 (1H, t), 4,05 (3H, s). PF 177-178°C.

c) N-(5-bromo-6-cloro-3-metoxipirazinil)-2,3-dicloro-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] bencenosulfonamida

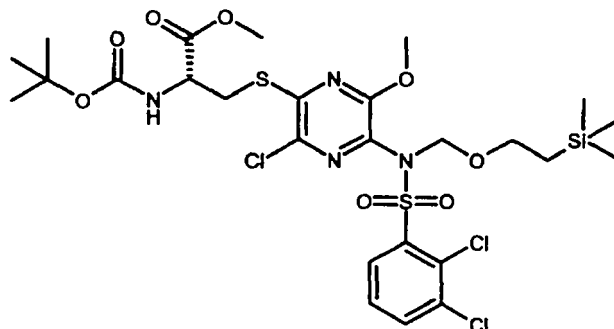
Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa c), usando *N*-(5-Bromo-6-cloro-3-metoxipirazinil)-2,3-diclorobencenosulfonamida (1,75 g). Rendimiento 2,20 g.

m/e 447 (M+1-SEM⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,02 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,35 (1H, t), 5,23 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,72 (2H, t), 0,84 (2H, t), 0,00 (9H, s).

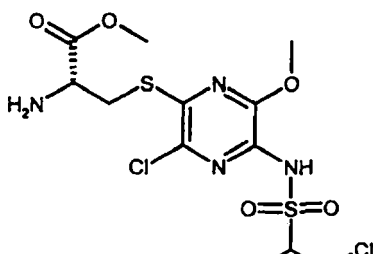
ES 2 309 539 T3

d) *S*-[3-Cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]-*N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*L*-cisteína, éster metílico



Procedimiento como para el Ejemplo 2, etapa a), usando *N*-(5-bromo-6-cloro-3-metoxipirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (0,400 g). Rendimiento 0,480 g. m/e 631 ([M-Boc]+1⁺, 100%).

e) *S*-[3-Cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-6-metoxipirazinil]-*L*-cisteína, éster metílico



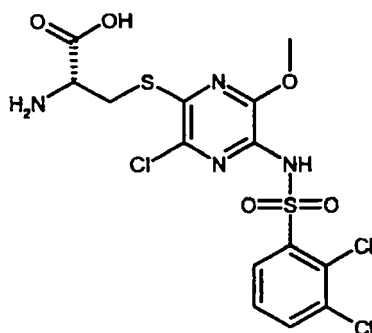
Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando *S*-[3-cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]-*N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*L*-cisteína, éster metílico (0,300 g). Rendimiento 0,120 g. m/e 503 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (DMSO) δ 8,40 (2H, bs), 8,02 (1H, d), 7,65 (1H, d), 7,39 (1H, t), 4,30 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,66 (1H, m), 3,61 (3H, s), 3,34 (1H, m).

PF 170-3°C.

Ejemplo 9

S-[3-Cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-6-metoxipirazinil]-*L*-cisteína



Procedimiento como para el Ejemplo 3, usando *S*-[3-cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonil]amino]-6-metoxipirazinil]-*L*-cisteína, éster metílico (0,070 g). Rendimiento 0,050 g.

m/e 488 (M+1⁺, 100%).

ES 2 309 539 T3

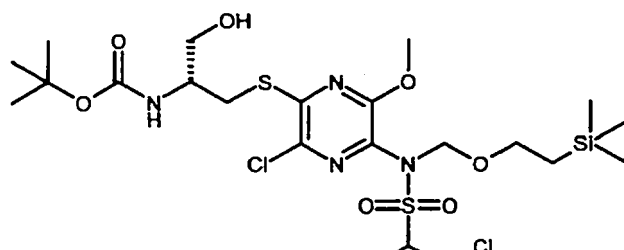
¹H NMR (DMSO) δ 8,51 (3H, bs), 8,03 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,42 (1H, t), 4,16 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,74 (1H, dd), 3,30 (1H, m).

PF 170-3°C.

Ejemplo 10

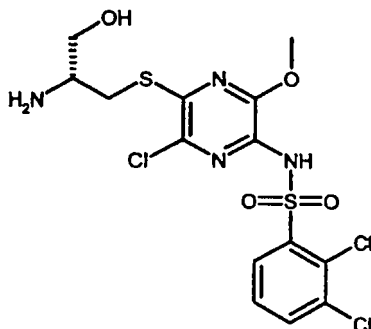
N-[5-[[*(2R)*-2-Amino-3-hidroxipropil]tio]-6-cloro-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

a) Ácido [(1*R*)-2-[[3-cloro-5-[[*(2,3*-diclorofenil)sulfonyl][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-1-(hidroximetil)etil]carbámico, éster 1,1-dimetiletílico



Procedimiento como para el Ejemplo 7, etapa a), usando *S*-[3-cloro-5-[[*(2,3*-diclorofenil)sulfonyl][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]-*N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*L*-cisteína, éster metílico (0,175 g). Rendimiento 0,170 g. m/e 603 (M-Boc+1⁺, 100%).

b) *N*-[5-[[*(2R)*-2-Amino-3-hidroxipropil]tio]-6-cloro-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando ácido [(1*R*)-2-[[3-cloro-5-[[*(2,3*-diclorofenil)sulfonyl][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-1-(hidroximetil)etil]carbámico, éster 1,1-dimetiletílico (0,170 g).

Rendimiento 0,032 g.

m/e 475 (M+1⁺, 100%).

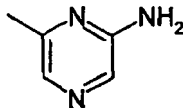
¹H NMR (DMSO) δ 8,01 (1H, dd), 7,91 (3H, bs), 7,63 (1H, t), 5,32 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,65 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,25-3,12 (2H, m).

PF 255-6°C.

Ejemplo 11

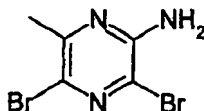
S-[5-[(2,3-Diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]-L-cisteína, éster metílico

a) 6-Metil-2-pirazinamina



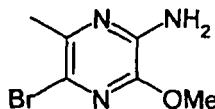
Se añadió gota a gota dimetilcinc (100 ml de una disolución 2M en tolueno) a lo largo de 0,5 h a una disolución agitada de 6-cloro-2-pirazinamina (12,9 g) y cloruro de [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel(II) (5,4 g) en dioxano (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se calmó cuidadosamente con *iso*-propanol (30 ml) y metanol (50 ml). Después de la retirada del disolvente a vacío, el residuo se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso. La fase orgánica se filtró a través de celite, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto como un sólido naranja. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con mezclas de acetato de etilo/metanol dio el compuesto del subtítulo (5,1 g). Se usó directamente.

b) 3,5-Dibromo-6-metil-2-pirazinamina

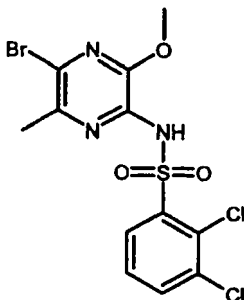


Una disolución de bromo (1,85 g) en cloroformo (5 ml) se añadió gota a gota a una disolución agitada de 2-amino-6-metilpirazina (0,6 g) y piridina (0,9 ml) en cloroformo (50 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, después se lavó dos veces con agua, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto como un sólido naranja. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano dio el compuesto del título (0,95 g). Se usó directamente.

c) 5-Bromo-3-metoxi-6-metil-2-pirazinamina



Se añadió 3,5-dibromo-6-metil-2-pirazinamina (0,9 g) a una disolución de sodio (0,39 g) en metanol (30 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. Después de la retirada del disolvente a vacío, el residuo se repartió entre agua y diclorometano, y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,58 g).

m/e 218/220 (M+1⁺, 100%).¹H NMR (CDCl₃) δ 4,70 (2H, br s), 3,97 (3H, s), 2,40 (3H, s).d) N-[5-Bromo-3-metoxi-6-metilpirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

ES 2 309 539 T3

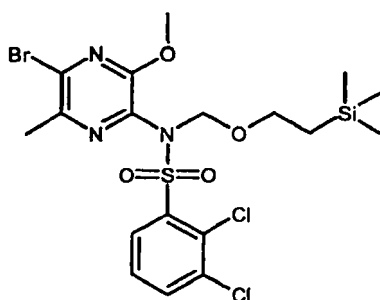
Se añadió hidruro de sodio (0,5 g de una dispersión al 60% en aceite) a una disolución de 5-bromo-3-metoxi-6-metil-2-pirazinamina (0,55 g) en *N*-metilpirrolidinona (25 ml). La disolución oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h antes de añadir gota a gota una disolución de cloruro de 2,3-diclorobencenosulfonilo (0,67 g) en *N*-metilpirrolidinona (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se calmó con cloruro de amonio acuoso y se repartió entre acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso (x 5). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó para dar el producto en bruto. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/ácido acético (200:1) dio el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo pálido (0,38 g).

m/e 424/426/428 (M-1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,29 (1H, d), 7,69 (2H, d), 7,41 (1H, t), 4,01 (3H, s), 2,27 (3H, s).

PF 146-148°C.

e) *N*-(5-Bromo-3-metoxi-6-metilpirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida

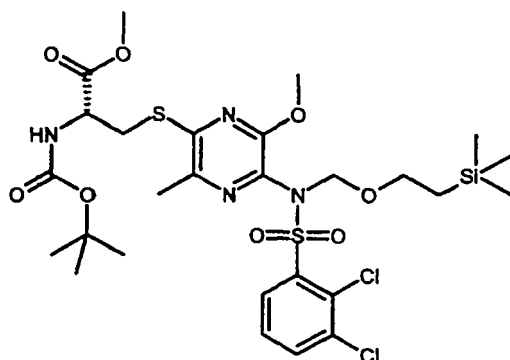


Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa c), usando *N*-[5-bromo-3-metoxi-6-metilpirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida (7,0 g).

Rendimiento 6,7 g.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,01 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,30 (1H, t), 5,24 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,74 (2H, m), 2,47 (3H, s), 0,84 (2H, m), 0,00 (9H, s).

f) *S*-[5-[[2,3-Diclorofenil]sulfonil][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]-*N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*L*-cisteína, éster metílico



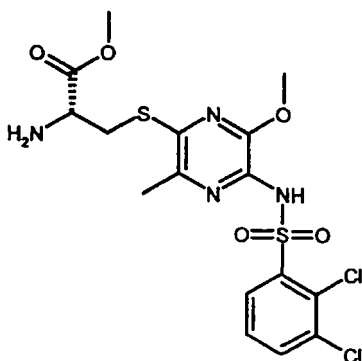
Procedimiento como para el Ejemplo 2, etapa a), usando el producto del Ejemplo 13, etapa e), (0,1 g) y *N*-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*L*-cisteína, éster metílico (0,05 g).

Rendimiento 0,045 g.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,01 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,28 (1H, t), 5,40 (1H, m), 5,21 (2H, AB), 4,65 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,77 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,52 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,43 (9H, s), 0,85 (2H, m), 0,01 (9H, s).

ES 2 309 539 T3

g) S-[5-[[2,3-Diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]-L-cisteína, éster metílico



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando S-[5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]-N-[(1,1-dimetiletoxi)carbonyl]-L-cisteína, éster metílico (0,045 g).

Rendimiento 0,018 g.

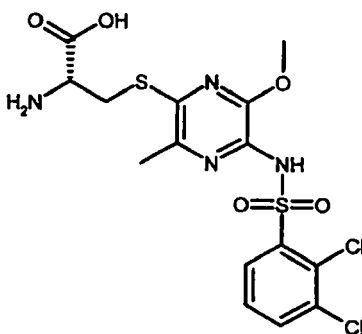
m/e 481 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) δ 8,07 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,43 (1H, t), 4,06 (1H, t), 3,81 (3H, s), 3,51 (3H, s), 3,53-3,49 (1H, m), 3,34-3,29 (1H, m), 1,92 (3H, s).

PF 164-168°C.

Ejemplo 12

S-[5-[[2,3-Diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]-L-cisteína, sal de oxalato



Una disolución de S-[5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]-L-cisteína, éster metílico (0,065 g) e hidróxido de litio (0,011 g) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) se calentó a reflujo durante 4 h. Después de la retirada del disolvente a vacío, el producto en bruto fue purificado por hplc preparativa de fase inversa, seguido de tratamiento con un equivalente de ácido oxálico, para dar el compuesto del título como un sólido marrón pálido.

Rendimiento 0,021 g.

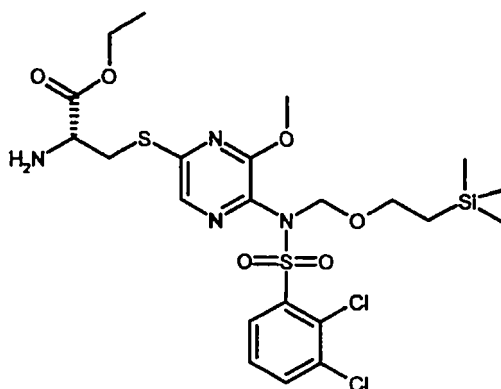
m/e 467 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (D6-DMSO) δ 8,07 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,41 (1H, t), 3,82 (3H, s), 3,73 (1H, dd), 3,51 (1H, d), 3,02 (1H, m), 1,92 (3H, s).

Ejemplo 13

N-(2-Aminoetil)-*S*-[5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-*L*-cisteína, éster etílico

a) *S*-[5-[[2,3-Diclorofenil)sulfonyl][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]-*L*-cisteína, éster etílico

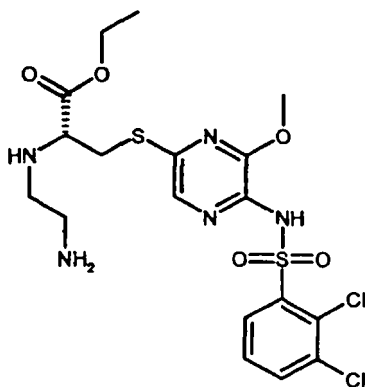


Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa d), usando 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxipirazinil)-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (1,0 g) e hidrocloreto de éster etílico de *L*-cisteína (0,45 g).

Rendimiento 0,9 g.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,97 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,27 (1H, t), 5,23 (2H, s), 4,18 (2H, q), 3,91 (3H, s), 3,80-3,71 (4H, m), 3,21-3,16 (1H, m), 1,26 (3H, t), 0,86 (2H, m), 0,01 (9H, s).

b) *N*-(2-Aminoetil)-*S*-[5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-*L*-cisteína, éster etílico



Una disolución de *S*-[5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl][[2-(trimetilsilil)etoxi]metil] amino]-6-metoxipirazinil]-*L*-cisteína, éster etílico (0,35 g), *N*-(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (0,27 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,36 g) en acetonitrilo (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de la retirada del disolvente a vacío. El residuo se redisolvió en una mezcla de diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la retirada del disolvente a vacío, el producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol 10:1, para proporcionar el producto del título como un sólido marrón pálido.

Rendimiento 0,27 g.

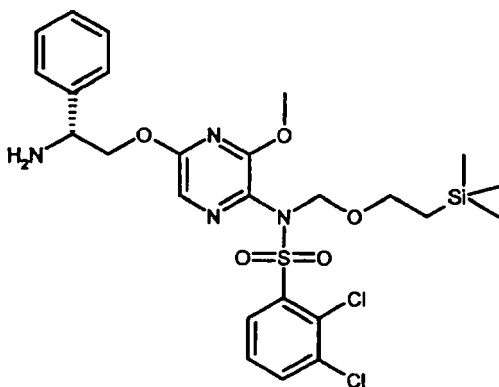
m/e 522 (M^- , 100%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,21 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,56 (1H, br s), 7,40 (1H, t), 4,12 (2H, q), 4,03 (3H, s), 3,85 (1H, m), 3,69 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,25 (4H, br s), 1,20 (3H, t).

Ejemplo 14

N-[5-[[*(2R)*-2-Amino-2-feniletil]oxi]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

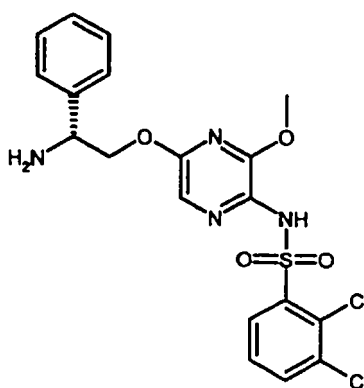
- 5 a) *N*-[5-[[*(2R)*-2-Amino-2-feniletil]oxi]-3-metoxipirazinil]-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida



Se disolvieron 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxipirazinil)-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-bencenosulfonamida (0,25 g) y *R*-(-)-2-fenilglicinol (0,075 g) en DMF seca (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trataron con hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 0,035 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, se vertió la reacción en salmuera y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar el producto del subtítulo como un aceite. Rendimiento 0,2 g.

m/e 599 (M⁺, 100%).

- b) *N*-[5-[[*(2R)*-2-Amino-2-feniletil]oxi]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



El producto del Ejemplo 14, etapa a), (0,2 g) fue sometido al procedimiento descrito para el Ejemplo 1, etapa e), para proporcionar el producto del título que cristalizó a partir de éter dietílico/hexano. Rendimiento 0,032 g.

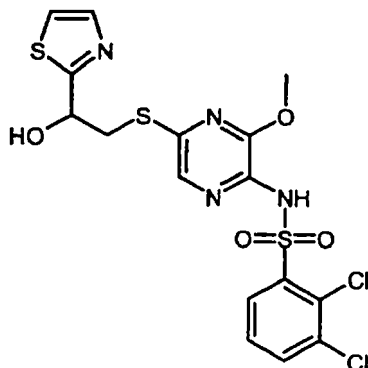
PF 138-140°C.

m/e 467 (M-1⁻, 100%).

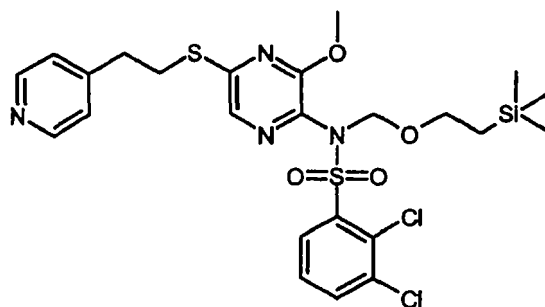
¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,92 (1H, dd), 7,64 (1H, dd), 7,32-7,53 (6H, m), 7,08 (1H, s), 4,63 (1H, m), 4,25-4,40 (2H, m), 3,76 (3H, s).

Ejemplo 15

2,3-Dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida



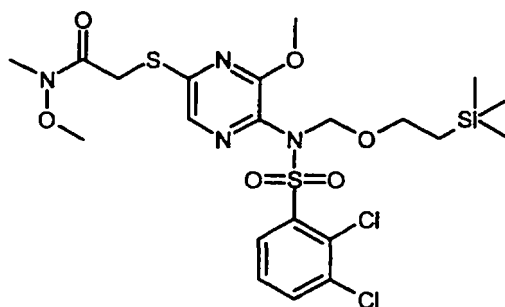
a) 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-[[2-(4-piridinil)etil]tio]pirazinil]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida



Se disolvieron 2,3-dicloro-N-(5-cloro-3-metoxipirazinil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (10 g) e hidrocloreto de 4-piridinaetantiol (4 g) en acetonitrilo (200 ml), se trataron con carbonato de cesio (16 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y HCl 2M (200 ml). El extracto de acetato de etilo se lavó con HCl 2M (100 ml), agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un sólido (9,1 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,55 (2H, d), 7,99 (1H, m), 7,87 (1H, s), 7,67 (1H, m), 7,28 (1H, m), 7,15 (2H, d), 5,23 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,79 (2H, t), 3,40 (2H, t), 3,03 (2H, t), 0,87 (2H, t), 0,00 (9H, s).

b) 2-[[5-[[[(2,3-Diclorofenil)sulfonyl][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-N-metoxi-N-metil-acetamida



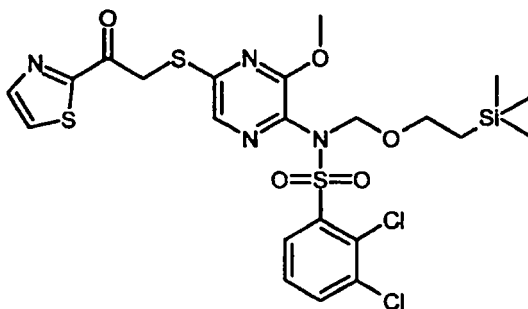
El producto del Ejemplo 15, etapa a), (4 g) se disolvió en THF seco (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con una disolución 1 M de *tert*-butoxido de potasio en THF (10 ml), añadida gota a gota. Después de agitar durante 30 min, la reacción se trató con una disolución saturada de cloruro de amonio (20 ml) seguido de HCl 2M (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (200 ml). El extracto de acetato de etilo se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dejar una goma (3,5 g). Esta se disolvió en THF seco (25 ml) y se trató con

ES 2 309 539 T3

una disolución 1 M de *tert*-butoxido de potasio en THF (5 ml) y 2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (1 g) añadida como una disolución en THF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y HCl 2 M (100 ml). El extracto de acetato de etilo se lavó con agua (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla (3,32 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,98 (1H, dd), 7,94 (1H, s), 7,66 (1H, dd), 7,24 (1H, m), 5,21 (2H, s), 4,14 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,79 (2H, t), 3,76 (3H, s), 3,22 (3H, s), 0,87 (2H, t), 0,00 (9H, s).

c) 2,3-Dicloro-*N*-[3-metoxi-5-[[2-oxo-2-(2-tiazolil)etil]tio]pirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida

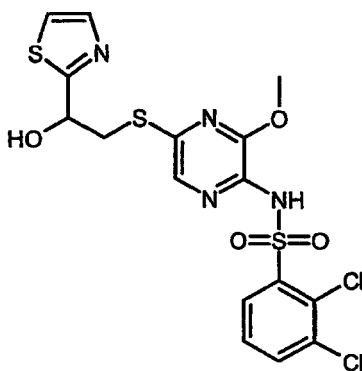


Se disolvió tiazol (0,17 g) en THF seco (10 ml), se enfrió hasta -30°C y se agitó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota butil-litio (1,5 M, 1,5 ml) y la reacción se agitó durante 30 min y se volvió de color naranja oscuro. Se añadió gota a gota el producto del Ejemplo 15, etapa b), (0,3 g) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó entre -20 y -10°C durante 2,5 h. Después la mezcla se vertió en HCl 2 M (25 ml) y se extrajo en acetato de etilo (50 ml). El extracto de acetato de etilo se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar una goma, que se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando hexano:acetato de etilo (2:1) como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como una goma amarilla (0,1 g).

m/e 622 (M+1)⁺.

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,06 (1H, d), 7,96 (1H, s), 7,88 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,65 (1H, dd), 7,25 (1H, m), 5,21 (2H, s), 4,75 (2H, s), 3,75 (2H, t), 3,53 (3H, s), 0,85 (2H, t), 0,01 (9H, s).

d) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida



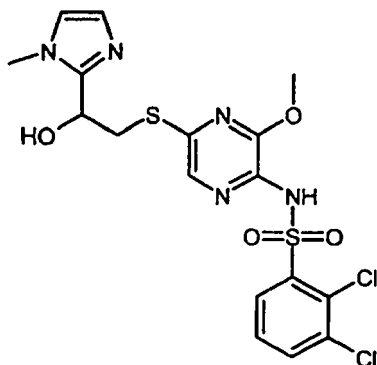
Se disolvió el producto del Ejemplo 15, etapa c), en acetonitrilo (3 ml) y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio, y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se trató con TFA (3 ml) durante 30 min y después se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y HCl 2 M (10 ml). El extracto de acetato de etilo se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó para dar una goma, que se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando hexano:acetato de etilo (1:1) como eluyente para dar el compuesto del subtítulo como un sólido amarillo (0,03 g).

m/e 4911493/495 (M-1)⁻.

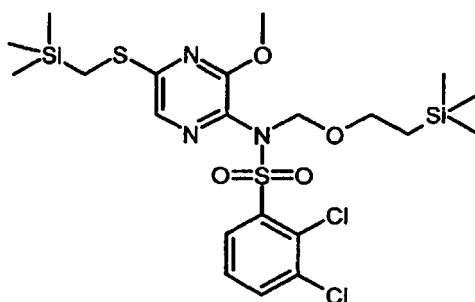
¹H NMR (CDCl₃) δ 8,28 (1H, d), 7,6-7,7 (2H, m), 7,39 (1H, d), 7,76 (1H, d), 7,28 (1H, m), 4,25 (1H, m), 4,1 (3H, s), 3,99 (1H, d), 3,7-3,75 (1H, m), 3,41-3,49 (1H, m).

Ejemplo 16

2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida, sal de potasio



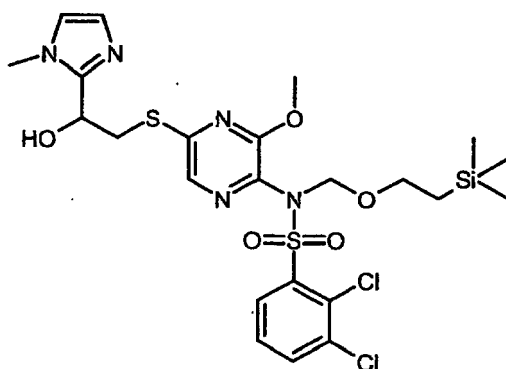
a) 2,3-Dicloro-*N*-[3-metoxi-5-[[2-(trimetilsilil)metil]tio]pirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida



Una disolución de 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxipirazinil)-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (3,2 g), trimetilsililmetanotiol (1,0 ml) y carbonato de cesio (4,2 g) en acetonitrilo (50 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando isohexano:acetato de etilo (10:1) como eluyente, para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (2,8 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,95 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,25 (1H, t), 5,24 (2H, s), 3,86 (3H, s), 3,82-3,76 (2H, m), 2,31 (2H, s), 0,89-0,84 (2H, m), 0,15 (9H, s), 0,01 (9H, s).

b) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida

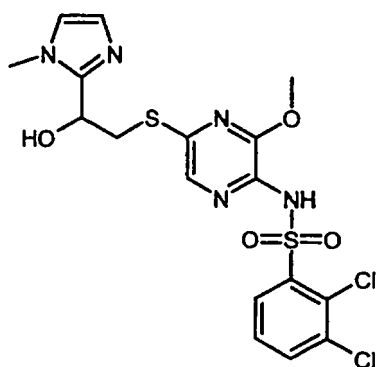


ES 2 309 539 T3

A una disolución de 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-[[trimetilsilil]metil]tio]pirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (0,5 g) y 1-metil-2-imidazolcarboxaldehído (94 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (0,1 ml de una disolución 1M en THF), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:diclorometano 1:1 y acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (0,12 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,97 (1H, d), 7,88 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,27 (1H, t), 6,96 (1H, s), 6,81 (1H, s), 5,22 (2H, s), 4,98 (1H, t), 3,88 (3H, s), 3,84-3,74 (5H, m), 3,68 (3H, s), 0,88-0,84 (2H, m), 0,00 (9H, s).

c) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida, sal de potasio



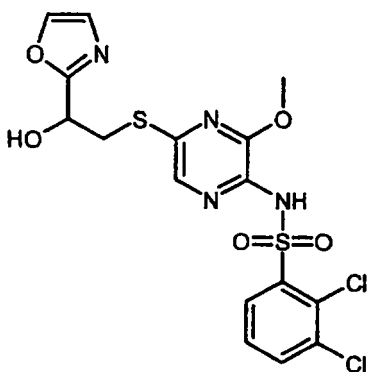
Una disolución del producto de la etapa b) (75 mg) en diclorometano (4 ml) y ácido trifluoroacético (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por hplc preparativa de fase inversa, seguido de tratamiento con un equivalente de hidróxido de potasio, para dar el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento 0,031 g.

m/e 490/492 (M+1)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,93 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,34 (1H, t), 7,19 (1H, s), 7,01 (1H, s), 6,74 (1H, s), 4,75 (1H, t), 3,79 (3H, s), 3,59 (3H, s), 3,48-3,42 (1H, m), 3,31-3,24 (1H, m).

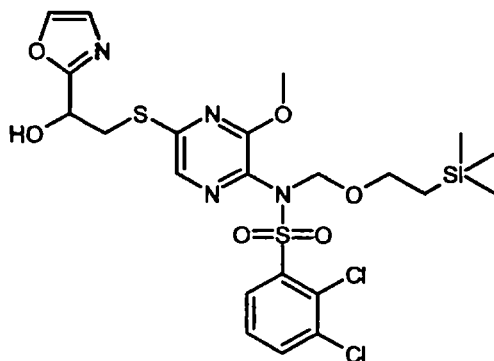
Ejemplo 17

2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida



ES 2 309 539 T3

a) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida

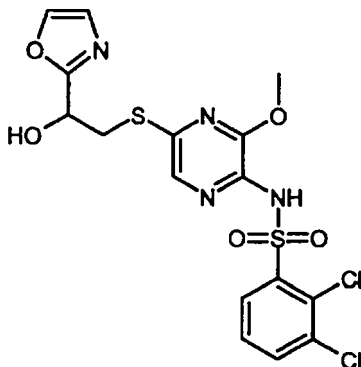


Usando el procedimiento del Ejemplo 16, etapa (b), se hizo reaccionar 2,3-dicloro-*N*-[3-metoxi-5-[[2-(trimetilsilil)metil]tio]pirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (0,7 g) con oxazol-2-carboxaldehído (0,14 g) en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (0,6 ml de una disolución 1M en THF) en tetrahidrofurano (3 ml).

Rendimiento 0,080 g.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,97 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,61 (1H, s), 7,28 (1H, t), 7,08 (1H, s), 5,22 (2H, s), 5,14-5,09 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,80-3,64 (3H, m), 3,66-3,59 (1H, m), 3,55 (1H, br d), 0,88-0,83 (2H, m), 0,01 (9H, s).

b) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida



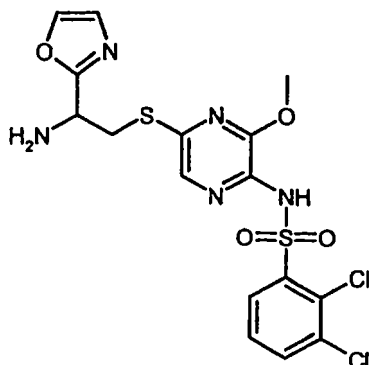
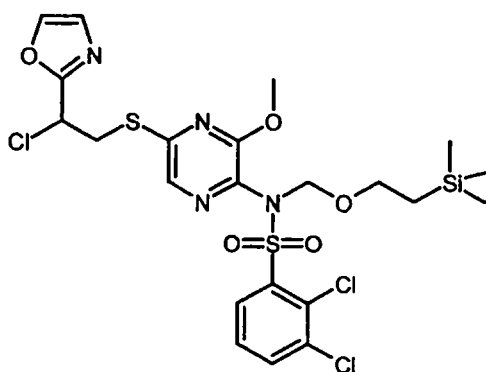
Usando el procedimiento del Ejemplo 16, etapa (c) se obtuvo el compuesto del título tratando 2,3-dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (80 mg) con ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (2 ml).

Rendimiento 0,056 g.

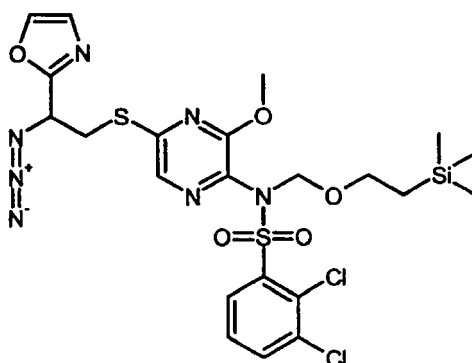
m/e 475/477 (M-1)⁻.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,97 (1H, s), 7,93 (1H, d), 7,60 (1H, d), 7,34 (1H, t), 7,14 (1H, s), 7,10 (1H, s), 4,75 (1H, t), 3,79 (3H, s), 3,35-3,21 (2H, m).

Ejemplo 18

N-[5-[[2-Amino-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobenzenosulfonamidaa) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-cloro-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida

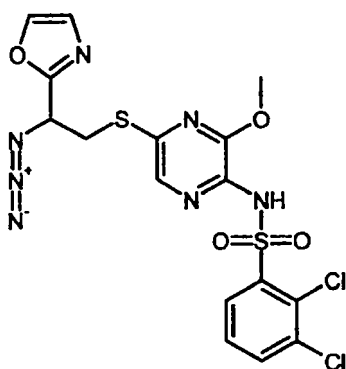
A una disolución de 2,3-dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (0,35 g) en dicloro-metano (10 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,45 ml) y trietilamina (1,2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (0,41 g).

m/e 627/629 (M+1)⁺.b) *N*-[5-[[2-Azido-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida

ES 2 309 539 T3

Una disolución de 2,3-dicloro-*N*-[5-[[2-cloro-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (0,41 g) y azida de sodio (0,11 g) en dimetilformamida (10 ml) se calentó a 65°C durante dos horas. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con éter dietílico y se lavó una vez con salmuera y tres veces con cloruro de amonio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del subtítulo como un aceite amarillo (0,24 g). m/e 502/504 (M-130+1)⁺ (pérdida de [(trimetilsilil)etoxi]metil).

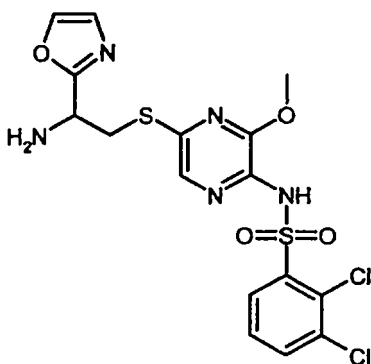
c) *N*-[5-[[2-Azido-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Una disolución de *N*-[5-[[2-azido-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (0,24 g) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:isohexano 1:1/ácido acético al 0,5% para dar el compuesto del subtítulo como un aceite incoloro (0,16 g).

m/e 500/502 (M-1)⁻.

d) *N*-[5-[[2-Amino-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Una disolución de *N*-[5-[[2-azido-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida (0,16 g) y trifetilfosfina (0,16 g) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió metanol (10 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 10% (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 24 horas más. La mezcla de reacción se concentró, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 2M y se extrajo con diclorometano (5x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para dar un sólido amarillo, que se purificó por hplc preparativa de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido blanco.

Rendimiento 0,08 g.

p.f. 168-170°C.

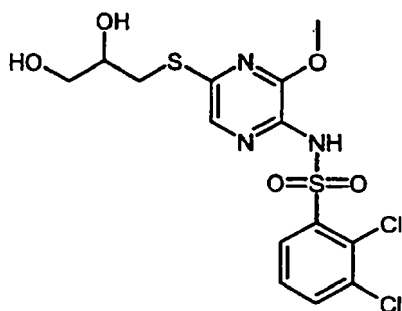
m/e 476/478 (M+1)⁺.

ES 2 309 539 T3

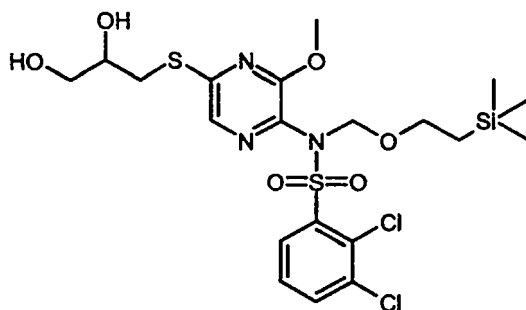
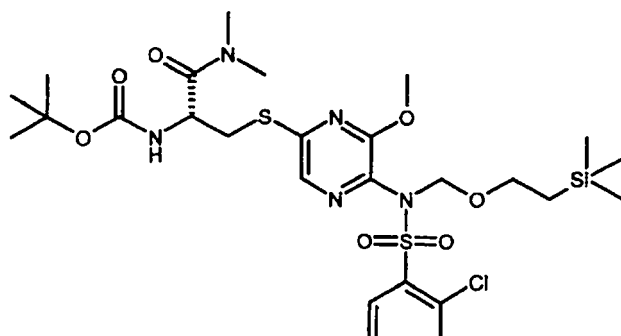
¹H NMR (DMSO-d₆) 8,12 (1H, s), 7,99 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,40 (1H, t), 7,26 (1H, s), 7,24 (1H, s), 4,59 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,57-3,52 (1H, m), 3,45-3,39 (1H, m).

5 Ejemplo 19

2,3-Dicloro-N-[5-[(2,3-dihidroxiopropil)tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida



a) *2,3-Dicloro-N-[5-[(2,3-dihidroxiopropil)tio]-3-metoxipirazinil]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida*

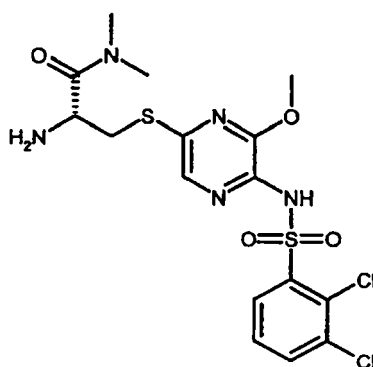
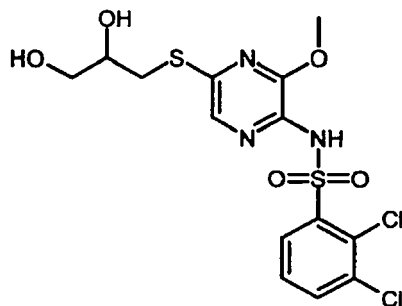


Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa d), usando 3-mercaptopropano-1,2-diol. Rendimiento 0,350 g.

m/e 570 (M+1⁺).

ES 2 309 539 T3

b) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[(2,3-dihidroxiopropil)tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida.



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando 2,3-dicloro-*N*-[5-[(2,3-dihidroxiopropil)tio]-3-metoxipirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida.

Rendimiento 0,018 g.

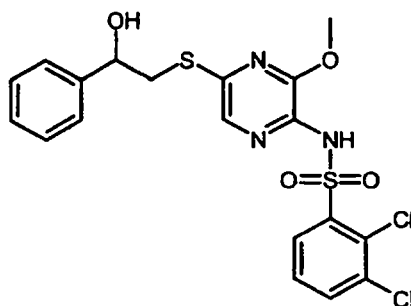
m/e 440 ($M+1^+$, 100%).

^1H NMR (DMSO) δ 11,27 (1H, bs), 8,02 (1H, d), 7,93 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,57 (1H, t), 3,89 (3H, s), 3,62 (1H, m), 3,40 (3H, m), 2,98 (1H, m).

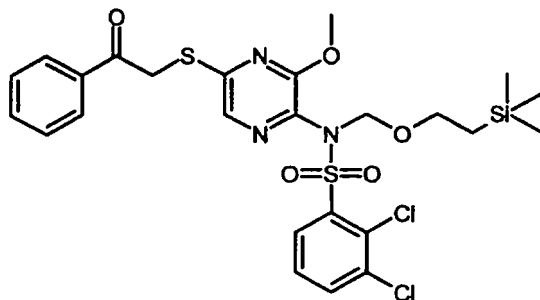
PF 136-8°C.

Ejemplo 20

2,3-Dicloro-*N*-[5-[(2-hidroxi-2-feniletil)tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida



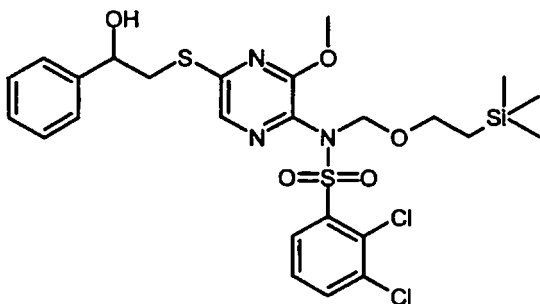
a) 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-[(2-oxo-2-fenilet)il]tio]pirazinil]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida



El producto del Ejemplo 15, etapa a), (1,0 g) se disolvió en THF seco (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con una disolución 1 M de *tert*-butoxido de potasio en THF (25 ml), añadida gota a gota. Después de agitar durante 60 min la reacción se trató con bromuro de fenacilo (0,37 g) y se dejó en agitación durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo en acetato de etilo (x 3). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dejar un aceite. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:isohexano 1:4, para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite incoloro (0,87 g). m/e 614 (M+1⁺, 100%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,02 (2H, m), 7,95 (2H, m), 7,63 (2H, m), 7,52 (2H, m), 7,25 (1H, m), 5,20 (2H, s), 4,59 (2H, s), 3,76 (2H, m), 3,56 (3H, s), 0,85 (2H, t), 0,00 (9H, s).

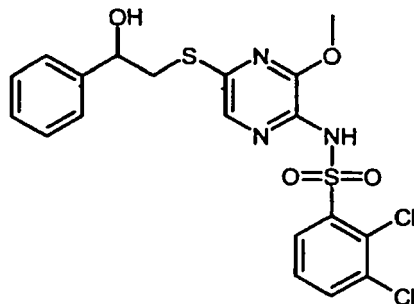
b) 2,3-Dicloro-N-[5-[(2-hidroxi-2-fenilet)il]tio]-3-metoxipirazinil]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida



El producto del Ejemplo 20, etapa a), (0,33 g) se disolvió en EtOH (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y se trató con borohidruro de sodio (0,042 g). La reacción se agitó durante 24 h, después se vertió en agua y se extrajo en acetato de etilo (x 3). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite incoloro (0,30 g).

m/e 616 (M+1)⁺.

c) 2,3-Dicloro-N-[5-[(2-hidroxi-2-fenilet)il]tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando el producto del Ejemplo 20, etapa b) (0,30 g). Rendimiento 0,022 g.

m/e 484 (M-1)⁻.

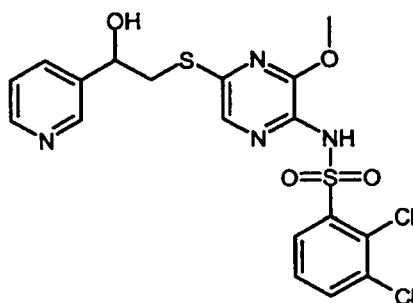
ES 2 309 539 T3

¹H NMR (DMSO) δ 8,02 (1H, dd), 7,94 (1H, dd), 7,58 (2H, m), 7,35 (2H, d), 7,17-7,29 (3H, m), 5,64 (1H, s), 4,75 (1H, t), 3,89 (3H, s), 3,27-3,46 (2H, m).

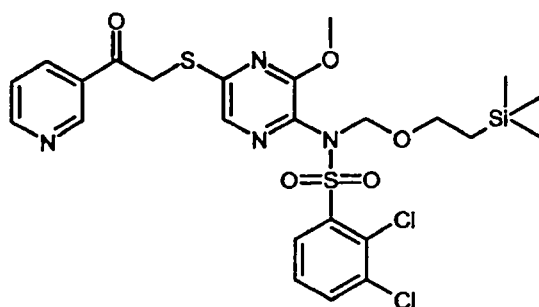
PF 141-3°C.

Ejemplo 21

2,3-Dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida



a) 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-[[2-oxo-2-(3-piridinil)etil]tio]pirazinil]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida

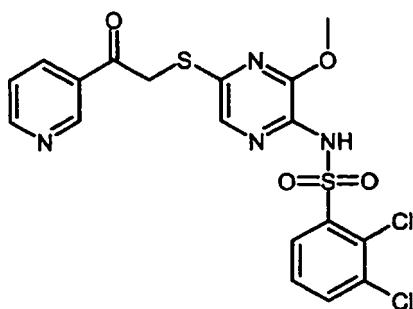


Procedimiento como para el Ejemplo 20, etapa a), usando hidrobromuro de 3-(bromoacetil)piridina (0,70 g).

Rendimiento 1,55 g.

m/e 615 (M+1⁺).

b) 2,3-Dicloro-N-[3-metoxi-5-[[2-oxo-2-(3-piridinil)etil]tio]pirazinil]bencenosulfonamida



ES 2 309 539 T3

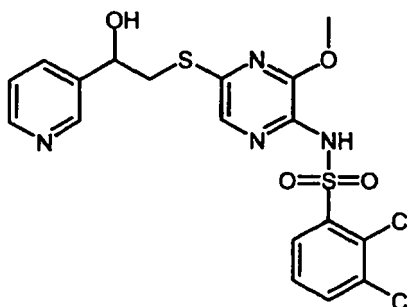
Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando el producto del Ejemplo 21, etapa a) (0,16 g). Rendimiento 0,122 g.

m/e 483 (M-1)⁻.

¹H NMR (DMSO) δ 11,32 (1H, bs), 9,22 (1H, m), 8,81 (1H, m), 8,37 (1H, m), 8,02 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 7,74 (1H, s), 7,58 (2H, m), 4,84 (2H, s), 3,64 (3H, s).

PF 202-3°C.

c) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 20, etapa b), usando el producto del Ejemplo 21, etapa b) (0,10 g). Rendimiento 0,013 g.

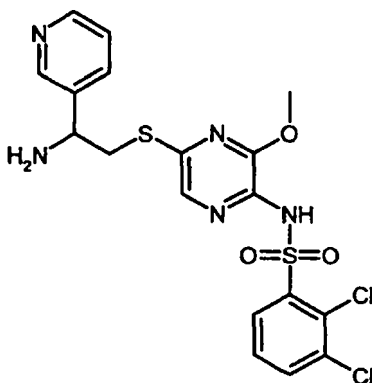
m/e 486 (M-1)⁻.

¹H NMR (DMSO) δ 8,54 (1H, s), 8,39 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,92 (1H, d), 7,74 (1H, d), 7,57 (2H, m), 7,26 (1H, m), 5,81 (1H, d), 4,83 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,42 (2H, m).

PF 188-90°C.

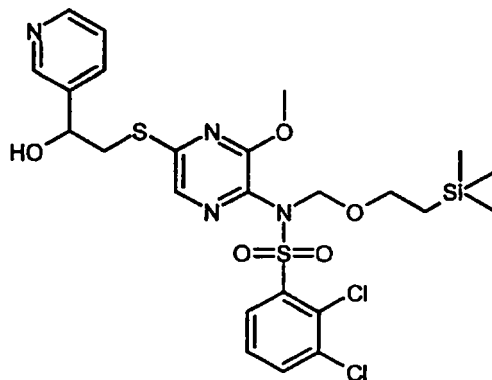
Ejemplo 22

N-[5-[[2-Amino-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



ES 2 309 539 T3

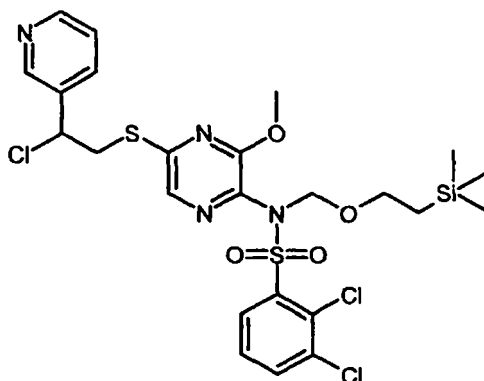
a) 2,3-Dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 20, etapa b), usando el producto del Ejemplo 21, etapa a) (1,55 g). Rendimiento 0,92 g.

m/e 617 (M+1⁺).

b) 2,3-Dicloro-N-[5-[[2-cloro-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida

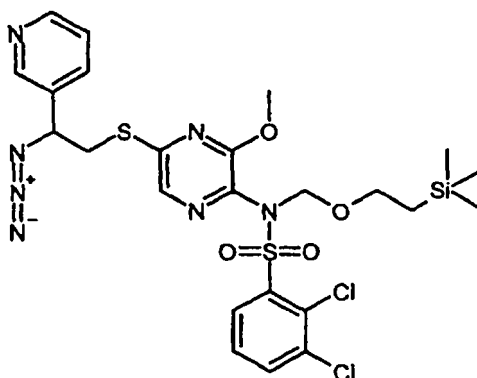


Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa a), usando el producto del Ejemplo 22, etapa a) (0,74 g). Rendimiento 0,32 g.

m/e 635 (M+1⁺).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,58 (2H, m), 7,98 (1H, d), 7,83 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,32 (2H, m), 5,22 (2H, s), 5,10 (1H, m), 4,03 (1H, m), 3,98 (3H, m), 3,78 (2H, m), 3,64 (1H, m), 0,86 (2H, m), 0,00 (9H, s).

c) N-[5-[[2-Azido-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-dicloro-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida

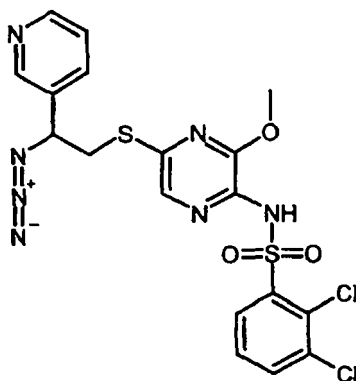


ES 2 309 539 T3

Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa b), usando el producto del Ejemplo 22, etapa b) (0,29 g). Rendimiento 0,29 g.

m/e 642 ($M+1^+$).

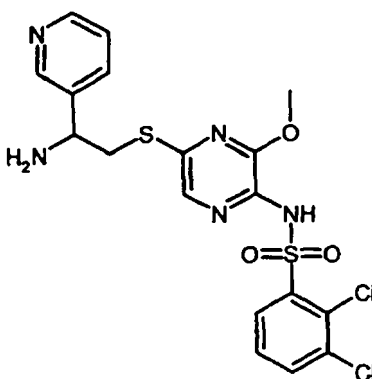
d) *N*-[5-[[2-Azido-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando el producto del Ejemplo 22, etapa c) (0,29 g). Rendimiento 0,23 g.

m/e 510 ($M-1^-$).

e) *N*-[5-[[2-Amino-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa d), usando el producto del Ejemplo 22, etapa d) (0,23 g). Rendimiento 0,025 g.

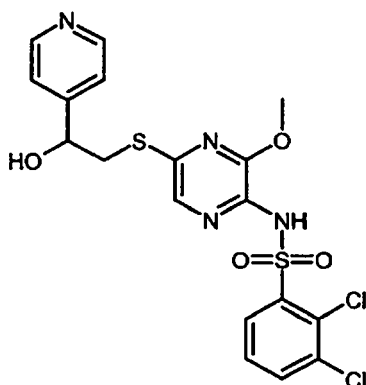
m/e 484 ($M-1^-$).

^1H NMR (DMSO) δ 8,63 (1H, s), 8,53 (1H, d), 8,00 (1H, d), 7,87 (1H, d), 7,80 (1H, d), 7,48 (1H, t), 7,39 (2H, m), 4,53 (1H, t), 3,85 (3H, s), 3,55 (2H, m).

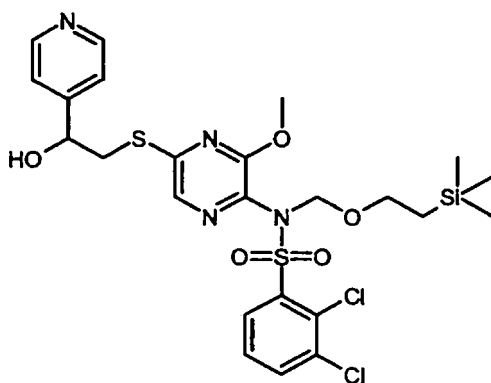
PF 175-8°C.

Ejemplo 23

2,3-Dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(4-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida



a) 2,3-Dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(4-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida

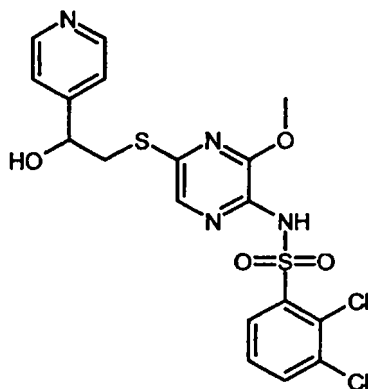


Procedimiento como para el Ejemplo 16, etapa b), usando 4-piridinacarboxaldehído (0,066 ml).

Rendimiento 0,180 g.

m/e 617 (M+1⁺).

b) 2,3-Dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(4-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando el producto del Ejemplo 23, etapa a) (0,14 g). Rendimiento 0,055 g.

m/e 485 (M-1)⁻.

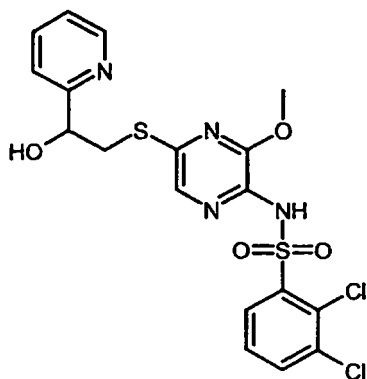
ES 2 309 539 T3

¹H NMR (DMSO) δ 8,48 (2H, dd), 8,02 (1H, dd), 7,93 (1H, dd), 7,63 (1H, s), 7,57 (1H, t), 7,39 (2H, dd), 5,90 (1H, d), 4,81 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,46 (1H, dd), 3,35 (1H, dd).

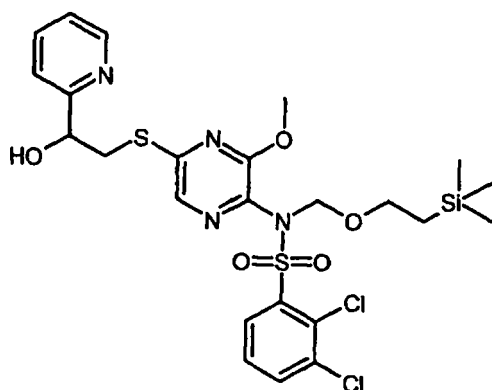
PF 176-7°C.

Ejemplo 24

2,3-Dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida



a) 2,3-Dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida

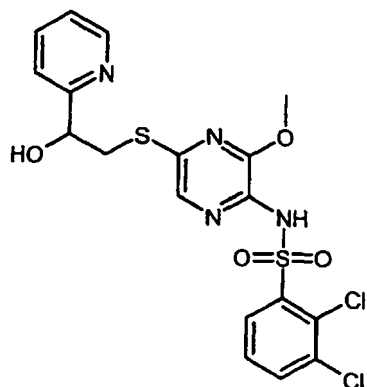


Procedimiento como para el Ejemplo 16, etapa b), usando 2-piridinacarboxaldehído (0,066 ml).

Rendimiento 0,10 g.

m/e 617 (M+1⁺).

b) 2,3-Dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida



ES 2 309 539 T3

Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando el producto del Ejemplo 24, etapa a) (0,10 g). Rendimiento 0,016 g.

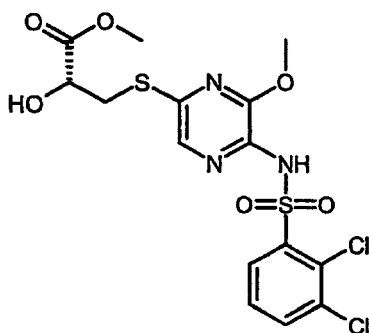
m/e 485 (M-1)⁻.

¹H NMR (DMSO) δ 8,44 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,73 (1H, t), 7,58 (2H, m), 7,49 (1H, d), 7,22 (1H, t), 5,82 (1H, s), 4,83 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,65 (1H, m), 3,35 (1H, m).

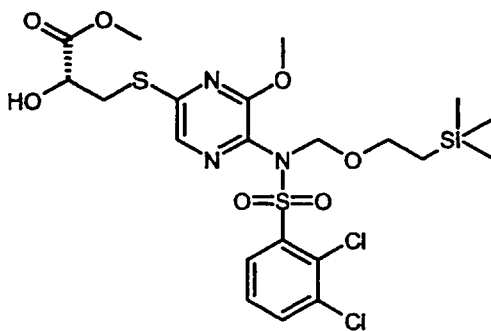
PF 143-5°C.

Ejemplo 25

Ácido 3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-(2R)-2-hidroxiopropanoico, éster metílico



a) *Ácido 3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]]-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-(2R)-2-hidroxiopropanoico, éster metílico*

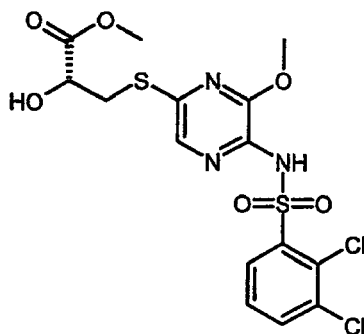


El producto del Ejemplo 15, etapa a), (1,24 g) se disolvió en THF seco (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con una disolución 1 M de *tert*-butoxido de potasio en THF (2,3 ml), añadida gota a gota. Después de agitar durante 30 min, la reacción se trató con ácido (2S)-2-oxiranocarboxílico, éster metílico (1,0 ml) y se dejó en agitación durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo en acetato de etilo (x3). Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dejar un aceite. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:isohexano 1:1, para proporcionar el producto del subtítulo como un aceite incoloro (0,23 g).

m/e 598 (M+1⁺).

ES 2 309 539 T3

b) Ácido 3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-(2R)-2-hidroxiopropanoico, éster metílico



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando el producto del Ejemplo 25, etapa a) (0,23 g). Rendimiento 0,012 g.

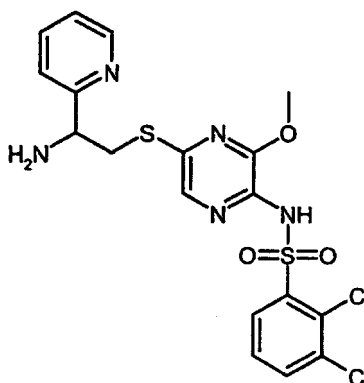
m/e 466 (M-1)⁻.

¹H NMR (DMSO) δ 7,95 (1H, dd), 7,61 (1H, dd), 7,35 (1H, t), 7,19 (1H, s), 4,18 (1H, t), 3,80 (3H, s), 3,50 (3H, s), 3,21 (1H, dd), 3,04 (1H, dd).

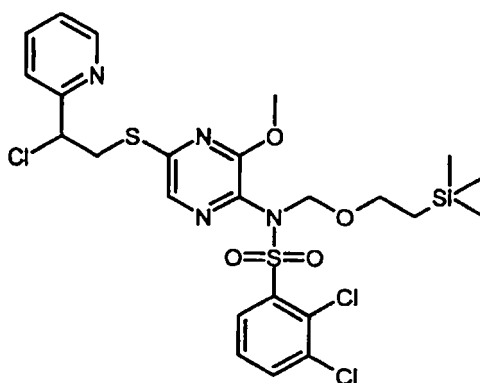
PF 88-90°C.

Ejemplo 26

N-[5-[[2-Amino-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



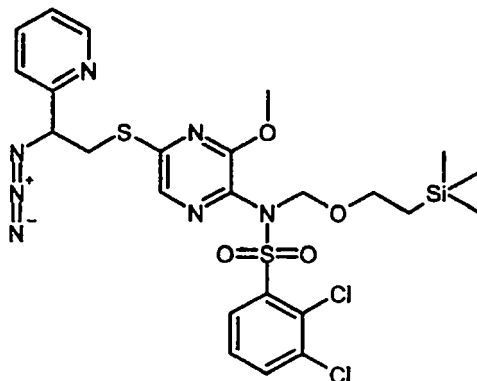
a) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-cloro-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa a), usando el producto del Ejemplo 24, etapa a) (0,70 g). Rendimiento 0,72 g, m/e 635 (M+1⁺).

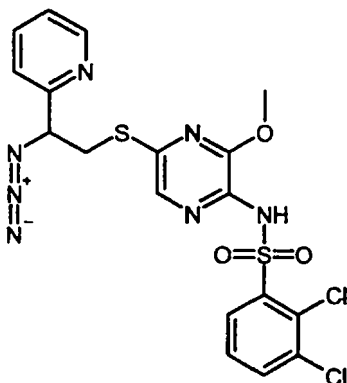
ES 2 309 539 T3

b) *N*-[5-[[2-Azido-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa b), usando el producto del Ejemplo 26, etapa a) (0,72 g). Rendimiento 0,70 g, m/e 642 (M+1⁺).

c) *N*-[5-[[2-Azido-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



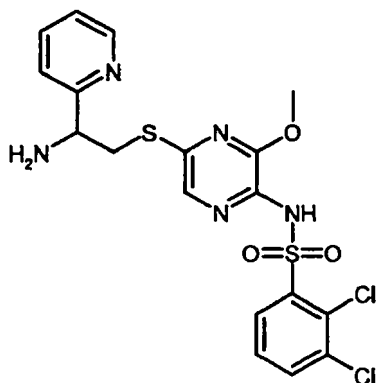
Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando el producto del Ejemplo 26, etapa b) (0,70 g).

Rendimiento 0,34 g.

m/e 510 (M-1⁻).

¹H NMR (DMSO) δ 8,57 (1H, m), 8,04 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,81 (1H, t), 7,65 (1H, s), 7,58 (1H, t), 7,47 (1H, d), 7,35 (1H, m), 4,94 (1H, t), 3,94 (3H, s), 3,75 (1H, m), 3,65 (1H, m).

d) *N*-[5-[[2-Amino-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



ES 2 309 539 T3

Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa d), usando el producto del Ejemplo 26, etapa c) (0,15 g). Rendimiento 0,018 g.

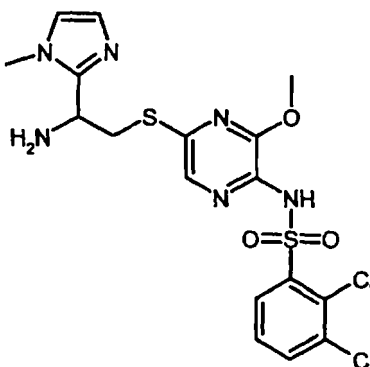
m/e 484 (M-1)⁻.

¹H NMR (DMSO) δ 8,54 (1H, d), 7,95 (1H, d), 7,76 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,33 (2H, m), 7,19 (1H, s), 4,42 (1H, t), 3,79 (3H, s), 3,30 (2H, m).

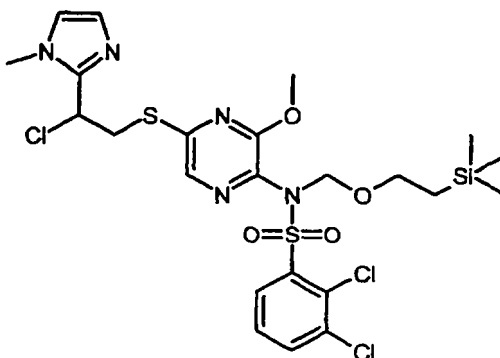
PF 172-4°C.

Ejemplo 27

N-[5-[[2-Amino-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

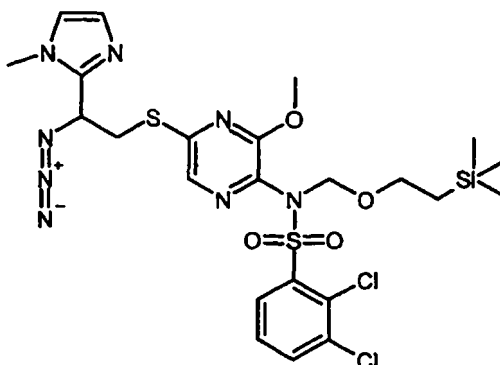


a) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-cloro-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa b), usando el producto del Ejemplo 16, etapa a) (0,44 g). Rendimiento 0,45 g, m/e 638 (M+1⁺).

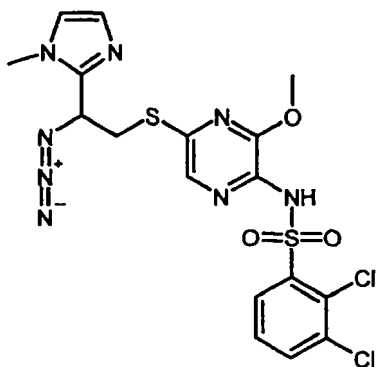
b) *N*-[5-[[2-Azido-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida



ES 2 309 539 T3

Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa b), usando el producto del Ejemplo 27, etapa a) (0,72 g). Rendimiento 0,455 g, m/e 645 (M+1⁺).

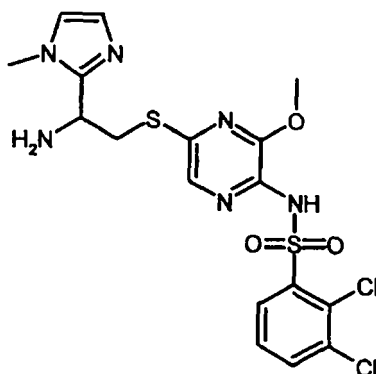
c) *N*-[5-[[2-Azido-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando el producto del Ejemplo 27, etapa b) (0,45 g). Rendimiento 0,36 g.

m/e 513 (M-1)⁻.

d) *N*-[5-[[2-Amino-2-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa d), usando el producto del Ejemplo 27, etapa c) (0,36 g). Rendimiento 0,038 g.

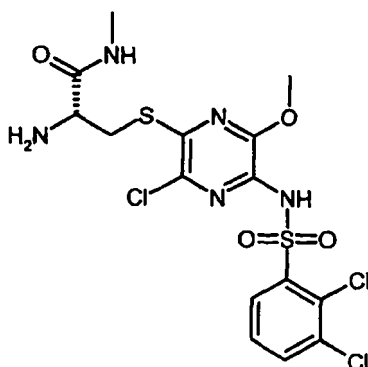
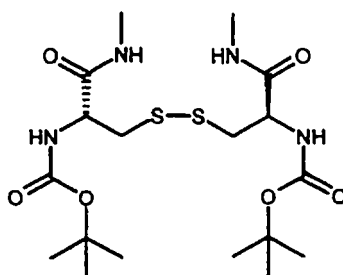
m/e 489 (M+1⁺).

¹H NMR (DMSO) δ 8,04 (1H, d), 7,94 (1H, d), 7,59 (2H, m), 7,05 (1H, s), 6,84 (1H, s), 4,77 (1H, t), 3,95 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,5-3,7 (2H, m).

PF 187-9°C.

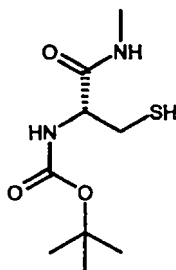
Ejemplo 28

(2R)-2-Amino-3-[[3-cloro-5-[[2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-N-metilpropanamida

a) *N,N'*-bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-*N,N'*-dimetil-L-cistinamida

Una disolución de *N,N'*-bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-L-cistina (4,08 g) en tetrahidrofurano (100 ml) se enfrió hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno y se le añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (2,9 ml) seguido de trietilamina (3,1 ml) gota a gota. Después de 30 minutos a 0°C se añadió una disolución 2,0 M de metilamina en THF (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de reacción se vertió en una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente para proporcionar el producto del subtítulo como un sólido blanco (2,6 g). m/e 467 (M+1⁺).

b) Ácido [(1R)-1-(mercaptometil)-2-(metilamino)-2-oxoetil]carbámico, éster 1,1-dimetileílico



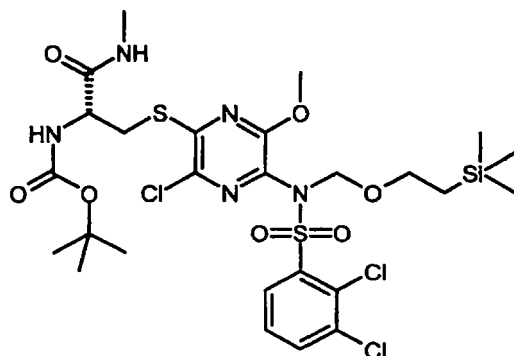
A una suspensión del producto del Ejemplo 28, etapa a) (2,15 g) en 1,1,1-trifluoroetanol (5 ml) y agua (0,6 ml) se le añadió gota a gota tributilfosfina (2,25 ml) seguido de trietilamina (0,10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se añadieron acetato de etilo y gel de sílice y se evaporó la mezcla. El residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:isohexano 1:1, para proporcionar el producto del subtítulo como un sólido blanco (1,85 g).

m/e 233 (M-1)⁻.

ES 2 309 539 T3

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,33 (1H, bs), 5,38 (1H, bs), 4,32 (1H, bs), 3,15 (1H, m), 2,85 (3H, d), 2,70 (1H, m), 1,55 (1H, t), 1,46 (9H, s).

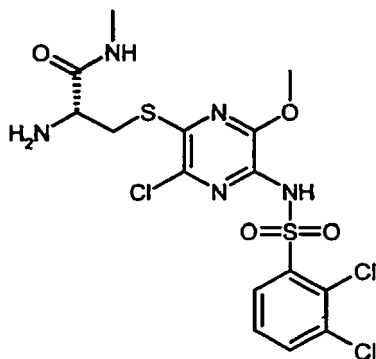
c) Ácido [(1*R*)-1-[[[3-cloro-5-[[2,3-diclorofenil]sulfonil][2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]metil]-2-(metilamino)-2-oxoetil]carbámico, éster 1,1-dimetiletílico



Procedimiento como para el Ejemplo 2, etapa a), usando *N*-(5-bromo-6-cloro-3-metoxipirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (0,25 g) y ácido [(1*R*)-1-(mercaptometil)-2-(metilamino)-2-oxoetil]carbámico, éster 1,1-dimetiletílico (0,105 g).

Rendimiento 0,24 g.

d) (2*R*)-2-Amino-3-[[[3-cloro-5-[[2,3-diclorofenil]sulfonil]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-*N*-metilpropanamida



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando el producto del Ejemplo 28, etapa c) (0,24 g). Rendimiento 0,03 g.

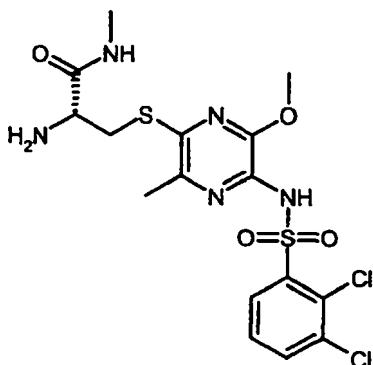
m/e 498 ($\text{M}-1$) $^-$.

^1H NMR (DMSO) δ 8,25 (1H, d), 8,02 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,60 (2H, bs), 7,37 (1H, t), 3,80 (4H, m), 3,30 (2H, m), 2,55 (3H, d).

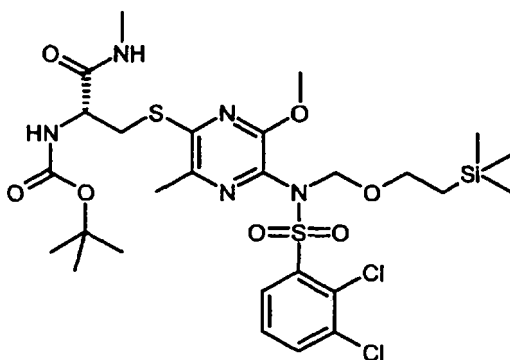
PF 150-5°C.

Ejemplo 29

(2*R*)-2-Amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]tio]-*N*-metilpropanamida



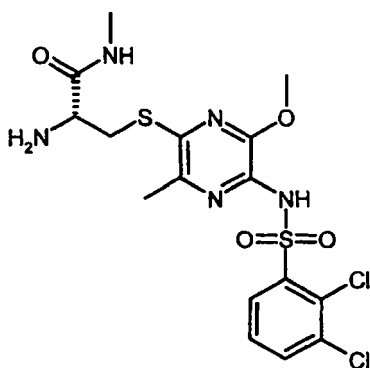
a) Ácido [(1*R*)-1-[[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]tio]metil]-2-(metilamino)-2-oxoetil]carbámico, éster 1,1-dimetil-etílico



Procedimiento como para el Ejemplo 2, etapa a), usando el producto del Ejemplo 11, etapa e) (0,25 g) y ácido [(1*R*)-1-(mercaptometil)-2-(metilamino)-2-oxoetil]carbámico, éster 1,1-dimetílico (0,11 g).

Rendimiento 0,32 g.

b) (2*R*)-2-Amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]tio]-*N*-metilpropanamida



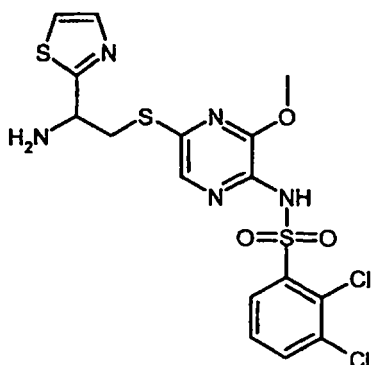
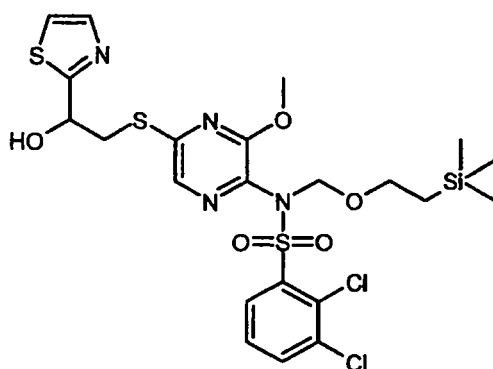
Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando el producto del Ejemplo 29, etapa a) (0,32 g). Rendimiento 0,115 g.

m/e 478 (M-1)⁻.

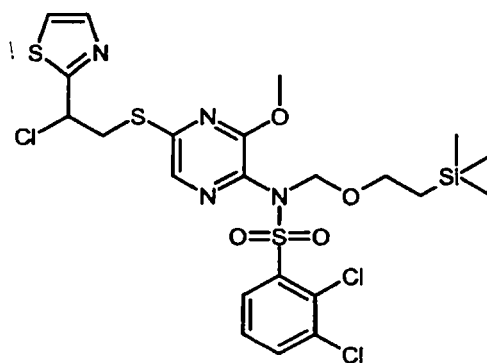
¹H NMR (DMSO) δ 8,06 (1H, dd), 7,80 (1H, m), 7,58 (1H, dd), 7,35 (1H, t), 3,77 (3H, s), 3,27 (2H, m), 2,93 (1H, m), 2,50 (3H, d), 1,87 (3H, s).

PF 68-80°C.

Ejemplo 30

N-[5-[[2-Amino-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamidaa) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-hidroxi-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]benceno-sulfonamida

Procedimiento como para el Ejemplo 16, etapa b), usando tiazol-2-carboxaldehído (1,0 g).

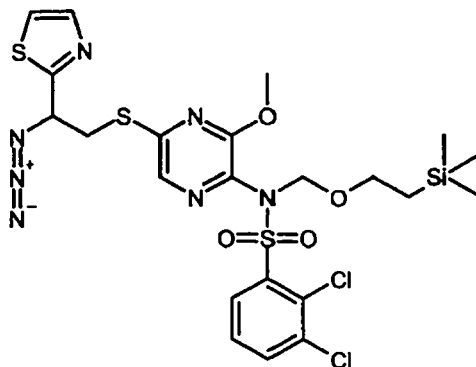
Rendimiento 0,75 g, m/e 623 (M+1⁺).b) 2,3-Dicloro-*N*-[5-[[2-cloro-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]benceno-sulfonamida

Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa a), usando el producto del Ejemplo 30, etapa a) (0,75 g).

Rendimiento 0,77 g, m/e 639 (M+1⁺).

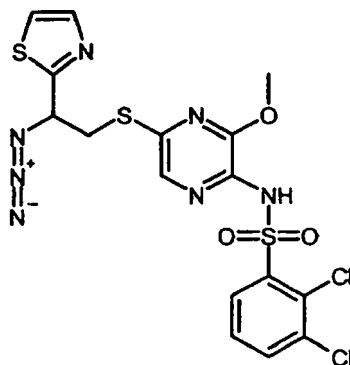
ES 2 309 539 T3

c) *N*-[5-[[2-Azido-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa b), usando el producto del Ejemplo 30, etapa b) (0,77 g). Rendimiento 0,78 g, m/e 648 (M+1⁺).

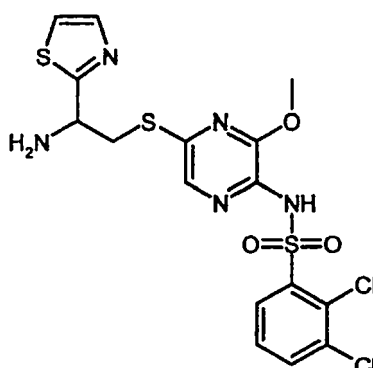
d) *N*-[5-[[2-Azido-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Procedimiento como para el Ejemplo 1, etapa e), usando el producto del Ejemplo 30, etapa c) (0,78 g). Rendimiento 0,62 g.

m/e 516 (M-1)⁻.

e) *N*-[5-[[2-Amino-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



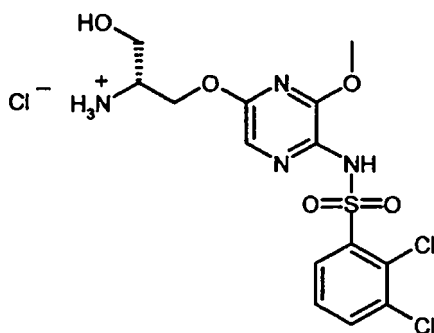
Procedimiento como para el Ejemplo 18, etapa d), usando el producto del Ejemplo 30, etapa d) (0,62 g). Rendimiento 0,15 g, m/e 492 (M+1⁺).

¹H NMR (DMSO) δ 8,16 (2H, bs), 7,98 (1H, d), 7,85 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,41 (1H, t), 7,32 (1H, s), 4,77 (1H, t), 4,09 (1H, bs), 3,78 (3H, s), 3,4-3,6 (2H, m).

PF 168-9°C.

Ejemplo 31

N-[5-[[*(2R)*-2-Amino-3-hidroxipropil]oxi]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida, monohidrocloruro



Se disolvieron 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxipirazinil)-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi] metil]-bencenosulfonamida (0,25 g) y ácido (4*S*)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-3-oxazolidincarboxílico, éster 1,1-dimetileílico (0,142 g) en 1,2-dimetoxietano seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trató con hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 0,026 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar un aceite amarillo pálido (0,413 g). El aceite se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió metanol (5 ml) y se agitó la disolución durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano, se añadió sílice instantánea (5 g) y se retiraron los disolventes a vacío. El polvo resultante se purificó por cromatografía instantánea en sílice, eluyendo con metanol al 5% y 10% en diclorometano para proporcionar un residuo incoloro (0,164 g). Después de disolver el residuo en metanol y tratarlo con una disolución de HCl 4M en 1,4-dioxano (1 ml), se retiraron los disolventes a vacío. La trituración con éter dietílico proporcionó un sólido que se retiró por filtración y se secó a vacío a 40° para dar el compuesto del título como un polvo blanquecino.

Rendimiento 0,108 g.

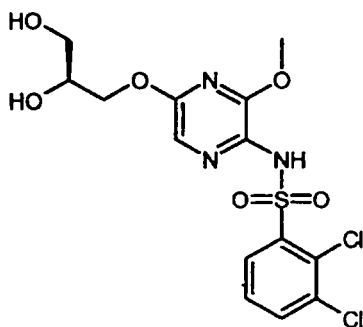
p.f. 130-150°C (se descompone).

m/e 423/425 (M+1)⁺.

¹H NMR (D₂O) 8,06 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,55 (2H, m), 4,69 (1H, m), 4,57 (1H, m), 4,02 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,90 (2H, m).

Ejemplo 32

2,3-Dicloro-*N*-[5-[[*(2S)*-2,3-dihidroxipropil]oxi]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida



Se disolvieron 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxipirazinil)-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (0,25 g) y (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (0,079 g) en 1,2-dimetoxietano seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trataron con hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 0,026 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar una goma incolora (0,230 g). La goma se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió metanol (5 ml) y se agitó la disolución durante 2,5 horas. Después se añadió más ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó la mezcla durante 3 horas más. Se añadió sílice instantánea (5 g) y los disolventes se retiraron a vacío. El polvo resultante se purificó por cromatografía instantánea en sílice, eluyendo con

ES 2 309 539 T3

metanol al 5% en diclorometano para proporcionar una espuma blanca (0,055 g). Una purificación adicional por hplc preparativa de fase inversa dio el compuesto del título como una espuma blanca.

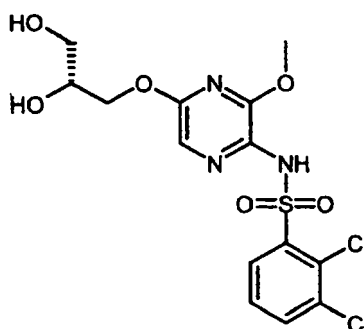
Rendimiento 0,026 g.

m/e 424/426 (M+1)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,95 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,49 (1H, m), 7,34 (1H, s), 4,93 (1H, d), 4,63 (1H, t), 4,23 (1H, m), 4,08 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,76 (1H, m), 3,40 (2H, m).

Ejemplo 33

2,3-Dicloro-N-[5-[[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]oxi]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida



Se disolvieron 2,3-dicloro-*N*-(5-cloro-3-metoxipirazinil)-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (0,25 g) y (4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (0,080 g) en 1,2-dimetoxietano seco (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se trataron con hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 0,026 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar una goma incolora (0,346 g). La goma se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió metanol (5 ml) y se agitó la disolución durante 2,5 horas. Después se añadió más ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó la mezcla durante 3 horas más. Se añadió sílice instantánea (5 g) y los disolventes se retiraron a vacío. El polvo resultante se purificó por cromatografía instantánea en sílice, eluyendo con metanol al 4% en diclorometano para proporcionar una espuma blanca (0,060 g). Una purificación adicional por hplc preparativa de fase inversa dio el compuesto del título como una espuma blanca.

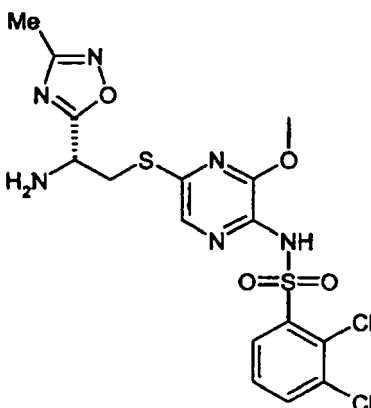
Rendimiento 0,035 g.

m/e 424/426 (M+1)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 7,94 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,18 (1H, s), 4,89 (1H, d), 4,61 (1H, t), 4,16 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,75 (1H, m), 3,39 (2H, m).

Ejemplo 34

N-[5-[[(2R)-2-Amino-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



ES 2 309 539 T3

Se agitó a temperatura ambiente durante una noche *N*-(5-bromo-3-metoxipirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (0,25 g), ácido [(1*R*)-2-mercapto-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-carbámico, éster 1,1-dimetileílico (0,133 g) y carbonato de cesio (0,166 g) en acetonitrilo (5 ml). La reacción se vertió en una mezcla de agua y salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar una goma amarilla (0,385 g). La goma se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, los disolventes se retiraron a vacío y el residuo se purificó por hplc preparativa de fase inversa para proporcionar el compuesto del título como un polvo naranja pálido.

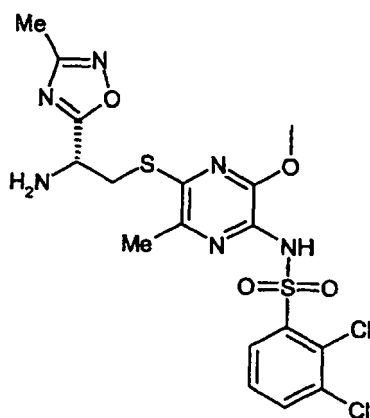
Rendimiento 0,062 g.

m/e 491/493 (M+1)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 8,05 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,59 (1H, m), 5,11 (1H, t), 3,97 (3H, s), 3,78 (2H, d ancho), 2,26 (3H, s).

Ejemplo 35

N-[5-[[[(2*R*)-2-Amino-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]tio]-3-metoxi-6-metilpirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Se agitó a temperatura ambiente durante una noche *N*-(5-bromo-3-metoxi-6-metilpirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-bencenosulfonamida (0,251 g), ácido [(1*R*)-2-mercapto-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-carbámico, éster 1,1-dimetileílico (0,143 g) y carbonato de cesio (0,184 g) en acetonitrilo (5 ml). Se añadió más ácido [(1*R*)-2-mercapto-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-carbámico, éster 1,1-dimetileílico (0,082 g), carbonato de cesio (0,089 g) y acetonitrilo (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días más. La reacción se vertió en una mezcla de agua y salmuera y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar una goma marrón (0,441 g). La goma se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,75 horas, se añadió sílice instantánea (5 g) y se retiraron los disolventes a vacío. El polvo resultante se purificó por cromatografía instantánea en sílice, eluyendo con metanol al 2% y 5% en diclorometano para proporcionar una espuma marrón pálida (0,095 g). Una purificación adicional por hplc preparativa de fase inversa proporcionó el compuesto del título como un polvo amarillo pálido.

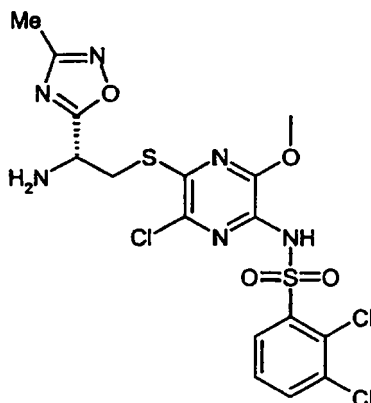
Rendimiento 0,021 g.

m/e 505/507 (M+1)⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆) 8,09 (1H, d), 7,83 (1H, d), 7,52 (1H, t), 4,48 (1H, t), 3,85 (3H, s), 3,45-3,60 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,95 (3H, s).

Ejemplo 36

N-[5-[[*(2R)*-2-Amino-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]tio]-6-cloro-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida



Una disolución de *N*-(5-bromo-6-cloro-3-metoxipirazinil)-2,3-dicloro-*N*-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]bencenosulfonamida (0,203 g), ácido [(1*R*)-2-mercapto-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-carbámico, éster 1,1-dimetiletílico (0,158 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,060 ml) en *N*-metilpirrolidinona (3 ml) se agitó a 50° durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un residuo marrón que se disolvió en diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (2,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,25 horas, los disolventes se retiraron a vacío y el residuo se purificó por hplc preparativa de fase inversa para proporcionar un sólido blanco. Una recrystalización desde metanol acuoso dio el compuesto del título como un polvo blanquecino.

Rendimiento 0,035 g.

m/e 527 (*M*+1)⁺.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) 8,24 (1H, br), 8,02 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,42 (1H, t), 4,94 (1H, t), 3,86 (3H, s), 3,66 (1H, m), 3,53 (1H, m), 2,29 (3H, s).

Análisis farmacológico

Ensayo de unión a células enteras FMAT

Células

Células CHO-K1 que expresaban de manera estable el receptor CCR4 recombinante humano (Euroscreen; Bruselas, Bélgica) se cultivaron en medio NUT.MIX.F₁₂(HAM) con glutamax-1, que contenía suero bovino fetal al 10% (v/v) y 400 µg ml⁻¹ de geneticina.

Las células se recogieron a aproximadamente 70% de confluencia por tratamiento con un tampón de disociación de células, y se sembraron a 5x10³ células/100 µl de medio de cultivo en pocillos de placas negras de microtitulación Costar de 96 pocillos con fondo transparente. Las placas fueron incubadas durante una noche a 37°C en CO₂ al 5% y se usaron al día siguiente.

Ensayo

Antes del uso, las placas de las células se lavaron dos veces con 100 µl de solución salina equilibrada de Hanks (HBSS). A cada pocillo se le añadieron después 65 µl de HBSS, 10 µl de DMSO al 10% en HBSS ± compuesto de ensayo y después 25 µl de FB-MDC 2,8 nM (Applied Biosystems). Esta sonda fluorescente se preparó a partir de una disolución madre 10 µM en TFA al 0,08% (v/v)/acetonitrilo al 16% (v/v), diluida en HBSS.

Después de dos horas de incubación en la oscuridad a temperatura ambiente, las placas fueron analizadas en un lector FMAT8100 (Applied Biosystems) para medir la fluorescencia que estaba asociada a la unión de FB-MDC a las células. La actividad de los compuestos se determinó como un pIC₅₀ [log(concentración de compuesto que da como resultado un 50% de inhibición)], comparando la fluorescencia en pocillos de control y de ensayo.

ES 2 309 539 T3

Datos típicos

Fluorescencia (control) = 1200

5 Fluorescencia (ensayo) = 0

Todos los compuestos de los ejemplos tienen un pIC_{50} mayor que 5,0.

Se dan a continuación datos para compuestos específicos.

10

15

	Media	
Ejemplo 4	pIC_{50}	6,2
Ejemplo 15	pIC_{50}	6,4

20

25

30

35

40

45

50

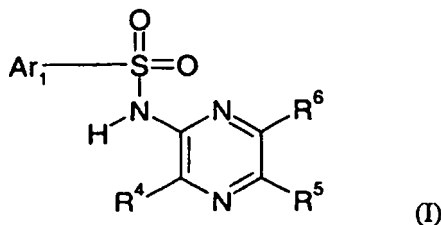
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

Ar¹ es fenilo o tienilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno a tres sustituyentes R¹, R² y R³ seleccionados entre halógeno, ciano, CF₃, OCF₃, O-alquilo C₁₋₆ ó alquilo C₁₋₆;

R⁴ es alcoxi C₁₋₆, donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros o puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o un grupo ciano; o

O-alquilo C₁₋₆-R¹¹, ó O-alquilo C₂₋₆-X-R¹¹, donde el grupo alquilo puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, NR¹⁴R¹⁵, SR¹³, S(O)₂R¹³, S(O)R¹³ ó COR¹³;

uno de R⁵ ó R⁶ es XCH₂-alquilo C₁₋₄, donde el grupo alquilo está sustituido en una posición por R¹¹ y bien NR¹⁴R¹⁵ o bien hidroxilo, o R⁵/R⁶ es XR¹⁶, donde R¹⁶ es un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre y opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre hidroxilo, ciano, halógeno y =O, y R¹⁶ está sustituido por R¹¹;

y el otro es hidrógeno, halógeno, amino, NH-alquilo C₁₋₆, N(alquilo C₁₋₆)₂, alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más grupos fluoro o hidroxilo;

X es NR¹³, O, S, S(O) ó S(O)₂;

R¹¹ es un grupo arilo o un anillo heteroaromático de 5-7 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, grupo arilo o anillo heteroaromático que puede estar opcionalmente sustituido por 1-3 grupos seleccionados entre halógeno, C(O)NR¹⁴R¹⁵, C(O)OR¹², hidroxilo, =O, =S, CN, NO₂, COR¹³, NR¹⁴R¹⁵, X(CH₂)_qNR¹⁴R¹⁵, (CH₂)_nNR¹⁴R¹⁵, (CH₂)_nOH, SR¹³, S(O)R¹³, S(O)₂R¹³;

alquilo C₁₋₆-X-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ ó alcoxi C₁₋₆, donde el grupo alquilo puede formar un anillo de 3-6 miembros o está opcionalmente sustituido con 1-3 grupos seleccionados entre hidroxilo, halógeno, NR¹⁴R¹⁵, SR¹³, S(O)R¹³, S(O)₂R¹³; o

R¹¹ es C(O)NR¹⁴R¹⁵, C(O)OR¹², CH₂OR¹²

R¹² y R¹³ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, donde el grupo alquilo puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor o puede formar un anillo saturado de 3-6 miembros;

R¹⁴ y R¹⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, (CH₂)_qOH ó (CH₂)_qNH₂,

o R¹⁴ y R¹⁵, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo saturado de 4-8 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-OH, o hidroxilo; y

n es 1, 2, 3, 4 ó 5; y

q es 2, 3, 4, 5 ó 6.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R⁴ es metoxi.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R⁵ es XCH₂CH(R¹¹)NR¹⁴R¹⁵, donde R¹¹ es CO₂Me ó CONHMe ó un heterociclo de 5 ó 6 miembros y NR¹⁴R¹⁵ es NH₂ ó NHMe y X es S ó O.

ES 2 309 539 T3

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R⁶ es hidrógeno, cloro o metilo.

6. Un compuesto de la fórmula (I) seleccionado entre:

- S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-D-cisteína, éster metílico
S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína, éster metílico
S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína
(2R)-2-amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]propanamida
(2R)-2-amino-3-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]propanamida
(2R)-2-amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-N,N-dimetilpropanamida
N-[5-[[[(2R)-2-amino-3-hidroxiopropil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
S-[3-cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína, éster metílico
S-[3-cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína N-[5-[[[(2R)-2-amino-3-hidroxiopropil]tio]-6-cloro-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]-L-cisteína, éster metílico
S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]-L-cisteína,
N-(2-aminoetil)-S-[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]-L-cisteína, éster etílico
N-[5-[(2R)-2-amino-2-feniletoxi]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
2,3-dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida
2,3-dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida, sal de potasio
2,3-dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida
N-[5-[[2-amino-2-(2-oxazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
2,3-dicloro-N-[5-[(2,3-dihidroxiopropil)tio]-3-metoxipirazinil] bencenosulfonamida
2,3-dicloro-N-[5-[(2-hidroxi-2-feniletil)tio]-3-metoxipirazinil] bencenosulfonamida
2,3-dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil] bencenosulfonamida
N-[5-[[2-amino-2-(3-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
2,3-dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(4-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida
2,3-dicloro-N-[5-[[2-hidroxi-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]bencenosulfonamida
ácido 3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-(2R)-2-hidroxiopropanoico, éster metílico
N-[5-[[2-amino-2-(2-piridinil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
N-[5-[[2-amino-2-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
(2R)-2-amino-3-[[3-cloro-5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxipirazinil]tio]-N-metilpropanamida
(2R)-2-amino-3-[[5-[[[(2,3-diclorofenil)sulfonyl]amino]-6-metoxi-3-metilpirazinil]tio]-N-metilpropanamida
N-[5-[[2-amino-2-(2-tiazolil)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida
N-[5-[[[(2R)-2-amino-3-hidroxiopropil]oxi]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida, monohidrocloreto
2,3-dicloro-N-[5-[[2,3-dihidroxiopropil]oxi]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida
2,3-dicloro-N-[5-[[2,3-dihidroxiopropil]oxi]-3-metoxipirazinil]-bencenosulfonamida
N-[5-[[[(2R)-2-amino-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]tio]-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-[[*(2R)*-2-amino-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]tio]-3-metoxi-6-metilpirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

N-[5-[[*(2R)*-2-amino-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]tio]-6-cloro-3-metoxipirazinil]-2,3-diclorobencenosulfonamida

y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en asociación con un adyuvante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en terapia.

9. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

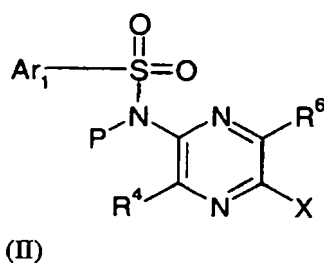
10. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para uso como antagonista de CCR4.

11. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para uso en el tratamiento de una enfermedad en la que la modulación de la actividad de CCR4 es beneficiosa.

12. Uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento del asma.

13. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I) que comprende o bien

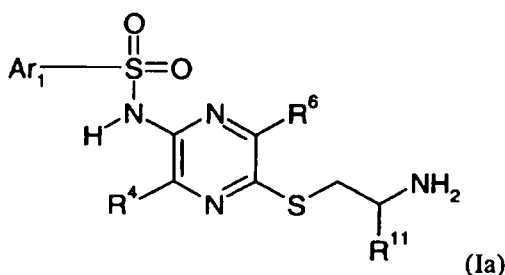
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



en la que Ar^1 , R^4 y R^6 son como se definió anteriormente, P es un grupo protector y X es un grupo saliente, con un compuesto R^5-H en presencia de una base, y opcionalmente después de eso,

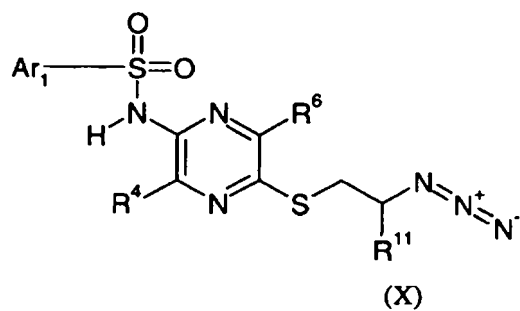
- retirar cualesquiera grupos protectores
- formar una sal farmacéuticamente aceptable

(b) donde el compuesto de la fórmula (I) es de la fórmula (Ia)



ES 2 309 539 T3

en la que Ar^1 , R^4 , R^6 y R^{11} son como se definió anteriormente, hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (X)



con un agente reductor tal como trifenilfosfina en presencia de agua, y opcionalmente después de eso,

- retirar cualesquiera grupos protectores
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.