



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 291 697**

(51) Int. Cl.:

C07D 241/26 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
A61K 31/50 (2006.01) **C07D 213/78** (2006.01)
C07D 241/20 (2006.01) **C07D 213/76** (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01) **C07D 413/04** (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01) **C07D 403/06** (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01) **C07D 405/06** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **C07D 409/04** (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03767788 .7**

(86) Fecha de presentación : **11.12.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1572670**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **14.09.2005**

(54) Título: **Activadores de glucoquinasa heteroaromáticos de seis miembros 5-sustituidos.**

(30) Prioridad: **12.12.2002 US 432806 P**
24.11.2003 US 524531 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

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

(72) Inventor/es: **Chen, Shaoqing;**
Corbett, Wendy, Lea;
Guertin, Kevin, Richard;
Haynes, Nancy-Ellen;
Kester, Robert, Francis;
Mennona, Francis, A.;
Mischke, Steven, Gregory;
Qian, Yimin;
Sarabu, Ramakanth;
Scott, Nathan, Robert y
Thakkar, Kshitij, Chhabilbhai

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

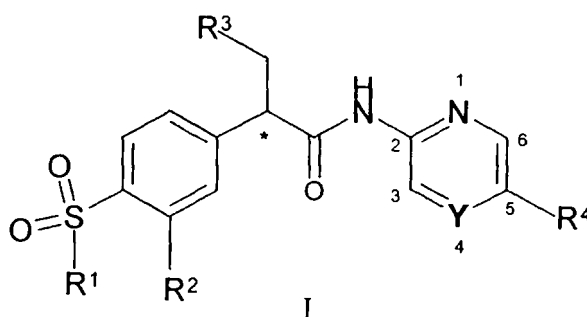
DESCRIPCIÓN

Activadores de glucoquinasa heteroaromáticos de seis miembros 5-sustituidos.

La glucoquinasa (GK) es una de las cuatro hexoquinasas que se encuentran en mamíferos [Colowick, S.P., en *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, NY, páginas 1-48, 1973]. Las hexoquinasas catalizan el primer paso del metabolismo de la glucosa, es decir, la conversión de glucosa a glucosa 6-fosfato. La glucoquinasa tiene una distribución celular limitada, se encuentra principalmente en las células β -pancreáticas y células parenquimales del hígado. Además, la GK es un enzima que controla la tasa para el metabolismo de la glucosa en estos dos tipos de células que se sabe que juegan un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en el cuerpo entero [Chipkin, S.R., Kelly, K.L., y Ruderman, N.B. en *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan y G.C. Wier, eds.), Lea y Febiger, Philadelphia, PA, páginas 97-115, 1994]. La concentración de glucosa a la que GK muestra la mitad de la actividad máxima es aproximadamente de 8 mM. Las otras tres hexoquinasas se saturaron con glucosa a concentraciones mucho más bajas (<1 mM). Por consiguiente, el flujo de glucosa a través de la ruta de GK alcanza la concentración de glucosa en sangre aumentando desde niveles en ayunas (5 mM) hasta niveles después de comer (\approx 10-15 mM) siguiendo una comida que contenga carbohidratos [Printz, R.G., Magnuson, M.A., y Granner, D.K. en *Ann. Rev. Nutrition* Vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier, y D.B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, páginas 463-496, 1993]. Estos hallazgos contribuyeron hace una década a la hipótesis de que GK funciona como un sensor de glucosa en células β y hepatocitos (Meglasson, M.D. y Matschinsky, F.M. *Amer. J. Physiol.* **246**, E1-E13, 1984). En años recientes, estudios en animales transgénicos confirmaron que la GK desarrolla un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en el cuerpo entero. Los animales que no expresan la GK murieron varios días tras el nacimiento con una diabetes grave mientras que los animales que sobreexpresan GK mejoraron la tolerancia a la glucosa (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. y al., *Cell* **83**, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. y al., *FASEB J.*, **10**, 1213-1218, 1996). Un incremento en la exposición a la glucosa se asoció a través de GK en células β con un incremento de la secreción de insulina y en los hepatocitos para incrementar la deposición de glucógeno y quizás disminuyó la producción de glucosa.

El hallazgo que la diabetes de tipo II inicio de madurez de jóvenes (MODY-2) es causada por pérdida de mutaciones funcionales en el gen GK sugiere que GK también funciona como un sensor de glucosa en humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. y al., *Biochem. J.* **309**, 167-173, 1995). Evidencias adicionales apoyan el papel importante de GK en la regulación en el metabolismo de la glucosa en humanos se suministraron mediante la identificación de pacientes que expresan una forma mutante de GK con actividad enzimática aumentada. Estos pacientes muestran una hipoglucemia de ayuno asociada con un nivel elevado inapropiado de insulina del plasma (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. y al., *New England J. Med.* **338**, 226-230, 1998). Mientras que las mutaciones del gen GK no se encuentran en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo II, compuestos que activan la GK, y así incrementan la sensibilidad del sistema sensor de la GK, será todavía útil en el tratamiento de la hiperglucemia característica de todos los tipos de diabetes tipo II. Los activadores de la glucoquinasa incrementarán el flujo del metabolismo de glucosa en las células β y hepatocitos, que se acoplarán para incrementar la secreción de insulina. Tales agentes podrían ser útiles para el tratamiento de la diabetes tipo II.

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



en donde

R^1 es un alquilo inferior con de 1 a 5 átomos de carbono;

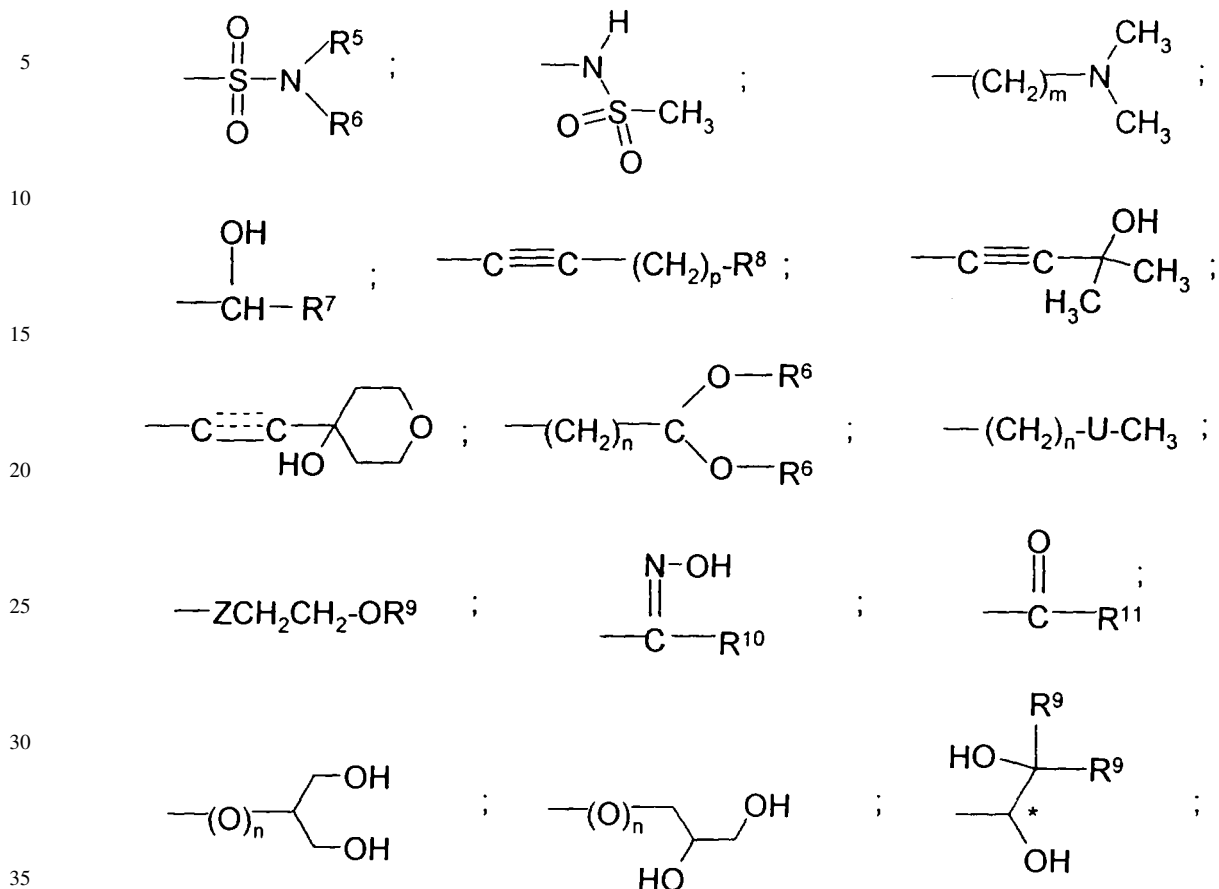
R^2 es hidrógeno, halo, nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, o metoxilo;

R^3 es cicloalquilo con de 4 a 6 carbonos;

Y se selecciona independientemente del grupo de CH y N para formar un anillo de piridina o pirazina, respectivamente;

ES 2 291 697 T3

R⁴ es un sustituyente en la posición 5 del anillo de piridina o pirazina seleccionado de



40 $\text{---(CH}_2\text{)}_n\text{---Q}$, en donde Q es un anillo heterocíclico sustituido, saturado de 5 miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico conteniendo dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y sustituido en cada uno de los dos carbonos del anillo con un grupo oxo, y opcionalmente sustituido en el carbono del anillo enlazante con un sustituyente que es metilo o amino;

45 $\text{---(CH}_2\text{)}_n\text{---V}$, en donde V es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros sin sustituir o monosustituido unido por un carbono del anillo, cuyo dicho anillo heterocíclico contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno; dicho anillo heterocíclico mono-sustituido siendo un anillo heterocíclico que está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo e hidroxilo;

50 o un anillo heterocíclico bicíclico de nueve o diez miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico bicíclico contiene un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en oxígeno, nitrógeno o azufre;

55 o un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo mono-sustituido estando mono-sustituido en una posición en otro átomo de carbono del anillo que no sea el átomo de carbono enlazante del anillo con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo, e hidroxilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁶ es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono

R⁷ es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, ciano, o ---C(=O)NH_2 ;

R⁸ es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina;

R⁹ es hidrógeno o metilo;

R¹⁰ es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, ciano, o ---NH_2 ;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, o NHOH;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 1 ó 2;

U es S, SO, ó SO₂;

Z es O, S, ó NH;

---- denota un enlace opcional;

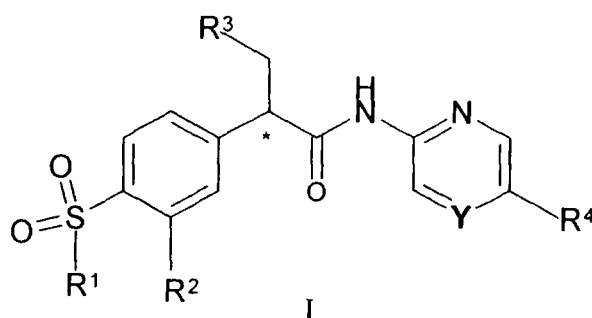
* denota un átomo de carbono asimétrico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos como sustancias terapéuticamente activas así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo II. La presente invención además se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I. Además, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico o preventivo de la diabetes de tipo II, cuyo método comprende la administración de un compuesto de fórmula I a un ser humano o animal.

En más detalle, esta invención proporciona un compuesto, comprendiendo la amida de la fórmula:



en donde

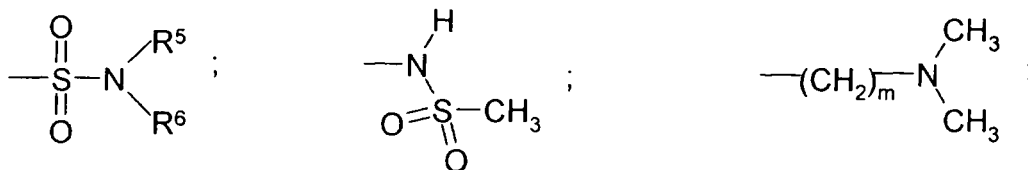
R¹ es alquilo inferior con de 1 a 5 átomos de carbono;

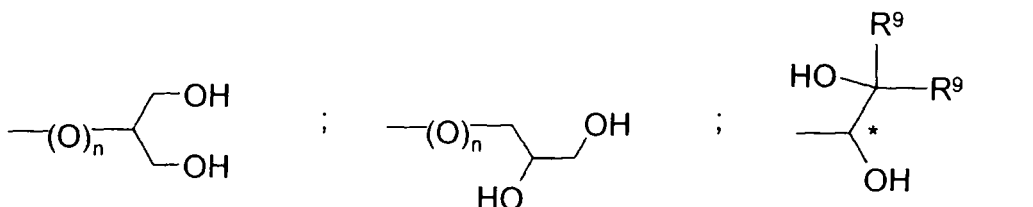
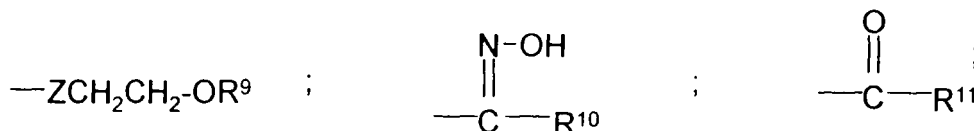
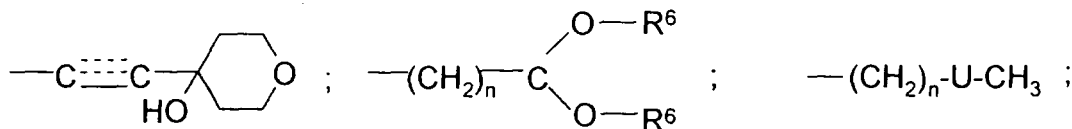
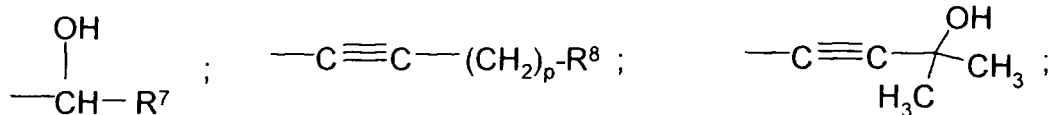
R² es hidrógeno, halo, nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, o metoxilo;

R³ es cicloalquilo con de 4 a 6 carbonos;

Y se selecciona independientemente del grupo de CH y N para formar un anillo de piridina o pirazina, respectivamente;

R⁴ es un sustituyente en la posición 5 del anillo de piridina o pirazina (N estando en la posición 1 e Y estando en la posición del anillo 4) seleccionado del grupo consistente en





-(CH₂)_n-Q, en donde Q es un anillo heterocíclico sustituido, saturado de 5 miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico conteniendo dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y sustituido en cada uno de los dos carbonos del anillo con un grupo oxo, y opcionalmente sustituido en el carbono del anillo enlazante con un sustituyente que es metilo o amino;

-(CH₂)_n-V, en donde V es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros sin sustituir o monosustituido unido por un carbono del anillo, cuyo dicho anillo heterocíclico contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno; dicho anillo heterocíclico mono-sustituido siendo un anillo heterocíclico que está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo e hidroxilo;

o un anillo heterocíclico bicíclico de nueve o diez miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico bicíclico contiene un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en oxígeno, nitrógeno o azufre;

o un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo mono-sustituido estando mono-sustituido en una posición en otro átomo de carbono del anillo que no sea el átomo de carbono enlazante del anillo con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo, e hidroxilo;

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono;

R⁶ es alquilo inferior;

R⁷ es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, ciano, o -C(=O)NH₂;

R⁸ es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina;

R⁹ es hidrógeno o metilo;

R¹⁰ es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, ciano, o -NH₂;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, o NHOH;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 1 ó 2;

U es S, SO, ó SO₂;

Z es O, S, ó NH;

5 ---- denota un enlace opcional;

* denota un átomo de carbono asimétrico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

En el compuesto de fórmula I, el “*” indica un carbono asimétrico. El compuesto de fórmula I puede presentarse tanto como un racemato o en la configuración “R” aislada en el carbono asimétrico mostrado. En una realización preferida, los enantiómeros “R” son los preferidos. En otra realización preferida, un compuesto de fórmula I se presenta como una mezcla racémica en el carbono quiral en el que -CH₂R³ es un sustituyente.

15

Tal como se usa a lo largo de esta solicitud, el término “alquilo inferior” incluye tanto grupos de cadena alquilo lineales o ramificados con de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, preferiblemente metilo y etilo. Tal como se usa aquí, “perfluoro-alquilo inferior” indica cualquier grupo alquilo inferior en donde todos los hidrógenos del grupo alquilo inferior están sustituidos o reemplazados por flúor. Entre los grupos perfluoro-alquilo inferior preferidos están trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc.

20

Tal como se usa aquí, “cicloalquilo” indica un anillo hidrocarburo saturado con de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 6 átomos de carbono. Un cicloalquilo preferido es ciclopentilo.

25

Tal como se usa aquí, el término “halógeno” y el término “halo” a menos que se indique de otro modo, designa todos los cuatro halógenos, esto es flúor, cloro, bromo, y yodo. Un halógeno preferido es cloro.

30

El “anillo heterocíclico” definido bajo R⁴ puede ser un anillo de cinco o seis miembros saturado o insaturado con de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo consistente de oxígeno, nitrógeno, o azufre y unido por un átomo de carbono del anillo, opcionalmente a través de un grupo metilo unido, a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina mostrado en la fórmula I. Los anillos heterocíclicos insaturados pueden ser parcialmente saturados o aromáticos. Los anillos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, piridinilo y furanilo. Los anillos heterocíclicos sustituidos son anillos heterocíclicos que pueden estar sustituidos en un carbono del anillo por oxo, alquilo inferior, amino, ciano, halo, nitró, amino, metoxilo e hidroxilo, por ejemplo. El sustituyente alquilo inferior preferido es metilo. Los sustituyentes halo preferidos son cloro y bromo. Para un anillo heterocíclico aromático, el carbono del anillo que está unido, opcionalmente a través de una unión de un grupo metilo al resto de un compuesto de fórmula I, puede no tener ningún sustituyente.

35

Los anillos heterocíclicos bicíclicos definidos por R⁴ pueden ser un anillo bicíclico de nueve o diez miembros con un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre y unido por un átomo de carbono del anillo, opcionalmente a través de un grupo metil unido, a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina. Tales anillos heterocíclicos bicíclicos incluyen anillos indol.

40

Tal como se usa aquí, el término “arilo” significa un grupo hidrocarburo aromático mononuclear arilo que está sin sustituir. El arilo sustituido tiene una sustitución en el anillo, a no ser que se indique lo contrario, en una o más posiciones con sustituyentes ciano halógeno, nitro, amino alquilo inferior, alcoxilo inferior o hidroxilo. El término “arilo” también significa grupos arilo polinucleares como, por ejemplo, naftilo, antrilo, y fenantrilo, que pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más de los grupos mencionados anteriormente. Ejemplos de arilo y arilo sustituido, incluye fenilo y toliilo. Los preferidos son los grupos fenilo. El término “arilalquilo” denota un grupo alquilo, preferiblemente alquilo inferior, en que uno de los átomos de hidrógeno puede ser reemplazado por un grupo arilo. Ejemplos de grupos arilalquilo son bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo y similares.

50

Tal como se usa aquí, el término “alcoxilo inferior” incluye ambos grupos alcoxilo de cadena ramificada y de cadena lineal que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, como metoxilo, etoxilo propoxilo, isopropoxilo, preferiblemente metoxilo y etoxilo.

55

Tal como se usa aquí, el término “ácido alcanóico inferior” denota ácidos alcanóicos inferiores que contienen de 2 a 7 átomos de carbono como el ácido propiónico, ácido acético y similares. El término “alcanoilo inferior” denota grupos alcanoilo monovalentes que contienen de 2 a 7 átomos de carbono como propionoilo, acetilo y similares. El término “ácidos aróicos” denota ácidos aril alcanóicos donde arilo es como se definió anteriormente y alcanóico contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término “aroilo” denota ácidos aróicos en donde arilo es como se definió anteriormente, con el grupo hidroxilo de la porción -COOH eliminado. Entre los grupos aroilo el preferido es benzoilo.

60

Tal como se usa aquí, “tio-alquilo inferior” indica un grupo alquilo inferior tal como se define anteriormente unido a un grupo tio que está unido al resto de la molécula, por ejemplo, -SCH₃. Tal como se usa aquí, “sulfínilo alquilo inferior” indica un grupo alquilo inferior tal como se define anteriormente unido a un grupo sulfínilo (sulfóxido) que está unido al resto de la molécula. Tal como se usa aquí, “sulfonil alquilo inferior” indica un grupo alquilo inferior tal como se define anteriormente unido a un grupo sulfonilo que está unido al resto de la molécula.

65

Durante el curso de las reacciones sintéticas, los varios grupos funcionales como el ácido carboxílico libre o grupos hidroxilo pueden protegerse vía ésteres hidrolizables convencionales o grupos de protección éter. Según lo usado aquí, el término “éster hidrolizable o grupos de protección éter” designan cualquier éster o éter usado convencionalmente para proteger ácidos carboxílicos o alcoholes que se pueden hidrolizar para proporcionar el grupo hidroxilo o carboxilo respectivo. Grupos ésteres ejemplares útiles para estos propósitos son aquellos en que la porción de acilo deriva de un ácido alcanoico inferior, alcanoico inferior arilo dicarboxílico alcano inferior. Entre los ácidos activados que se pueden utilizar para formar tales grupos están anhídridos de ácido, haluros de ácido, preferiblemente cloruros de ácido o bromuros de ácido derivados de arilo o ácido alcanoico inferior. Ejemplos de anhídridos son anhídridos derivados de ácidos monocarboxílicos como anhídrido acético, anhídrido del ácido benzóico, y anhídrido del ácido dicarboxílico alcano inferior, por ejemplo, anhídrido succínico así como formiatos de cloro por ejemplo, cloroformiatos de triclorometilo y cloroformiatos de etilo siendo preferidos. Un grupo de protección éter adecuado para alcoholes puede ser, por ejemplo, un tetrahidropiranyl éter como 4-metoxi-5,6-dihidroxi-2H-piranyl éter. Otros ésteres adecuados son aroil-metiléteres como bencil, bencidril o tritil éteres o α -alcoxil inferior, alquil inferior éteres, por ejemplo, metoximetil o alílico éteres o alquil silil éteres como trimetilsililéter.

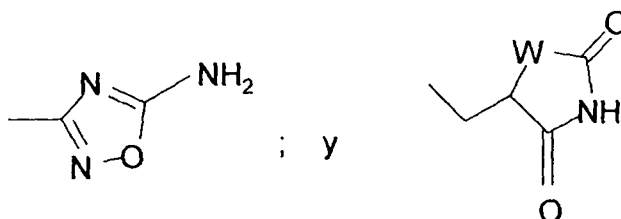
El término “grupo protector de amino” designa cualquier grupo protector de amino convencional que puede escindirse para proporcionar el grupo amino libre. Los grupos de protección preferidos son los grupos protectores de aminas convencionales utilizados en la síntesis de péptidos. Especialmente preferidos son aquellos grupos protectores de amino que son escindidos bajo condiciones ácidas suaves de alrededor de pH=2 a 3. Grupos protectores de amino particularmente preferidos incluye carbamato de t-butilo (BOC), bencil carbamato (CBZ), y carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc).

El término “sales aceptables farmacéuticamente” según lo usado aquí incluyen cualquier sal con tanto ácidos orgánicos aceptables farmacéuticamente como inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, *ácido para*-tolueno sulfónico y similares. El término “sales aceptables farmacéuticamente” también incluye cualquier sal básica aceptable farmacéuticamente como sales de amina, sales de trialkil amina y similares. Tales sales pueden formarse bastante fácilmente por aquellos experimentados en la materia usando técnicas estándares.

Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^1 es metilo, aquellos en que R^2 es hidrógeno o halo tal como cloro, y aquellos en que R^3 es ciclopentilo.

Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^4 es: $-(CH_2)_n-U-CH_3$ tal como $-SCH_3-SO_2CH_3$ y $-SOCH_3$; $-ZCH_2CH_2-OR^9$ tal como $-SCH_2CH_2OH$; $-(CH_2)_m-N(CH_3)CH_3$; $-C(=O)R^{11}$; $-(CH_2)_n-C(OR^6)OR^6$ tal como $-(CH_2)_n-C(OCH_3)OCH_3$; $-C(OH)R^7$; y $-C\equiv C-C(CH_3)_2-OH$; $-NH-SO_2CH_3$; y $-SO_2NR^5R^6$.

Los compuestos preferidos de fórmula I también incluyen aquellos en que R^4 es $-(CH_2)_n-Q$, tal como



Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^4 es $-(CH_2)_n-V$. Los compuestos preferidos en que R^4 es $-(CH_2)_n-V$ incluyen aquellos en que n (de $-(CH_2)_n-V$) es cero y V es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros sin sustituir unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina mostrado en la fórmula I, con dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno o nitrógeno.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^4 es un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo piridina o pirazina mostrado en la fórmula I, estando dicho anillo arilo mono-sustituido en otra posición de un átomo de carbono del anillo que no sea dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de cloro, bromo, nitro, amino, metilo, o metoxilo o hidroxilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^4 es un anillo de arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido seleccionado del grupo consistente de arilo sin sustituir, arilo sustituido con metoxilo y arilo sustituido con hidroxilo.

5

10



20



35



45



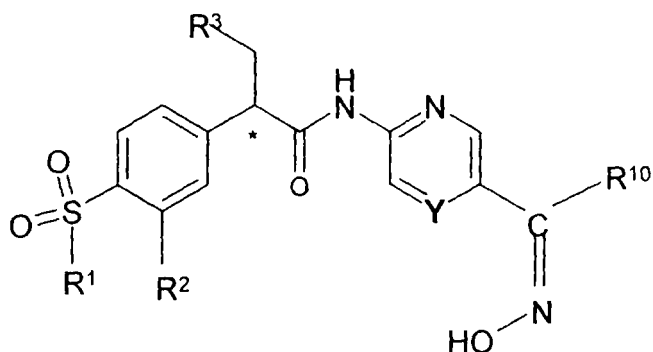
55



44

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^6 es metilo o etilo.

Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos mostrados en la fórmula II:

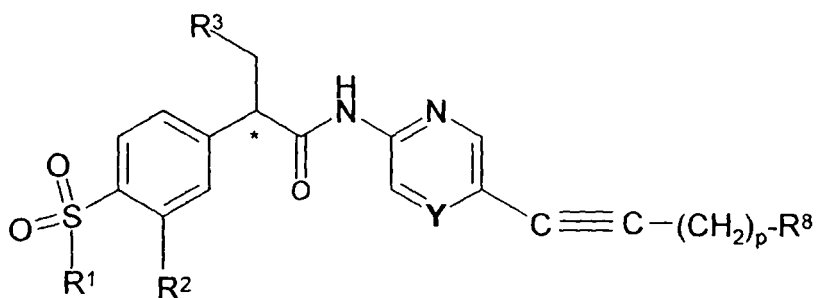


II

en donde R^{10} es tal como se indica anteriormente.

Los grupos R^{10} preferidos de fórmula II son metilo o $-NH_2$.

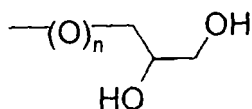
Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos mostrados en la fórmula III:



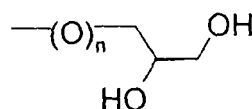
III

en donde p y R^8 son tal como se indica anteriormente. En la formula III, el valor p preferido es 1. El R^8 preferido es hidroxilo o dimetilamina.

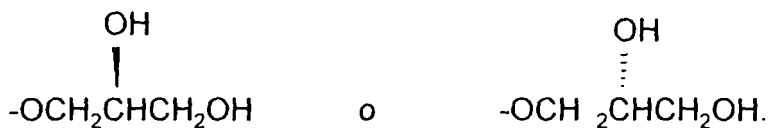
Otros compuestos preferidos de fórmula I son aquellos que son una mezcla racémica en el carbono quiral de R^4 , en donde R^4 es



Otro compuesto preferido de fórmula I son aquellos en donde cuando R^4 es

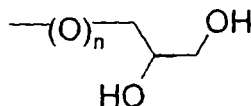


y n es 1, la configuración es

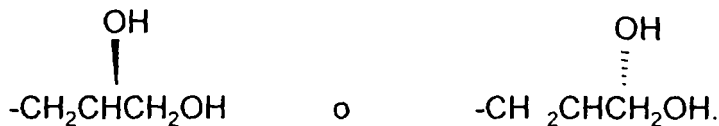


En una realización preferida, la configuración en el carbono quiral de R⁴ es R.

En aún otra realización preferida, R⁴ es

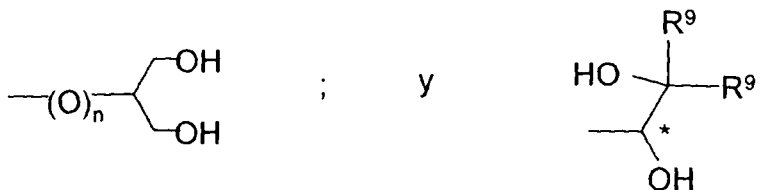


n es cero, y la configuración es

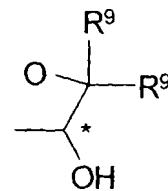
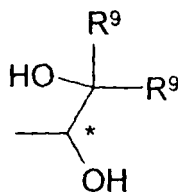


En una realización preferida, la configuración en el carbono quiral de R⁴ es R.

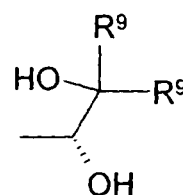
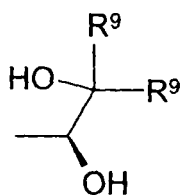
Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R⁴ es



En una realización preferida, los compuestos de fórmula I son aquellos en donde R⁴ es



y que son racémicos en el carbono quiral de R⁴. En aún otra realización preferida, R⁴ es, y la configuración es



más preferiblemente, en donde R⁴ está en la configuración S.

ES 2 291 697 T3

Compuestos preferibles de acuerdo con la presente invención se seleccionan del grupo consistente en:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamida,

3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida,

2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida,

3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-isobutiril-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida,

N-[5-(Carbamoi-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroxiiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

Hidroxiamida del ácido 5-[2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

ES 2 291 697 T3

- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamida,
 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamida,
 5 3-Ciclopentil-N-[5-(1-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida,
 10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,
 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,
 15 N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,
 20 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-[1,3]dioxolan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,
 25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-5-(2-metoxietoxi-pirazin-2-il)-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-2(R),3-dihidroxi-propoxi]-pirazin-2-il]-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,
 30 3-Ciclopentil-N-5-[(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etil)pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,
 35 3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-metoxiprop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroxi-propoxi)-pirazin-2-il]-propionamida,
 40 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,
 45 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,
 50 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,
 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-1(R),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,
 55 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida,
 3-Ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida,
 60 3-Ciclopentil-N-[5-1(S),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida,
 3-Ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-iletinil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida,
 65 3-Ciclopentil-N-[5-1(R),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida,
 3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

ES 2 291 697 T3

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida,

5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(R),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-il]-propionamida,

20 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-furan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-il]-propionamida,

25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida,

30 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-tiofen-2-il-pirazin-2-il)-propionamida,

35 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-tiofen-3-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-furan-3-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(5-ciano-tiofen-2-il)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida,

40 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-il]-propionamida sal del ácido trifluoroacético,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

45 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(R),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

50 En una realización más preferida, los compuestos de acuerdo con la presente invención se seleccionan de:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxycarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida;

55 3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxycarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida;

60 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfinil-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

65 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida;

ES 2 291 697 T3

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida;

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida;

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroxiiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

En aún otra realización más preferida, los compuestos de la presente invención se seleccionan de:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

(Esquema pasa a página siguiente)

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar partiendo del compuesto de fórmula V mediante el siguiente Esquema de Reacción:

Esquema de Reacción

5

10

15

20

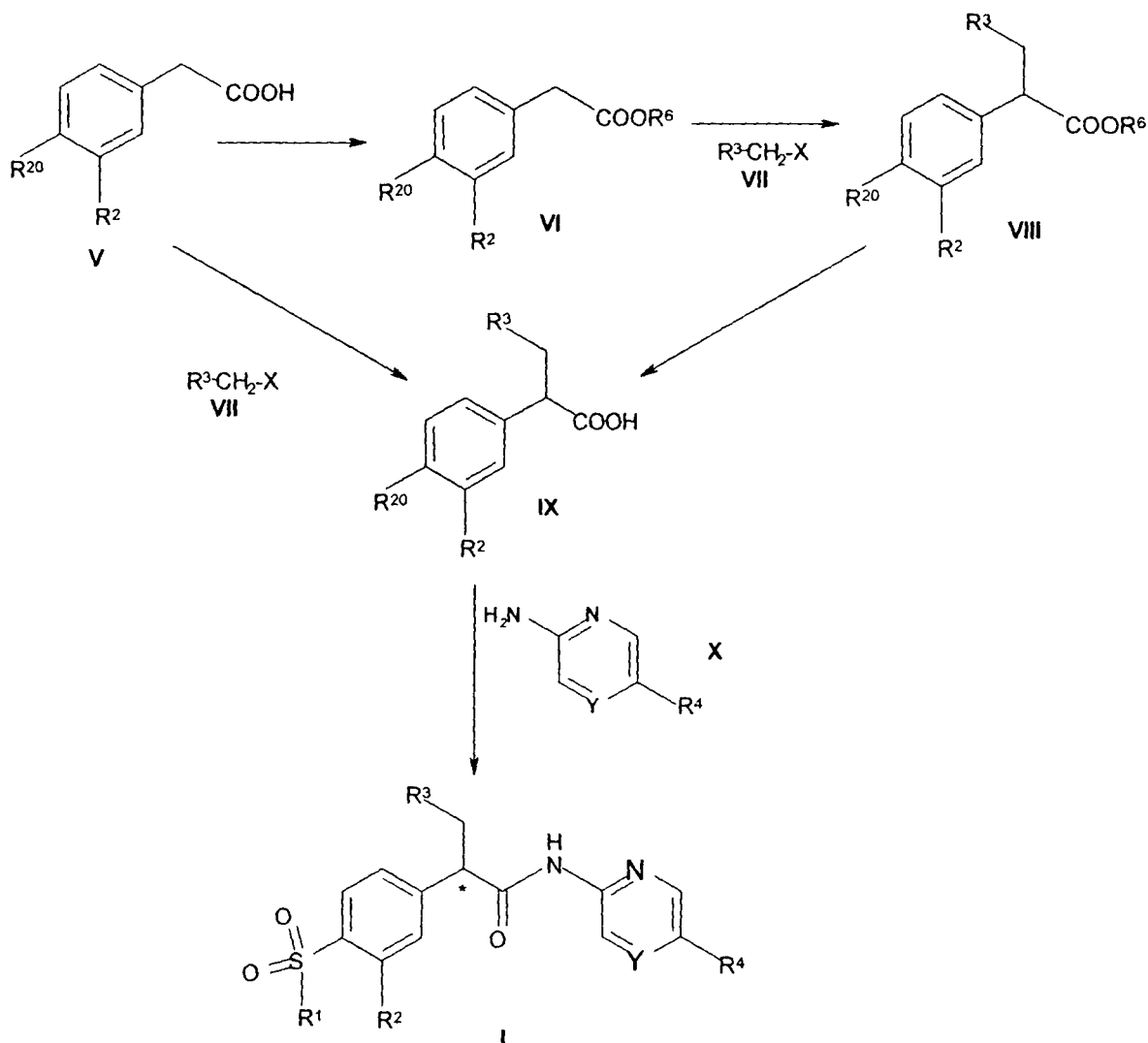
25

30

35

40

45



en donde

50

R^{20} es sulfonil alquilo inferior o un grupo funcional que se convertirá en una alquil inferior sulfona (tal como el grupo tiometilo o un grupo halo, preferiblemente cloro o fluoro);

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , e Y son tal como anteriormente.

55

Los ácidos carboxílicos de fórmula V en donde R^2 es hidrógeno y R^{20} es mercapto [ácido 4-(mercapto)-fenilacético], tiometilo [ácido 4-(tiometil)fenilacético], o metilsulfonilo [ácido 4-(metilsulfonil)fenilacético] están disponibles comercialmente. El ácido carboxílico de fórmula V en donde R^2 es trifluorometilo y R^{20} es fluoro [ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil acético], y el ácido carboxílico de fórmula V en donde R^2 es nitro y R^{20} es cloro [ácido 4-cloro-3-nitrofenil acético] también están comercialmente disponibles. Si fueran necesarias otras modificaciones químicas para producir las sustituciones deseadas en R^{20} y R^2 , los ácidos carboxílicos se pueden convertir en los correspondientes ésteres de alquil inferior alcoholes usando cualquier método de esterificación convencional.

60

Las reacciones de aquí en adelante se llevan a cabo en los ésteres de alquil inferior de los ácidos carboxílicos de fórmula VI ó VIII o se pueden llevar a cabo en los ácidos carboxílicos de fórmula V o IX por si mismos.

65

Si se desea producir compuestos de fórmula V en donde R^2 es hidrógeno y R^{20} es sulfonilo alquilo inferior, el conocido ácido 4-(mercapto)fenilacético se puede usar como material de partida. El compuesto de fórmula V donde R^2 es hidrógeno y R^{20} es mercapto se pueden alquilar por métodos convencionales (por ejemplo, con un haluro de

alquilo inferior) para dar los correspondientes compuestos tio alquilo inferior de fórmula V. Los compuestos tio alquilo inferior se pueden convertir en los correspondientes compuestos sulfonilo alquilo inferior de fórmula V por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tio alquilo al correspondiente grupo sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^2 es halo y R^{20} es sulfonilo alquilo inferior, se pueden usar los 2-halotiofenoles conocidos como material de partida. En esta secuencia de reacción, el grupo mercapto se puede alquilar mediante métodos convencionales (por ejemplo, con un haluro de alquilo inferior) dando los correspondientes 2-halo-1-tio alquilo inferior bencenos. Estos compuestos se pueden convertir en los correspondientes ácidos 3-halo-4-(tio alquilo inferior)-fenil acéticos. Primero, los 2-halo-1-tio alquilos inferiores bencenos se pueden acilar con un cloruro de (alquilo inferior)oxalilo (tal como cloruro de metiloxalilo o cloruro de etiloxalilo) vía una acilación de Friedel-Crafts para producir el éster alfa-ceto carboxílico en la posición para, para dar el grupo tio alquilo inferior funcional. El éster alfa-ceto carboxílico entonces se puede hidrolizar por cualquier método convencional para convertir un éster alfa-ceto carboxílico a un ácido alfa-ceto carboxílico. La reducción de Wolff-Kishner del ácido alfa-ceto carboxílico resultante producirá los compuestos de fórmula V donde R^2 es halo y R^{20} es tio alquilo inferior (ver por ejemplo, *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 1029-1032 para una secuencia de reacciones similar). Los compuestos tio alquilo inferior entonces se pueden convertir en los correspondientes compuestos sulfonilo alquilo inferior de fórmula V por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tio alquilo al correspondiente grupo sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^2 es bromo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, los compuestos en donde R^2 es hidrógeno y R^{20} es tio alquilo inferior, los compuestos producidos tal como se describe anteriormente, también se pueden usar como materiales de partida. Los derivados del ácido fenil acético de fórmula V en donde R^2 es hidrógeno y R^{20} es tio alquilo inferior se pueden bromar. Se puede utilizar cualquier método de bromación aromática para efectuar esta conversión (*J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2493-2500). Por eso los compuestos de fórmula V donde R^2 es bromo y R^{20} es tio alquilo inferior están disponibles, se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula V donde R^2 es bromo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tio alquilo al correspondiente grupo sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir los compuestos de fórmula V donde R^2 es ciano y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, estos compuestos se pueden preparar tal como se describen aquí anteriormente a partir de compuestos donde R^2 es bromo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con un agente de transferencia de grupos ciano [tal como cianuro de cobre (I)] se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula V en donde R^2 es nitro y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, se puede usar el ácido 4-cloro-3-nitrofenil acético conocido como material de partida. Este compuesto se puede convertir en los compuestos de fórmula V en donde R^2 es nitro y R^{20} es tio alquilo inferior. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un grupo cloro aromático con un tio alquilo inferior se puede utilizar para efectuar esta conversión (*Synthesis* **1983**, 751-755). Una vez están disponibles los compuestos de fórmula V en donde R^2 es nitro y R^{20} es tio alquilo inferior, éstos se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula V en donde R^2 es nitro y R^{20} es sulfonil alquilo inferior por oxidación. Cualquier método convencional para oxidar un sustituyente tio alquilo al correspondiente grupo sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir directamente los compuestos de fórmula V en donde R^2 es nitro y R^{20} es sulfonil alquilo inferior a partir del compuesto de fórmula V donde R^2 es nitro y R^{20} es cloro, cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un grupo cloro aromático con un sulfinato alquilato inferior (tal como sulfinato de sodio metano) se puede utilizar para efectuar esta conversión (*J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4691-4692).

Si se desea producir los compuestos de fórmula V donde R^2 es fluoro y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, estos compuestos se pueden preparar alterativamente a partir de los compuestos anteriormente mencionados donde R^2 es nitro y R^{20} es sulfonil alquilo inferior. El sustituyente nitro aromático se convierte primero en el grupo amino aromático. Cualquier método convencional para la reducción de un grupo nitro a un grupo amino se puede utilizar para efectuar esta conversión. El grupo amino se puede convertir entonces al grupo flúor para producir los compuestos de fórmula V donde R^2 es fluoro y R^{20} es sulfonil alquilo inferior. Cualquier método convencional para convertir un grupo amino aromático a un flúor aromático se puede utilizar para efectuar esta conversión (*Synthetic Commun.* **1992**, 22, 73-82; *J. Fluorine Chem.* **1991**, 51, 299-304).

Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^2 es trifluorometilo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, el ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil acético conocido se puede usar como material de partida. En esta reacción, cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un grupo flúor aromático con un tiol alquilo inferior se puede utilizar para efectuar esta conversión (*J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6592-6594; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4341-4344). Una vez los compuestos de fórmula V donde R^2 es trifluorometilo y R^{20} es tio alquilo inferior están disponibles, se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula V donde R^2 es trifluorometilo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior usando procedimientos de oxidación convencionales.

Si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^2 es metilo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, se puede usar el 2-metiltiofenol comercialmente disponible como material de partida. En esta secuencia de reacciones, el grupo

mercapto se puede alquilar por métodos convencionales (por ejemplo, con un haluro de alquilo inferior) para dar los correspondientes 2-metil-1-alquilo inferior tio bencenos. Estos compuestos se pueden entonces convertir en los correspondientes ácidos 3-metil-4-(tio alquil inferior)-fenil acéticos. Primero, los 2-metil-1-tio alquilo inferior bencenos se pueden acetilar con un cloruro de (alquilo inferior)oxalilo (tal como cloruro de metiloxalilo o cloruro de etiloxalilo) vía una acilación Friedel-Crafts para producir el éster alfa-ceto carboxílico en la posición para proporcionando el grupo funcional tio alquilo inferior funcional. El éster alfa-ceto carboxílico se puede entonces hidrolizar por cualquier método convencional para convertir un éster alfa-ceto carboxílico en un ácido alfa-ceto carboxílico. La reducción Wolff-Kishner del resultante ácido alfa-ceto carboxílico producirá los compuestos de fórmula V donde R^2 es metilo y R^{20} es tio alquilo inferior. Los compuestos tio alquilo inferior se pueden entonces convertir en los correspondientes compuestos sulfonil alquilo inferior de fórmula V por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tio alquilo al correspondiente grupo sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula V en donde R^2 es metoxilo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, esos compuestos también se pueden preparar tal como se describen aquí anteriormente a partir de compuestos en donde R^2 es halo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior. En esta reacción, cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un grupo halo aromático con metóxido sódico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula V en donde R^2 es metoxilo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior están disponibles, se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula V en donde R^2 es hidroxilo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior. Cualquier método convencional para la desmetilación de un grupo metoxilo aromático a un grupo hidroxilo aromático se puede utilizar para efectuar esta conversión. Este compuesto de fórmula V en donde R^2 es hidroxilo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior debería protegerse a través del resto del esquema de reacción. El grupo hidroxilo aromático se puede proteger vía un grupo protector éter hidrolizable convencional. Al fin del esquema de reacción, el grupo protector éter puede entonces ser eliminado para producir el respectivo grupo hidroxilo correspondiente al compuesto deseado de fórmula I en donde R^2 es hidroxilo. Alternativamente, una vez se elabora el compuesto de fórmula I en donde R^2 es metoxilo siguiendo el esquema de reacción, este compuesto se puede convertir en el compuesto deseado de fórmula I en donde R^2 es hidroxilo. Cualquier método convencional para la desmetilación de un grupo metoxilo aromático a un grupo hidroxilo aromático se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Para la reacción de alquilación usando el haluro de alquilo de fórmula VII, los ácidos carboxílicos de fórmula V se pueden alquilar directamente o se pueden primero convertir en los correspondientes ésteres de alquilo inferior alcoholes de fórmula VI usando cualquier método de esterificación convencional y entonces alquilarlos. En el paso de alquilación del Esquema de Reacción, el haluro de alquilo de fórmula VII reacciona con el dianión de fórmula V para producir el compuesto de fórmula IX o reacciona con el anión de fórmula VI para producir el compuesto de fórmula VIII. Los compuestos de fórmula V y VI representan un ácido orgánico y un derivado de ácido orgánico con un átomo de carbono alfa, y el compuesto de fórmula VII es un haluro de alquilo de modo que la alquilación ocurre en el átomo de carbono alfa del ácido carboxílico y el éster del ácido carboxílico. Esta reacción se lleva a cabo por cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico. Generalmente, en estas reacciones de alquilación, un haluro de alquilo reacciona con el dianión del ácido acético o el anión generado a partir del éster del ácido acético. El anión se puede generar usando una base orgánica fuerte tal como diisopropilamida de litio o n-butil litio así como otras bases de litio orgánicas. Al llevar a cabo esta reacción, se usan disolventes éteres de bajo punto de ebullición tal como tetrahidrofurano a bajas temperaturas, siendo las preferidas a partir de -80°C hasta alrededor de -10°C . No obstante, cualquier temperatura a partir de -80°C hasta temperatura ambiente se puede usar. Si es necesario, las reacciones de alquilación se pueden llevar a cabo usando una subunidad de alquilación de triflato en lugar de la subunidad de alquilación e halo del compuesto VII. Estas reacciones de alquilación de triflato se pueden realizar de acuerdo con procedimientos bien conocidos en el campo de la química orgánica de síntesis.

El compuesto de fórmula VIII se puede convertir en el compuesto de fórmula IX mediante cualquier procedimiento convencional para convertir un éster de un ácido carboxílico a un ácido carboxílico. El compuesto de fórmula IX entonces se condensa con los compuestos de fórmula X vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos de fórmula I. Al llevar a cabo esta reacción, se puede usar cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico para efectuar esta conversión.

Los haluros de alquilo de fórmula VII en donde R^3 es ciclobutil [ciclobutilmetil bromuro] o ciclohexil [ciclohexilmetil bromuro] están comercialmente disponibles. El haluro de alquilo de fórmula VII en donde R^3 es ciclopentil [yodometilciclopentano] se conoce en la literatura química, y una síntesis de este compuesto se describe en los Ejemplos.

Los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X se conocen en la literatura química o se pueden preparar a partir de aquellos entendidos en el campo usando adaptaciones de transformaciones sintéticas estándar aportadas por la literatura química. Para producir los compuestos de fórmula I, las conversiones sintéticas descritas aquí para producir los sustituyentes R^4 deseados pueden tener lugar tanto antes o después de que los compuestos de fórmula X se convierten en compuestos de fórmula I.

Por ejemplo, si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es tiometilo, los compuestos amino heteroaromáticos conocidos de fórmula X en donde R^4 es bromo se pueden usar como material de partida (si $Y=\text{CH}$, entonces el compuesto de fórmula X es la 2-amino-5-bromopiridina comercialmente disponible; si $Y=\text{N}$, entonces el compuesto de fórmula X es la 2-amino-5-bromopirazina conocida que se puede preparar de

acuerdo con *Tetrahedron* **1988**, 44, 2977-2983). En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir en los compuestos de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente tiometilo. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con tiometóxido sódico se puede utilizar para efectuar esta conversión (*Tetrahedron* **2002**, 58, 1125-1129). Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R⁴ es tiometilo entonces se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es tiometilo. Al llevar a cabo esta reacción, se puede usar cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico para efectuar esta conversión.

Una vez los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es tiometilo están disponibles, entonces se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R⁴ es metilsulfinilo. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tiometilo a un sustituyente metilsulfinilo (sulfóxido) se puede utilizar para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es metilsulfonyl, los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es tiometilo también se pueden usar como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tiometilo a un sustituyente metilsulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R⁴ es (tiometilo)metilo, se pueden usar los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si Y=CH, entonces el ácido 5-metilpiridina-2-carboxílico conocido, que se puede preparar de acuerdo a *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1932-1934, se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si Y=N entonces el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico comercialmente disponibles se puede usar como material de partida. El ácido 5-(metil)heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en la correspondiente azida de acilo. Cualquier método convencional para convertir un ácido carboxílico en una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La redistribución de Curtius implica la pirólisis de la azida de acilo resultante en presencia de alcohol terc-butílico puede proporcionar los compuestos de fórmula X en donde R⁴ es metilo y en donde el grupo amino se protege como el carbamato de terc-butilo. El 5-(metil)heteroaromático-2-carbamato de terc-butilo se puede entonces bromar para obtener el 5-(bromometil)heteroaromático-2-carbamato de terc-butilo. Cualquier método convencional de bromación benfílica se puede utilizar para efectuar esta conversión. El sustituyente 5-(bromometilo) resultante se puede entonces convertir al correspondiente sustituyente 5-[(tiometil)-metilo]. En esta reacción, cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un bromuro benfílico con tiometóxido sódico se puede utilizar para efectuar esta conversión. La desprotección del carbamato de terc-butilo bajo condiciones estándar puede proporcionar los compuestos amino heteroaromáticos deseados de fórmula X en donde R⁴ es (tiometil)metilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R⁴ es (tiometil)metilo se puede entonces condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es (tiometil)metilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Una vez los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es (tiometil)metilo están disponibles, se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R⁴ es (metilsulfinil)metilo. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tiometilo a un sustituyente metilsulfinilo (sulfóxido) se puede utilizar para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es (metilsulfonyl)metilo, los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es (tiometil)metilo también se pueden usar como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tiometilo a un sustituyente metilsulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida (un sustituyente amidoxima), los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es bromo se pueden usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, los compuestos conocidos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R⁴ es bromo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es bromo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es bromo están disponibles, el sustituyente bromo se puede convertir en los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es ciano. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con un agente de transferencia de grupos ciano [tal como cianuro de cobre (I)] se puede utilizar para efectuar esta conversión. Finalmente, el sustituyente ciano resultante se puede entonces convertir en los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida (un sustituyente amidoxima). Cualquier método convencional para convertir un sustituyente ciano en un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida (un sustituyente amidoxima) se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un anillo 5-amino-[1,2,4]oxadiazol, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida se pueden usar como material de partida. Los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida se pueden tratar con N-cianopiperidina para obtener los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un anillo 5-amino-[1,2,4]oxadiazol (*Nippon Kagaku Kaishi* **1987**, 10, 1807-1812).

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un anillo 5-metil-[1,2,4]oxadiazol, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida también se

pueden usar como materiales de partida. Los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida se pueden tratar con anhídrido acético para obtener los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un anillo 5-metil-[1,2,4]oxadiazol. (*J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2726-2735).

- 5 Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (ciano-hidroxiimino-metilo), los compuestos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R⁴ es metilo y en donde el grupo amino está protegido como carbamato de terc-butilo se pueden usar como materiales de partida. El 5-(metil)heteroaromático-2-carbamato de terc-butilo se puede entonces bromar para obtener el 5-(bromometil)heteroaromático-2-carbamato de terc-butilo. Cualquier método convencional de bromación bencílica se puede utilizar para efectuar esta conversión. El sustituyente
10 5-(bromometilo) resultante se puede entonces convertir en el correspondiente sustituyente 5-(cianometilo). En esta reacción, cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un bromuro bencílico con un grupo de transferencia de ciano se puede utilizar para efectuar esta conversión. La desprotección del carbamato de terc-butilo bajo condiciones estándar puede proporcionar los compuestos amino heteroaromáticos deseados de fórmula X en donde R⁴ es cianometilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R⁴ es cianometilo entonces se pueden
15 condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ cianometilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es cianometilo están disponibles, el sustituyente cianometilo se puede entonces convertir en los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (ciano-hidroxiimino-metilo). Cual-
20 quier método convencional para convertir un sustituyente cianometilo a un sustituyente (ciano-hidroxiimino-metilo) se puede utilizar para efectuar esta conversión (US4539328).

- Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente tio 2-hidroxietilo o un sustituyente tio 2-metoxietilo los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R⁴ es bromo se pueden usar como
25 materiales de partida. El sustituyente bromo en los compuestos de fórmula I se pueden convertir directamente en los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente tio 2-hidroxietilo o un sustituyente tio 2-metoxietilo. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con mercaptoetanol o 2-metoxietanol se puede utilizar para efectuar esta conversión.

- 30 Si se desean producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente 3-sustituido-1-propino o un sustituyente 4-sustituido-1-butino, $-C\equiv C-(CH_2)_p-R^8$, y R⁸ es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina y p es 1 ó 2, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R⁴ es bromo se pueden usar como materiales de partida. El sustituyente bromo en los compuestos de fórmula I se pueden convertir directamente en los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente 3-sustituido-1-propino o un sustituyente 4-sustituido-1-butino, $-C\equiv C-(CH_2)_p-R^8$, y R⁸ es
35 hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina y p es 1 ó 2. Cualquier método convencional para la sustitución catalítica de un hidrógeno acetilénico (por ejemplo, alcohol propargílico y 3-butin-1-ol) con un bromuro de arilo, tal como la reacción de Sonogashira, se puede utilizar para efectuar esta conversión (para una revisión general, ver Campbell, I. B. *Organocopper Reagents* **1994**, 217-235).

- 40 Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente 4-etiniltetrahidropiran-4-ol, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R⁴ es bromo también se pueden usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, la tetrahidro-4H-piran-4-ona comercialmente disponible puede reaccionar con bromuro de etinilmagnesio comercialmente disponible para producir el compuesto deseado con un hidrógeno acetilénico, 4-etiniltetrahidro-2H-piran-4-ol. Los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es bromo pueden entonces reaccionar
45 con 4-etiniltetrahidro-2H-piran-4-ol para producir los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente 4-etiniltetrahidropiran-4-ol. Cualquier método convencional para la sustitución catalítica de un hidrógeno acetilénico con un bromuro de arilo, tal como la reacción de Sonogashira, se puede utilizar para efectuar esta conversión.

- Una vez los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente 4-etiniltetrahidropiran-4-ol están disponibles,
50 se pueden entonces convertir en los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente 4-etiltetrahidropiran-4-ol. El sustituyente 4-etinil-tetrahidropiran-4-ol heteroaromático se puede entonces reducir para producir el correspondiente sustituyente 4-etiltetrahidropiran-4-ol heteroaromático. Cualquier método convencional para la reducción de un alquino a un hidrocarburo saturado se puede utilizar para efectuar esta conversión.

- 55 Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente $-C\equiv C-C(CH_3)_2-OH$, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R⁴ es bromo también se pueden usar como materiales de partida. Los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es bromo pueden reaccionar con 2-metil-3-butin-2-ol para producir los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente $-C\equiv C-C(CH_3)_2-OH$. Cualquier método convencional para la sustitución catalítica de un hidrógeno acetilénico con un bromuro de arilo, tal como la reacción
60 de Sonogashira, se puede utilizar para efectuar esta conversión.

- Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente N-metil sulfonamida o un sustituyente N,N-dimetil sulfonamida, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R⁴ es metilsulfinilo (metil sulfóxido) se pueden usar como materiales de partida. Los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es metilsulfinilo
65 se pueden convertir entonces en los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es tiol. Un procedimiento en dos pasos implica una redistribución del metil sulfóxido de Pummerer usando anhídrido trifluoroacético seguido de hidrólisis del intermediario de la redistribución de Pummerer con trietilamina y metanol se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es tiol están disponibles, estos compuestos se pueden

convertir en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es cloruro de sulfonilo. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tiol a un sustituyente cloruro de sulfonilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. Finalmente, los compuestos resultantes de fórmula I en donde R^4 es cloruro de sulfonilo se pueden entonces convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente N-metil sulfonamida o un sustituyente N,N-dimetil sulfonamida. Cualquier método convencional de reacción de un sustituyente cloruro de sulfonilo con metilamina para producir un sustituyente N-metil sulfonamida o con dimetilamina para producir un sustituyente N,N-dimetil sulfonamida se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es dimetoximetilo, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula I, si $Y=CH$, entonces se puede usar el ácido 5-metilpiridina-2-carboxílico conocido como material de partida; y (2) En la fórmula I, si $Y=N$ entonces el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico comercialmente disponible se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción para producir los compuestos de fórmula I en donde R^4 es dimetoximetilo, el ácido carboxílico se puede esterificar y el grupo metilo se puede convertir a la N,N-dimetil-etenamina usando al mismo tiempo dimetilformamida dimetilacetal. La funcionalidad N,N-dimetil-etenamina aromática se puede escindir oxidativamente para producir el correspondiente aldehído heteroaromático. Cualquier método convencional de escisión oxidativa de una vinil dimetil amina a un aldehído se puede utilizar para efectuar esta conversión. El aldehído heteroaromático resultante se puede entonces convertir en el correspondiente dimetil acetal heteroaromático. Cualquier método convencional para convertir un aldehído en un dimetil acetal se puede utilizar para efectuar esta conversión. El 5-(dimetoximetil)-heteroaromático-2-carboxilato de metilo resultante se puede entonces convertir en el correspondiente ácido carboxílico. Cualquier método convencional de hidrólisis de un éster de ácido carboxílico al ácido carboxílico bajo condiciones básicas se puede utilizar para efectuar esta conversión. Después, el ácido 5-(dimetoximetil)heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en la correspondiente azida de acilo. Cualquier método convencional de conversión de un ácido carboxílico a una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La redistribución de Curtius implica la pirólisis de la azida de acilo resultante en presencia de un alcohol bencílico puede proporcionar compuestos de fórmula X en donde R^4 es dimetoximetilo y en donde el grupo amino se puede proteger como el carbamato de bencilo. La desprotección del carbamato de bencilo bajo condiciones de hidrogenación estándar puede proporcionar los compuestos deseados de fórmula X en donde R^4 es dimetoximetilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es dimetoximetilo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es dimetoximetilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es 1,3-dioxolan-2-ilo o en donde R^4 es 1,3-dioxan-2-ilo, estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de reacción descrita anteriormente. Para producir los acetales cíclicos deseados en lugar del dimetil acetal acíclico, en el paso de reacción en donde el aldehído heteroaromático se aísla tras escisión oxidativa, el aldehído resultante se puede convertir además en el 1,3-dioxolano acetal cíclico deseado o el 1,3-dioxano acetal cíclico deseado. Cualquier método convencional de reacción de un aldehído con etilenglicol para producir un 1,3-dioxolano acetal cíclico o reacción de un aldehído con 1,3-propanodiol para producir un 1,3-dioxano acetal cíclico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez se producen los acetales cíclicos deseados, la secuencia restante de reacciones tal como se describe anteriormente se utilizan para producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es 1,3-dioxolan-2-ilo o en donde R^4 es 1,3-dioxan-2-ilo.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es 2,2-(dimetoxi)etilo, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula I, si $Y=CH$, entonces se puede usar el ácido 5-metilpiridina-2-carboxílico conocido como material de partida; y (2) En la fórmula I, si $Y=N$ entonces el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico comercialmente disponible se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción para producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es 2,2-(dimetoxi)etilo, el ácido carboxílico se puede esterificar y el grupo metilo se puede convertir en la N,N-dimetil-etenamina usando al mismo tiempo dimetilformamida dimetilacetal. La funcionalidad N,N-dimetil-etenamina se puede entonces hidrolizar para producir el correspondiente aldehído. Cualquier método convencional de hidrólisis de una enamina a un aldehído se puede utilizar para efectuar esta conversión. El acetaldehído heteroaromático se puede entonces convertir en el correspondiente dimetil acetal. Cualquier método convencional de conversión de un aldehído a un dimetil acetal se puede utilizar para efectuar esta conversión. El 5-[2,2-(dimetoxi)etil]-heteroaromático-2-carboxilato de metilo resultante se puede entonces convertir en el ácido carboxílico correspondiente. Cualquier método convencional de hidrólisis de un éster carboxílico a un ácido carboxílico bajo condiciones básicas se puede utilizar para efectuar esta conversión. Después, el ácido 5-[2,2-(dimetoxi)etil]heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en la correspondiente azida de acilo. Cualquier método convencional de conversión de un ácido carboxílico a una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La redistribución de Curtius implica pirólisis de la resultante azida de acilo en presencia de alcohol bencílico puede proporcionar los compuestos de fórmula X en donde R^4 es 2,2-(dimetoxi)etilo y en donde el grupo amino se protege como un carbamato de bencilo. La desprotección del carbamato de bencilo bajo condiciones de hidrogenación estándar puede proporcionar los compuestos deseados de fórmula X en donde R^4 es 2,2-(dimetoxi)etilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es 2,2-(dimetoxi)etilo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es 2,2-(dimetoxi)etilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es (1,3-dioxolan-2-il)metilo o en donde R⁴ es (1,3-dioxan-2-il)metilo, estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de reacción descrita anteriormente. Para producir los acetales cíclicos deseados en lugar del dimetil acetal cíclico, en el paso de reacción en donde el acetaldehído heteroaromático se aísla tras hidrólisis, el acetaldehído resultante se puede convertir también en el 1,3-dioxolano acetal cíclico deseado o el 1,3-dioxano acetal cíclico deseado. Cualquier método convencional de reacción de un aldehído con etilenglicol para producir un 1,3-dioxolano acetal cíclico o reacción de un aldehído con 1,3-propandiol para producir un 1,3-dioxano acetal cíclico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los acetales cíclicos deseados se han producido, la secuencia restante de reacciones tal como se describe anteriormente se utiliza para producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es (1,3-dioxolan-2-il)metilo o en donde R⁴ es (1,3-dioxan-2-il)metilo.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (2,3-dihidroxi-propoxilo), los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula I, si Y=CH, entonces el 5-cloro-piridina-2-carboxilato de metilo conocido, que se puede preparar de acuerdo con *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3719-3722, se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula I, si Y=N entonces el 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente 5-cloro se puede desplazar para producir un sustituyente 5-aliloxilo, y el sustituyente 2-carboxilato de metilo se puede hidrolizar para producir el ácido 2-carboxílico usando al mismo tiempo alcohol alílico e hidróxido potásico bajo condiciones de calor, preferiblemente a partir de 90°C a 100°C. Después, el ácido 5-[aliloxi]heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en la correspondiente azida de acilo. Cualquier método convencional de conversión de un ácido carboxílico en una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La redistribución de Curtius implica pirólisis de la azida de acilo resultante en presencia de alcohol terc-butílico puede proporcionar los compuestos de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente aliloxi y en donde el grupo amino se protege como el carbamato de terc-butilo. La desprotección del carbamato de terc-butilo bajo condiciones ácidas estándar puede proporcionar los compuestos deseados de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente aliloxilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente aliloxilo se pueden entonces condensar con los compuestos de fórmula IX vía acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente aliloxilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es aliloxilo están disponibles, éstos se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente [2(S),3-dihidroxi-propoxilo], un sustituyente [2(R),3-dihidroxi-propoxilo], o un sustituyente (2,3-dihidroxi-propoxilo). El sustituyente aliloxilo se puede someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica Sharpless para producir los dioles quirales deseados (*Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3015-3018). Los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es aliloxilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless usando (DHQD)₂FAL [hidroquinidina 1,4-ftalazinadiilo diéter] para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente [2(S),3-dihidroxi-propoxilo]. Por otro lado, los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es aliloxilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless usando (DHQ)₂FAL [hidroquinina 1,4-ftalazinadiilo diéter] para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente [2(R),3-dihidroxi-propoxilo]. Si los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es aliloxilo se someten a condiciones de deshidroxilación no asimétricas convencionales, los dioles racémicos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (2,3-dihidroxi-propoxilo) se pueden producir. De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración preferida en el centro quiral con el grupo funcional hidroxilo es "R".

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (2,3-dihidroxi-propilo), los compuestos amino heteroaromáticos conocidos de fórmula X en donde R⁴ es bromo se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente alilo. La reacción de acoplamiento de Stille catalizada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático con la aliltri-n-butiltina comercialmente disponible se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente alilo se pueden entonces condensar con los compuestos de fórmula IX vía acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente alilo. Al llevar a cabo esta reacción, se puede usar cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es alilo están disponibles, se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente [2(R),3-dihidroxi-propilo], un sustituyente [2(S),3-dihidroxi-propilo], o un sustituyente (2,3-dihidroxi-propilo). El sustituyente alilo se puede someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless para producir los dioles quirales deseados. Los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es alilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando (DHQD)₂FAL para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente [2(R),3-dihidroxi-propilo]. Por otro lado, los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es alilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando (DHQ)₂FAL para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente [2(S),3-dihidroxi-propilo]. Si los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es alilo se someten a condiciones de deshidroxilación no asimétricas convencionales, se pueden producir los dioles racémicos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (2,3-dihidroxi-propilo). De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración preferida en el centro quiral con el grupo funcional hidroxilo es "R".

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (1,2-dihidroxi-etilo), los compuestos amino heteroaromáticos conocidos de fórmula X en donde R⁴ es bromo también se pueden usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de

fórmula X en donde R^4 es un sustituyente vinilo. La reacción de acoplamiento de Stille mediada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático con la viniltri-n-butiltina comercialmente disponible se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente vinilo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente vinilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es vinilo están disponibles, se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(R),2-dihidroxi-etilo], un sustituyente [1(S),2-dihidroxi-etilo], o un sustituyente (1,2-dihidroxi-etilo). El sustituyente vinilo se puede someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless para producir los dioles quirales deseados. Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es vinilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando $(DHQD)_2FAL$ para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(R),2-dihidroxi-etilo]. Por otro lado, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es vinilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando $(DHQ)_2FAL$ para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(S),2-dihidroxi-etilo]. Si los compuestos de fórmula I en donde R^4 es vinilo se someten a condiciones de deshidroxilación no asimétrica convencionales, se pueden producir los dioles racémicos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (1,2-dihidroxi-etil). De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración deseada en el centro quiral con el grupo funcional hidroxilo es "S".

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (1,2-dihidroxi-2-metil-propilo), los compuestos amino heteroaromáticos conocidos de fórmula X en donde R^4 es bromo también se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente isobutenilo. La reacción de acoplamiento de Stille mediada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático con la isobuteniltri-n-butiltina deseada se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente isobutenilo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencionales para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente isobutenilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es isobutenilo están disponibles, éstos se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(R),2-dihidroxi-2-metil-propilo], un sustituyente [1(S), 2-dihidroxi-2-metil-propilo], o un sustituyente (1,2-di-hidroxi-2-metil-propilo). El sustituyente isobutenilo se puede someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless para producir los dioles quirales deseados. Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es isobutenilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando $(DHQD)_2FAL$ para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(R),2-dihidroxi-2-metil-propilo]. Por otro lado, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es isobutenilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando $(DHQ)_2FAL$ para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(S),2-dihidroxi-2-metil-propilo]. Si los compuestos de fórmula I en donde R^4 es isobutenilo se someten a condiciones de deshidroxilación no asimétrica convencional, se pueden producir los dioles racémicos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (1,2-dihidroxi-2-metil-propilo). De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración preferida en el centro quiral con el grupo funcional hidroxilo es "S".

Si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente- $NHCH_2CH_2OCH_3$ (2-metoxi-etilamino) o en donde R^4 es un sustituyente $-OCH_2CH_2OCH_3$ (2-metoxi-etoxilo), los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si $Y=CH$, entonces la 5-bromo-2-nitropiridina comercialmente disponible se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si $Y=N$ entonces la 2-bromo-5-nitropirazina conocida, que se puede preparar de acuerdo a *Tetrahedron* **1988**, 44, 2977-2983, se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (2-metoxi-etilamino) o en donde R^4 es un sustituyente (2-metoxi-etoxilo). Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con 2-metoxietilamina o 2-metoxietanol, respectivamente, se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos 5-[2-metoxi-etilamino]-2-nitro-heteroaromáticos resultantes y los compuestos 5-[2-metoxi-etoxi]-2-nitro-heteroaromáticos resultantes están disponibles, el sustituyente nitro se puede convertir en los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es el sustituyente (2-metoxi-etilamino) deseado o el sustituyente (2-metoxi-etoxilo) deseado. Cualquier método convencional para la reducción de un sustituyente nitro a un sustituyente amino se puede utilizar para efectuar esta conversión. Estos compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente- $NHCH_2CH_2OCH_3$ o en donde R^4 es un sustituyente $-OCH_2CH_2OCH_3$ puede entonces condensarse con los compuestos de fórmula IX vía acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente $-NHCH_2CH_2OCH_3$ o en donde R^4 es un sustituyente $-OCH_2CH_2OCH_3$, respectivamente. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente $-NHCH_2CH_2OH$ (2-hidroxi-etilamino) o en donde R^4 es un sustituyente $-OCH_2CH_2OH$ (2-hidroxi-etoxilo), los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si $Y=CH$, entonces la 5-bromo-2-nitropiridina comercialmente disponible se pueden usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si $Y=N$ entonces la 2-bromo-5-nitropirazina conocida se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un susti-

tuyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilamino] o en donde R^4 es un sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxilo]. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con la 2-tetrahidropiran-2-iloxi-etilamina conocida (*J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1587-1603) o el 2-(2-hidroxietoxi)-tetrahidropirano comercialmente disponible, respectivamente, se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos 5-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilamino]-2-nitro-heteroaromáticos resultantes y los compuestos 5-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxi]-2-nitro-heteroaromáticos resultantes estén disponibles, el sustituyente nitro se puede convertir en compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilamino] o el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxilo]. Cualquier método convencional para la reducción de un sustituyente nitro a un sustituyente amino se puede utilizar para efectuar esta conversión. Estos compuestos de fórmula X en donde R^4 es el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilamino] o el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxilo], respectivamente. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilamino] o el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxilo] están disponibles, éstos se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente $-NHCH_2CH_2OH$ (2-hidroxi-etilamino) o en donde R^4 es un sustituyente $-OCH_2CH_2OH$ (2-hidroxi-etoxilo). Cualquier método convencional para la desprotección de un tetrahidropiraniol éter para producir el grupo hidroxilo se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente metanosulfonilamino, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si $Y=CH$, entonces la 5-bromo-2-nitropiridina comercialmente disponible se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si $Y=N$ entonces la 2-bromo-5-nitropirazina conocida se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente metanosulfonilamino. Cualquier método convencional para el desplazamiento de un sustituyente bromo aromático con metanosulfonamida se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos 5-[metanosulfonilamino]-2-nitro-heteroaromáticos resultantes están disponibles, el sustituyente nitro se puede convertir en los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es el sustituyente metanosulfonilamino deseado. Cualquier método convencional para la reducción de un sustituyente nitro a un sustituyente amino se puede utilizar para efectuar esta conversión. Estos compuestos de fórmula X en donde R^4 es metanosulfonilamino se pueden entonces condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente metanosulfonilamino. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es dimetilamino, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si $Y=CH$, entonces la 5-bromo-2-nitropiridina comercialmente disponible se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si $Y=N$ entonces la 2-bromo-5-nitropirazina conocida se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es dimetilamino. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con dimetilamina se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos 5-[dimetilamino]-2-nitro-heteroaromáticos resultantes están disponibles, el sustituyente nitro se puede convertir en las aminas heteroaromáticas de fórmula X en donde R^4 es dimetilamino. Cualquier método convencional para la reducción de un sustituyente nitro a un sustituyente amino se puede utilizar para efectuar esta conversión. Estos compuestos de fórmula X en donde R^4 es dimetilamino entonces se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es dimetilamino. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos amino heteroaromáticos deseados de fórmula X en donde R^4 es (dimetilamino)metilo, se pueden usar los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si $Y=CH$, entonces el ácido 5-metilpiridina-2-carboxílico conocido se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si $Y=N$ entonces el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico comercialmente disponible se puede usar como material de partida. En la secuencia de reacción para producir los compuestos de fórmula X en donde R^4 es (dimetilamino)metilo, el ácido carboxílico se puede convertir en el correspondiente éster metílico. Cualquier método de esterificación convencional para convertir un ácido carboxílico en un éster metílico de ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. El 5-(metil)heteroaromático-2-carboxilato de metilo se puede entonces bromar para obtener el 5-(bromometil)heteroaromático-2-carboxilato de metilo. Cualquier método convencional de bromación bencílica se puede utilizar para efectuar esta conversión. El sustituyente bromometilo resultante se puede convertir en el correspondiente sustituyente (dimetilamino)metilo. En esta reacción, cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un bromuro bencílico con dimetilamina se puede utilizar para efectuar esta conversión. El 5-[(dimetilamino)metil]-heteroaromático-2-carboxilato de metilo resultante se puede entonces convertir en el correspondiente ácido carboxílico. Cualquier método convencional de hidrólisis de un éster de ácido carboxílico a ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Después, el ácido 5-[(dimetilamino)metil]heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en la correspondiente azida de acilo. Cualquier método convencional para la conversión de un ácido carboxílico a una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta

conversión. La redistribución de Curtius implica pirólisis de la azida de acilo resultante en presencia de un alcohol bencílico puede proporcionar los compuestos de fórmula X en donde R^4 es (dimetilamino)metilo y en donde el grupo amino se protege en forma de carbamato de bencilo. La desprotección del carbamato de bencilo bajo condiciones de hidrogenación estándar puede proporcionar los compuestos amino heteroaromáticos deseados de fórmula X en donde R^4 es (dimetilamino)metilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es (dimetilamino)metilo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es (dimetilamino)metilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si $Y=CH$, entonces el ácido 5-metilpiridina-2-carboxílico conocido se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si $Y=N$ entonces el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico comercialmente disponible se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción para producir los compuestos de fórmula X en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo, el ácido carboxílico se puede esterificar y el grupo metilo se puede convertir en la N,N-dimetil-etenamina al mismo tiempo usando dimetilformamida dimetilacetal. El sustituyente heteroaromático N,N-dimetil-etenamina se puede entonces reducir para producir el correspondiente sustituyente heteroaromático 2-(dimetilamino)etilo. Cualquier método convencional para la reducción de un doble enlace carbono-carbono a un hidrocarburo saturado se puede utilizar para efectuar esta conversión. El 5-[2-(dimetilamino)etil]heteroaromático-2-carboxilato de metilo resultante se puede entonces convertir en el correspondiente ácido carboxílico. Cualquier método convencional de hidrólisis de un éster de ácido carboxílico a ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Después, el ácido 5-[2-(dimetilamino)-etil]heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en la correspondiente azida de acilo. Cualquier método convencional de conversión de un ácido carboxílico a una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La redistribución de Curtius implica pirólisis de la azida de acilo resultante en presencia de alcohol bencílico puede proporcionar los compuestos de fórmula X en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo y en donde el grupo amino se protege como carbamato de bencilo. La desprotección del carbamato de bencilo bajo condiciones de hidrogenación estándar puede proporcionar los compuestos amino heteroaromáticos estándar de fórmula X en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo se pueden entonces condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es 3-(dimetilamino)propilo, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es bromo se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, los compuestos conocidos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R^4 es bromo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es bromo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es bromo están disponibles, el sustituyente bromo se puede entonces convertir en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente 3-(dimetilamino)-1-propino. Cualquier método convencional para la sustitución catalítica del hidrógeno acetilénico de 1-dimetilamino-2-propino con un bromuro de arilo, tal como la reacción de Sonogashira, se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es 3-(dimetilamino)-1-propino están disponibles, se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es 3-(dimetilamino)propilo. El sustituyente heteroaromático 3-(dimetilamino)-1-propino se puede reducir para producir el correspondiente sustituyente 3-(dimetilamino)propilo heteroaromático. Cualquier método convencional para la reducción de un alquino a un hidrocarburo saturado se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es bromo se pueden usar como materiales de partida. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es bromo están disponibles, el sustituyente bromo se puede entonces convertir en compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo. Cualquier método convencional para la carbonilación de un bromuro de arilo se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente alcohol secundario correspondiente a $-CH(OH)-R^7$ y R^7 es alquilo inferior, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente formilo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente alcohol secundario correspondiente a $-CH(OH)-R^7$ y R^7 es alquilo inferior. Cualquier método convencional para convertir un aldehído en un alcohol secundario, tal como la reacción de Grignard, se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es $-CH(OH)-R^7$ y R^7 es alquilo inferior están disponibles, el sustituyente alcohol secundario se puede entonces convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es $-C(=O)-R^{11}$ y R^{11} es alquilo inferior. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente alcohol a un sustituyente cetona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es $-C(=O)-R^{11}$ y R^{11} es alquilo inferior están disponibles, el sustituyente cetona se puede convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es $-C(=NOH)-R^{10}$ y R^{10} es alquilo inferior. Cualquier método convencional de transformación de un sustituyente cetona en un sustituyente oxima se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente cianohidrina correspondiente a $-CH(OH)-R^7$ y R^7 es ciano, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo también se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente formilo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente cianohidrina correspondiente a $-CH(OH)-R^7$ y R^7 es ciano. Cualquier método convencional para la conversión de un sustituyente aldehído a un sustituyente cianohidrina se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es cianohidrina están disponibles, el sustituyente ciano se puede entonces convertir en compuestos de fórmula I en donde R^4 es $-CH(OH)-R^7$ y R^7 es $-C(=O)NH_2$. Cualquier método convencional para la hidrólisis de un nitrilo a una amida se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetilo), los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente formilo puede reaccionar con 2,4-tiazolidinadiona para obtener los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometilo) (*J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1619-1630; PCT Intl. Appl. 9743283, 20 Nov. 1997). Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometilo) se pueden entonces convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetilo) por reducción del doble enlace carbono-carbono usando 2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridina-3,5-dicarboxilato de dietilo y gel de sílice en tolueno.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetilo), los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo también se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente formilo puede reaccionar con hidantoina para obtener los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilidenometilo) (*Egyptian Journal of Chemistry* **1987**, 30, 281-294). Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilidenometilo) entonces se puede convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetilo) mediante hidrogenación catalítica del doble enlace carbono-carbono.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente metilhidantoina, los compuestos amino heteroaromáticos conocidos de fórmula X en donde R^4 es bromo se pueden usar como materiales de partida (si $Y=CH$, entonces el compuesto de fórmula X es la 2-amino-5-bromopiridina comercialmente disponible; si $Y=N$, entonces el compuesto de fórmula X es la 2-amino-5-bromopirazina conocida. En esta secuencia de reacción, el grupo amino se puede proteger usando cualquier grupo protector de amino convencional que se puede escindir para proporcionar el grupo amino libre, siendo el grupo preferido el grupo protector de amino trimetilacetilo. Una vez el grupo amino está protegido, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente acetilo y en donde el grupo amino se protege como la trimetilacetil amida. La reacción de acoplamiento de Stille mediada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático con 1-etoxivinil-tri-n-butilestano comercialmente disponible seguido de hidrólisis ácida del intermediario etil enol éter se puede utilizar para efectuar esta conversión (*Synthesis* **1997**, 1446-1450). Después, los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente acetilo y en donde el grupo amino se protege como la trimetilacetil amida se puede convertir en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente metilhidantoina y en donde el grupo amino se protege tal como la trimetilacetil amida usando las condiciones de reacción Bucherer-Bergs (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11(6), 777-780). La desprotección de la trimetilacetil amida bajo condiciones básicas estándar pueden proporcionar los compuestos amino heteroaromáticos deseados de fórmula X en donde R^4 es metilhidantoina. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es metilhidantoina pueden entonces condensarse con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente metilhidantoina. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es un anillo heteroaromático sin sustituir o mono-sustituido de cinco o seis miembros unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina, con dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno o nitrógeno; dicho anillo heteroaromático mono-sustituido estando mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea el átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, cloro, bromo, nitro, amino, metilo, metoxilo o hidroxilo, los compuestos amino heteroaromáticos conocidos de fórmula X en donde R^4 es bromo se pueden usar como materiales de partida (si $Y=CH$, entonces el compuesto de fórmula X es la 2-amino-5-bromopiridina comercialmente disponible; si $Y=N$, entonces el compuesto de fórmula X es la 2-amino-5-bromopirazina conocida). En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es los anillos heteroaromáticos de cinco o seis miembros sin sustituir o mono-sustituidos mencionados anteriormente. Cualquier método convencional para el acoplamiento mediado por paladio de un sustituyente bromo aromático con un ácido bórico heteroaromático (tal como la reacción de acoplamiento de Suzuki) o con un reactivo estanilo (de estaño) heteroaromático (tal como

la reacción de acoplamiento de Stille) se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R⁴ es el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros sin sustituir o mono-sustituido deseado se puede condensar entonces con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros mono-sustituido o sin sustituir deseado unido por un átomo de carbono del anillo en la posición 5 del anillo de piridina o pirazina, con dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno o nitrógeno; estando dicho anillo mono-sustituido heteroaromático mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea dicho átomo de carbono del anillo enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, cloro, bromo, nitro, amino, metilo, metoxilo o hidroxilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un anillo heteroaromático bicíclico de nueve o diez miembros con un heteroátomo seleccionado del grupo consistente de oxígeno, nitrógeno, o azufre y unido por un átomo de carbono del anillo, estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de reacción descrita anteriormente usando el ácido bórico heteroaromático fusionado deseado o reactivos de estaño heteroaromáticos fusionados.

Si se desea producir compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R⁴ es un anillo arilo sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina, con dicho anillo arilo conteniendo seis átomos de carbono; estando dicho anillo arilo mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, cloro, bromo, nitro, amino, metilo, metoxilo o hidroxilo, los compuestos amino heteroaromáticos conocidos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R⁴ es bromo también se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R⁴ es el anillo arilo sin sustituir o mono-sustituido anteriormente mencionado. Cualquier método convencional para el acoplamiento mediado por paladio de un sustituyente bromo aromático con un ácido bórico heteroaromático, tal como la reacción de acoplamiento de Suzuki, se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R⁴ es el anillo arilo mono-sustituido o sin sustituir deseado se puede condensar con los compuestos de fórmula IX vía acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es el anillo arilo mono-sustituido o sin sustituir. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un anillo de arilo mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina, con dicho anillo arilo conteniendo seis átomos de carbono; dicho anillo arilo mono-sustituido estando mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente nitro, estos compuestos con el sustituyente nitro se pueden entonces convertir en el correspondiente sustituyente amino. Cualquier método convencional para la reducción de un grupo nitro a un grupo amino se puede utilizar para efectuar esta conversión. Por otro lado, una vez los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un anillo arilo mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina, con dicho anillo de arilo conteniendo seis átomos de carbono; dicho anillo de arilo mono-sustituido estando mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea el átomo del anillo enlazante con un sustituyente metoxilo, esos compuestos con sustituyente metoxilo se pueden entonces convertir en el correspondiente sustituyente hidroxilo. Cualquier método convencional para la desmetilación de un grupo metoxilo aromático a un grupo hidroxilo aromático se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente (tetrahydro-furan-2-ilo), los compuestos amino heteroaromáticos conocidos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R⁴ es bromo también se pueden usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente (4,5-dihidro-furan-2-ilo). La reacción de acoplamiento de Stille mediada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático (*Syn. Lett.* **1995**, 1227-1228). Con el conocido tributil(4,5-dihidro-2-furanil)estano (WO 01/62233) se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos amino heteroaromáticos resultantes de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente (4,5-dihidro-furan-2-ilo) se puede entonces convertir en los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente (tetrahydro-furan-2-ilo). Cualquier método convencional para la reducción del doble enlace carbono-carbono a un hidrocarburo saturado se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente (tetrahydro-furan-2-ilo) están disponibles, éstos se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (tetrahydro-furan-2-ilo). Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente (5,6-dihidro-4H-piran-2-ilo), los compuestos amino heteroaromáticos conocidos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R⁴ es bromo también se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente (5,6-dihidro-4H-piran-2-ilo). La reacción de acoplamiento de Stille mediada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático con el 5,6-dihidro-2-(tributylestanil)-4H-pirano comercialmente disponible se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente (5,6-dihidro-4H-piran-2-ilo) que entonces se puede condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los

compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (5,6-dihidro-4H-piran-2-ilo). Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

5 Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente imidazolina, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si $Y=CH$, entonces se puede usar la 2-amino-5-cianopiridina comercialmente disponible como material de partida; y (2) En la fórmula X, si $Y=N$ entonces la 2-amino-5-cianopirazina conocida, que se puede preparar de acuerdo a *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, 24(5), 1371-1372, se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente ciano se
10 puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente imidazolina. Cualquier método convencional para la adición nucleofílica de etilenodiamina a un grupo aromático ciano se puede utilizar para efectuar esta conversión (*Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9(3), 585-592). Los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente imidazolina se puede entonces condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente imidazolina. Al
15 llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente correspondiente a $-C(=O)NH-OH$, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula
20 I, si $Y=CH$, entonces el 5-cloro-piridina-2-carboxilato de metilo conocido se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula I, si $Y=N$ entonces el 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo comercialmente disponible se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxilato de metilo conocido se puede convertir en el correspondiente ácido carboxílico. La hidrólisis del éster metílico del ácido carboxílico al ácido carboxílico sin desplazamiento del sustituyente cloro se puede conseguir usando carbonato potásico en agua/tetrahidrofurano (*Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 3057-3063). El ácido 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxílico
25 resultante se puede entonces convertir en el correspondiente éster terc-butílico. Cualquier método de esterificación convencional para convertir un ácido carboxílico en éster terc-butílico de ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión (*Tetrahedron* **1990**, 46, 3019-3028). El 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxilato de terc-butilo entonces se puede convertir en el correspondiente 5-[fluoro]heteroaromático-2-carboxilato de terc-butilo usando fluoruro de plata (I) en acetonitrilo (*J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3902-3907). Después, el 5-[fluoro]heteroaromático-2-carboxilato de terc-butilo se puede convertir en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente terc-butil carboxilato. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un grupo flúor aromático con amoníaco para conseguir un grupo amino aromático se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de
30 fórmula X en donde R^4 es un sustituyente terc-butil carboxilato entonces se puede condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente terc-butil carboxilato. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente terc-butil carboxilato están disponibles, se pueden convertir en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es carboxilo. Cualquier método convencional para la hidrólisis ácida de un éster terc-butílico a un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es carboxilo están disponibles, éstos se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente correspondiente a $-C(=O)NH-OH$ (el sustituyente hidroxi amida de ácido carboxílico). En esta secuencia de reacción, cualquier método convencional para reaccionar un ácido carboxílico con el hidrocloreto de O-(terc-butil)hidroxilamina comercialmente disponible a partir del correspondiente análogo de terc-butoxi amida de ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. El análogo de terc-butoxi amida de ácido carboxílico resultante se puede entonces desproteger bajo condiciones ácidas para obtener los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente correspondiente a $-C(=O)NH-OH$ (el sustituyente hidroxi amida de ácido carboxílico).
45

50 Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un anillo 3-metil-[1,2,4]oxadiazol, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente carboxi se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacciones, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente carboxi se pueden convertir en los correspondientes cloruros de acilo. Cualquier método convencional para convertir un ácido carboxílico en un cloruro de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. Después, el cloruro de acilo se puede tratar con acetamida oxima para obtener los compuestos intermediarios de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente acetamida oxima éster. Finalmente, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es el sustituyente acetamida oxima éster se pueden deshidratar bajo condiciones térmicas para obtener los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un anillo 3-metil-[1,2,4]oxadiazol (*J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2726-2735).
55

60 Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (bis-hidroximetil)metilo, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si $Y=CH$, entonces la 5-bromo-2-nitropiridina comercialmente disponible se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si $Y=N$ entonces la 2-bromo-5-nitropirazina conocida se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde
65 R^4 es un sustituyente (ácido malónico dialquil éster). Cualquier método convencional para el desplazamiento de un sustituyente bromo aromático con un malonato de dialquilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos 5-(ácido malónico dialquil éster)-2-nitro-heteroaromáticos resultantes están disponibles, el sustituyente nitro se puede convertir en los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es el sustituyente

deseado (ácido malónico dialquil éster). Cualquier método convencional para la reducción de un sustituyente nitro a un sustituyente amino se puede utilizar para efectuar esta conversión. Estos compuestos de fórmula X en donde R⁴ es un sustituyente (ácido malónico dialquil éster) puede entonces condensarse con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (ácido malónico dialquil éster). Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (ácido malónico dialquil éster) están disponibles, el sustituyente (ácido malónico dialquil éster) se puede entonces convertir en los compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (bis-hidroximetil)metilo. Cualquier método convencional para la reducción de un éster a un alcohol se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (bis-hidroximetil)metoxilo, los siguientes compuestos heteroaromáticos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula I, si Y=CH, entonces el 5-cloro-piridina-2-carboxilato de metilo conocido se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula I, si Y=N entonces el 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo comercialmente disponible se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxilato de metilo conocido se puede convertir en el correspondiente ácido carboxílico. La hidrólisis del carboxilato de metilo sin desplazamiento del sustituyente cloro se puede conseguir usando carbonato potásico en agua/tetrahidrofurano (*Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 3057-3063). El ácido 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en el correspondiente éster (bis-benciloximetil)metílico. Cualquier método de esterificación convencional para convertir un ácido carboxílico a un éster carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Después, el sustituyente cloro en el 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxilato de (bis-benciloxi-metil)metilo resultante se puede desplazar directamente con 1,3-dibenciloxi-2-propanol para producir el correspondiente 5-[(bis-benciloximetil)metoxi]-heteroaromático-2-carboxilato de (bis-benciloximetil)metilo. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente cloro aromático con un alcohol secundario se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos 5-[(bis-benciloximetil)metoxi]heteroaromático-2-carboxilato de (bis-benciloximetil)metilo completamente protegidos están disponibles, pueden convertirse en los correspondientes ácidos carboxílicos. Cualquier método convencional para la hidrólisis de un éster en un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. El ácido 5-[(bis-benciloximetil)metoxi]heteroaromático-2-carboxílico puede entonces convertirse en la correspondiente acil azida. Cualquier método convencional para convertir un ácido carboxílico en una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La reorganización de Curtius que involucra la pirólisis de la resultante azida de acilo en presencia de alcohol de terc-butilo puede proporcionar los compuestos de fórmula X en donde R⁴ es (bis-benciloximetil)metoxilo y en donde el grupo amino está protegido como el carbamato de terc-butilo. La desprotección del carbamato de terc-butilo bajo las condiciones estándar pueden proporcionar los compuestos amino heteroaromáticos deseados de fórmula X en donde R⁴ es (bis-benciloximetil)-metoxilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R⁴ es (bis-benciloximetil)metoxilo pueden entonces condensarse con los compuestos de fórmula IX vía acoplamiento de péptido convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es (bis-benciloximetil)metoxilo. Para llevar a cabo esta reacción, se puede utilizar cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico para efectuar esta conversión. La desprotección de los bencil éteres bajo condiciones estándar de hidrogenación pueden proporcionar los compuestos deseados de fórmula I en donde R⁴ es un sustituyente (bis-hidroximetil)metoxilo.

Los compuestos de fórmula I poseen un átomo de carbono asimétrico a través del cual el grupo -CH₂R³ y los sustituyentes de amida están conectados. De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración preferida de este carbono es "R".

Si se desea producir el isómero R o el isómero S de los compuestos de fórmula I, estos compuestos pueden aislarse como el isómero deseado mediante métodos químicos convencionales. El método químico preferido es la utilización de pseudoefedrina como auxiliar quirral para la alquilación asimétrica de los ácidos fenilacéticos de fórmula V (*J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496-6511). para formar los ácidos R deseados de fórmula IX, los compuestos de fórmula V donde R²⁰ es tioalquilo inferior y R² es como se ha descrito antes se convierten primero en las amidas de pseudoefedrina usando 1R,2R(-)-pseudoefedrina como el enantiómero deseado de pseudoefedrina. Cualquier método convencional para convertir un ácido carboxílico en una carboxamida se puede utilizar para efectuar esta conversión. Las amidas de pseudoefedrinas pueden sufrir alquilaciones altamente diastereoselectivas con haluros de alquilo para proporcionar productos amida a-substituidos correspondientes a la fórmula IX. Estas amidas altamente enriquecidas diastereoméricamente pueden convertirse en los ácidos carboxílicos R altamente enriquecidos diastereoméricamente de fórmula IX donde R²⁰ es tioalquilo inferior y R² es como se ha descrito antes mediante métodos de hidrólisis ácida convencional para convertir una carboxamida en un ácido carboxílico. Estos ácidos carboxílicos R de fórmula IX donde R²⁰ es tioalquilo inferior y R² es como se ha descrito antes pueden convertirse en los isómeros R de fórmula I donde R²⁰ es tioalquilo inferior y R² es como se ha descrito antes. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico, sin racemización, se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I donde R²⁰ es tioalquilo inferior y R² es como se ha descrito antes están disponibles, éstos pueden convertirse en los correspondientes R compuestos de fórmula I donde R²⁰ es sulfonil alquilo inferior y R² es como se ha descrito antes por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tio alquilo en los correspondientes grupos sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

Por otro lado, los ácidos carboxílicos R de fórmula IX donde R²⁰ es tioalquilo inferior y R² es como se ha descrito antes puede primero oxidarse en los compuestos R de fórmula IX donde R²⁰ es sulfonil alquilo inferior y R² es como

se ha descrito antes. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tioalquilo en el correspondiente grupo sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión. Estos compuestos pueden convertirse entonces en los correspondientes compuestos R de fórmula I donde R^{20} es sulfonil alquilo inferior y R^2 es como se ha descrito antes. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico, sin racemización, se puede utilizar para efectuar esta conversión.

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

La resolución de racematos de los compuestos de la fórmula IX puede también alcanzarse mediante la formación de los correspondientes ésteres o amidas diastereoméricas. Estos ésteres o amidas diastereoméricas pueden prepararse mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos de fórmula IX con un alcohol quiral o una amina quiral. Esta reacción puede llevarse a cabo usando cualquier método convencional de acoplamiento de un ácido carboxílico con un alcohol o una amina. Los correspondientes diastereómeros de compuestos de la fórmula IX pueden entonces separarse usando cualquier método convencional de separación. Los ésteres o amidas resultantes diastereoméricas puras pueden entonces hidrolizarse para proporcionar los correspondientes isómeros R o S puros. La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo usando métodos convencionales conocidos para hidrolizar un éster o una amida sin racemización. Finalmente, la separación de los isómeros R y S pueden también alcanzarse usando una hidrólisis enzimática de éster de cualquier éster de alquilo inferior correspondiente al compuesto de fórmula VIII (*Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7053-7056), que resulta en la formación del correspondiente éster y ácido quiral. El éster y el ácido pueden separarse mediante cualquier método convencional de separación de un ácido a partir de un éster. La configuración de fórmula VIII que se produce mediante este método de resolución se lleva a cabo a través de la totalidad del esquema de reacción para producir los isómeros R o S deseados de fórmula I.

La resolución de racematos de los compuestos de la fórmula IX puede también lograrse vía la formación de los correspondientes ésteres o amidas diastereoméricas. Estos ésteres o amidas diastereoméricas pueden prepararse mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos de fórmula IX con un alcohol quiral o una amina quiral. Esta reacción puede llevarse a cabo usando cualquier método convencional de acoplamiento de un ácido carboxílico con un alcohol o una amina. Los correspondientes diastereómeros de compuestos de fórmula IX pueden entonces separarse usando cualquier método convencional de separación. Los ésteres o amidas diastereoméricas puras resultantes pueden entonces hidrolizarse para proporcionar los correspondientes isómeros R o S puros. La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo usando métodos convencionales conocidos para hidrolizar un éster o una amida sin racemización. Finalmente, la separación de isómeros R y S pueden también lograrse usando una hidrólisis de éster enzimática de cualquier éster de alquilo inferior correspondientes al compuesto de la fórmula VIII (*Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7053-7056), que resulta en la formación de los correspondientes ácidos y éster quiral. El éster y el ácido pueden separarse mediante cualquier método convencional de separación de ácido de un éster. La configuración de fórmula VIII que se produce mediante este método de resolución se lleva a cabo a través de la totalidad del esquema de reacción para producir isómeros los R o S deseados de fórmula I.

La Patente Estadounidense No. 6.320.050 se dirige a propionamidas N-heteroaromáticas 2, 3-di-sustituidas como activadores de glucoquinasa. Las designaciones de sustituyentes para grupos funcionales de fórmula I de la presente invención son como se proporcionan aquí.

Todos los compuestos de la presente invención listados en los Ejemplos de aquí activan la glucoquinasa *in vitro* mediante el procedimiento de Actividad Biológica del Ejemplo A. De esta forma, aumentan el flujo del metabolismo de glucosa, que causa el aumento de secreción de insulina. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I son activadores de glucoquinasa útiles para incrementar la secreción de insulina.

Los siguientes compuestos, cuando se administran oralmente de acuerdo con el ensayo descrito en la Actividad Biológica del Ejemplo B, presentan un descenso estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) en la glucosa en sangre comparada con el vehículo para dos puntos de tiempo de ensayo consecutivos.

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida;
3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanesulfonil-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida;

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida;

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida; y

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida.

En base a la capacidad de los activadores de glucoquinasa, se pueden utilizar los compuestos de fórmula I anteriores como medicamentos para el tratamiento de la diabetes de tipo II. Por lo tanto, tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I también son un aspecto de la presente invención, tal como un procedimiento para la elaboración de tales medicamentos, dicho procedimiento comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica, por ejemplo, combinando un compuesto de fórmula I con un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La presente invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la presente invención comprenden un compuesto listado anteriormente con una actividad preferida como activador de la glucoquinasa *in vivo*, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras o blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. También se pueden administrar rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios; localmente o percutáneamente, por ejemplo usando pomadas, cremas, geles o soluciones; o parenteralmente, por ejemplo vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, o transdérmica, usando por ejemplo, soluciones inyectables. Además, la administración puede llevarse a cabo sublingualmente o como un aerosol, por ejemplo, en forma de un espray.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden compuestos de fórmula I, y/o las sales de los mismos, se pueden elaborar de cualquier modo conocido en el campo, por ejemplo mediante métodos de mezcla convencional, encapsulación, disolución, granulación, emulsión, concentración, elaboración de grageas, o procesos de liofilización. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden formular con vehículos terapéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos. Lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido estérico o sus sales se pueden usar como tales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blandas incluyendo por ejemplo aceites vegetales, ceras y grasas, polioles semi-sólidos o líquidos, etc. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, se puede dar el caso que generalmente no se requie-

ran vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blandas. En tales casos, los vehículos farmacéuticamente aceptables se consideran por incluir cápsulas de gelatina blandas. Vehículos adecuados para la elaboración de soluciones y jarabes son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Vehículos adecuados para soluciones inyectables son agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, fosfolípidos y surfactantes. Vehículos apropiados para supositorios son aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos.

Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Tal como se menciona anteriormente, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, incluyendo otros ingredientes activos adicionales que no sean los de fórmula I.

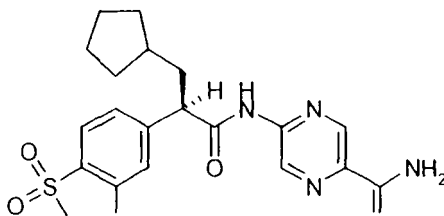
Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con esta invención indica una cantidad de compuesto que es efectiva para tratar la obesidad y/o diabetes de tipo II. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está dentro del alcance del campo. La cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de amplios límites y se puede determinar de un modo conocido en el campo. Tales dosis se podrán ajustar a los requerimientos individuales en cada caso en particular incluyendo el compuesto(s) específicos a administrar, la vía de administración, la condición a tratar, así como en paciente a tratar. En general, en el caso de administración oral o parenteral a humanos adultos con un peso aproximado de 70 Kg, una dosis diaria de alrededor de 100 mg a alrededor de 1.000 mg sería la apropiada. La dosis diaria se puede administrar se puede administrar como una única dosis o como dosis divididas, o para administración parenteral, se puede dar como una infusión continua.

Las formas preferidas de uso son la administración intravenosa, intramuscular u oral, la más preferida es la administración oral.

La presente invención se entenderá mejor a partir de los siguientes ejemplos, que están a modo de ilustración y no intentan limitar la invención definida en las reivindicaciones, que siguen a los mismos.

Ejemplo 1

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución de trifenilfosfina (28,80 g, 109,8 mmol) e imidazol (14,9 g, 219,6 mmol) en cloruro de metileno (160 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con yodo (27,87 g, 109,8 mmol). La mezcla de reacción entonces se trató gota a gota con una solución de ciclopentilmetanol (10,00 g, 99,8 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con agua (50 mL), y la mezcla de reacción además se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío a 25°C. El sólido resultante se lavó con pentano (4 x 50 mL) y se filtró a través de un filtro de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío a 25°C para obtener yodometilciclopentano (18,48 g, 88%) como un líquido claro incoloro: EI-HRMS m/e calculado para C₆H₁₁I (M⁺) 209,9906, obtenido 209,9911.

Una solución de tricloruro de aluminio (54,9 g, 412 mmol) en cloroformo (180 mL) bajo argón se enfrió a 0°C y entonces se trató gota a gota con una solución de metil cloroacetato (24,3 mL, 264 mmol) en cloroformo (180 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se trató gota a gota con una solución de 2-clorotioanisol (39,4 g, 247 mmol) en cloroformo (180 mL). La mezcla de reacción se volvió de color rojo. La mezcla de reacción resultante se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se puso lentamente en hielo (700 mL). La mezcla amarilla resultante se agitó durante 15 min y entonces se filtró a través de celite para eliminar las sales de aluminio. El filtrado entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 50 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acetato de metilo (36,4 g, 60%) como un sólido de color amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₉ClO₃S (M⁺) 243,9961, obtenido 243,9958.

Una solución de (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acetato de metilo (61,7 g, 252 mmol) en tolueno (120 mL) se calentó a 50°C. Esta solución calentada entonces se trató gota a gota con una solución 3M acuosa de hidróxido sódico (105 mL, 313 mmol) vía un cuentagotas, teniendo el cuidado de mantener la temperatura por debajo de 60°C. Tras

completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante otras 1,5 h, durante este tiempo, se empezó a formar un precipitado de color amarillo. Transcurrido este tiempo, se eliminó el calor, y la solución templada se trató gota a gota con ácido clorhídrico concentrado (10,6 mL, 290 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a 25°C y entonces se agitó a 25°C durante 16 h. El sólido se filtró y entonces se lavó con agua (50 mL) y tolueno (50 mL). El sólido se secó por succión durante 1 h y entonces se secó en un evaporador a un elevado vacío para obtener el ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acético (57,22 g, 98%) en forma de sólido de color blanco: pf 166°C (dec); FAB-HRMS m/e calculado para $C_9H_7ClO_3S$ (M+Na)⁺ 252,9702, obtenido 252,9700.

Un matraz de reacción equipado con agitador magnético se cargó con hidrato de hidrazina (8,5 mL, 273 mmol). El hidrato de hidrazina se enfrió a -50°C y entonces se trató con ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acético (12,6 g, 54,6 mmol) en una porción. Aparece una exotermia que alcanza la temperatura. La mezcla lechosa blanca resultante entonces se calentó a 80°C. Tras alcanzar 80°C, se extrajo la fuente de calor, y la mezcla de reacción entonces se trató con hidróxido potásico (2,09 g, 31,7 mmol) en una porción. Se observó una exotermia. La reacción entonces se agitó a 25°C hasta que la temperatura de reacción se volvió a enfriar hasta 80°C. En ese instante, se añadió otra porción de hidróxido potásico (2,09 g, 31,7 mmol). De nuevo, se observó una exotermia, y la mezcla de reacción resultante se dejó volver a enfriar a 80°C. Una vez a 80°C, se añadió una tercera porción de hidróxido potásico (2,09 g, 31,7 mmol) a la mezcla de reacción. Se observó otra exotermia, y tras volver a enfriar a 80°C, se añade la cuarta y última porción de hidróxido potásico (2,09 g, 31,7 mmol). En ese instante, se introdujo la fuente de calor, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción homogénea resultante se enfrió a 25°C y entonces se diluyó con agua (12 mL). La mezcla de reacción entonces se transfirió a un embudo de decantación, añadiendo hasta alcanzar agua (12 mL) y éter dietílico (40 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se transfirió a un matraz. La fase orgánica se extrajo con agua (2 x 15 mL). Las fases acuosas se combinaron y se trataron con heptano (20 mL), y la mezcla de reacción resultante se agitó enérgicamente. Esta solución agitada entonces se trató gota a gota con ácido clorhídrico concentrado (26 mL) durante 30 min mientras la temperatura se conservaba por debajo de los 50°C con un baño de hielo. Se formó una suspensión turbia, y esta suspensión se agitó a 25°C durante 3 h. El sólido que se formó se recogió por filtración y entonces se lavó secuencialmente con una solución 1N acuosa de ácido clorhídrico (2 x 6 mL), heptano (1 x 12 mL), y una solución de heptano/éter dietílico (15 mL, 4:1). El sólido resultante se secó bajo un elevado vacío para obtener el ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acético (10,48 g, 89%) como un sólido de color blanco apagado: pf 105,6-108,4°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_9H_9ClO_2S$ (M⁺) 216,0012, obtenido 216,0022.

Una mezcla de ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acético (10,48 g, 48,4 mmol) y carbonato potásico (20,1 g, 145,1 mmol) en acetona (65 mL) se enfrió a -10°C. La solución de color amarillo pálido entonces se trató gota a gota con cloruro de trimetilacetilo (6,25 mL, 50,8 mmol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -10°C durante 15 min y entonces se dejó templar a 0°C donde se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se re-enfrió a -10°C y entonces se trató con (1R,2R)-(-)-pseudofedrina (11,99 g, 72,5 mmol), resultando en una exotermia. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y entonces se calentó a 25°C donde se agitó durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, el análisis por cromatografía en capa fina indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción entonces se trató con agua (50 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 mL). Las fases acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. El material bruto se recrystalizó a partir de acetato de etilo (45 mL) y hexanos (80 mL) para obtener 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-acetamida (13,75 g, 78%) como un sólido de color amarillo pálido: pf 111,5-112,9°C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{22}ClNO_2S$ (M+H)⁺ 364,1138, obtenido 364,1142.

Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (17,9 mL, 85 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL) se enfrió a -78°C y entonces se trató con una solución 2,34M de n-butil-litio en hexanos (33,9 mL, 79,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min y entonces se trató lentamente con una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-acetamida (13,75 g, 37,8 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -65°C. La mezcla de reacción resultante de color amarillo anaranjado se agitó a -78°C durante 15 min y entonces se dejó templar a 0°C donde se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción entonces se re-enfrió a -78°C y entonces se trató con una solución de yodometilciclopentano (11,9 g, 56,7 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (9,6 mL, 79,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 30 min y entonces se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y entonces se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (1 x 100 mL). La fase acuosa entonces se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El material resultante entonces se re-disolvió en acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución al 10% de ácido sulfúrico acuoso (2 x 100 mL) y una solución acuosa al 10% de bicarbonato sódico (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. El material bruto se recrystalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para obtener 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-propionamida (11,36 g, 67%) en forma de sólido de color amarillo pálido: pf 113,8-117,6°C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{32}ClNO_2S$ (M-H)⁺ 444,1764, obtenido 444,1765.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-propionamida (11,36 g, 25,5 mmol) en dioxano (45 mL) se trató con una solución acuosa al 9N de ácido sulfúrico (28 mL). La mezcla de reacción resultante entonces se calentó a 105°C durante 16 h. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C con un baño de hielo, y el producto precipitó por la adición de agua (200 mL). La suspensión se agitó a

0°C hasta que el sobrenadante, que inicialmente era turbio, se volvió claro y de color amarillo pálido. El sólido se filtró y se secó por succión. El material sólido se disolvió en ácido acético glacial caliente (15 mL), y la solución caliente se trató con agua (10 mL) para iniciar la cristalización. La mezcla se dejó enfriar a 25°C y entonces se trató con una cantidad adicional de agua (20 mL). Tras agitar a 25°C durante 1 h, el sólido se recogió por filtración. El sólido se secó en un evaporador a un elevado vacío con pentóxido de fósforo para obtener el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (7,46 g, 98%) en forma de sólido de color blanco: pf 116,9-119,2°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₉ClO₂S (M)⁺ 298,0794, obtenido 298,0804.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (15,68 g, 52,5 mmol) en ácido fórmico (10 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuosa 30% (30 mL). La solución resultante se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 16 h. El producto precipitó por la adición de agua (120 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó por succión. La cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo más ácido acético 1%) proporcionó el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (13,93 g, 80%) en forma de sólido de color blanco: pf 123,9-126,2°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₉ClO₄S (M+H)⁺ 331,0771, obtenido 331,0776.

Una solución de 2-amino-5-cianopirazina (500,0 mg, 4,162 mmol) en 1,4-dioxano (8,3 mL) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (305,1 mg, 2,497 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletlenodiamina (241,8 mg, 2,081 mmol), y di-terc-butil dicarbonato (2,9 mL, 12,49 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 20 h y entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-[[bis[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]]amino]-2-pirazinacarbonitrilo en forma de sólido de color blanco: pf 67-68°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₅H₂₀N₄O₄ (M+Na)⁺ 343,1377, obtenido 343,1379.

Una solución de 5-[[bis[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]]amino]-2-pirazinacarbonitrilo (305,7 mg, 0,954 mmol) en dimetil sulfóxido (5,8 mL) se trató con hidroxilamina hidrocloreto (333,8 mg, 4,804 mmol) y piperidina (0,50 mL, 5,050 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 50 min y entonces se particionó entre acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionando la 5-[[bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]]amino]-N-hidroxi-2-pirazinacarboximidamida en forma de sólido de color blanco (186,2 mg, 55%): pf 185-186°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₅H₂₃N₅O₅ (M+H)⁺ 354,1772, obtenido 354,1775.

Una solución de la 5-[[bis[(1,1-dimetil-etoxi)carbonil]]amino]-N-hidroxi-2-pirazinacarboximidamida (77,0 mg, 0,218 mmol) en piridina (2 mL) a 25°C se trató con 9-fluorenilmetil cloroformiato (68,0 mg, 0,263 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 45 min. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo, agua, y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La mezcla se agitó y se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/9 a 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionando la 5-[[bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]]amino]-N-[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]oxi]-2-pirazina carboximidamida deseada. Este material se disolvió en cloruro de metileno (0,5 mL). La solución se enfrió a 0°C y entonces se trató con ácido trifluoroacético (0,16 mL, 2,077 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se trató con ácido trifluoroacético adicional (1,0 mL, 12,99 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción además se trató con ácido trifluoroacético (1,0 mL, 12,99 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno, se lavó tres veces con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró al vacío, y entonces se secó bajo un elevado vacío para obtener 5-amino-N-[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]oxi]-2-pirazinacarboximidamida (36,7 mg, 44,9%) en forma de sólido de color blanco: LRMS para C₂₀H₁₇N₅O₃ (M+H)⁺a m/z = 376.

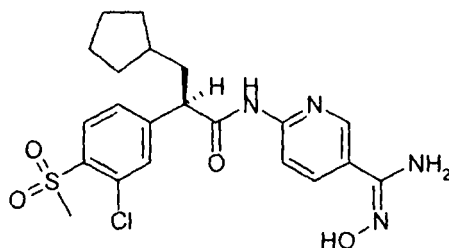
Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (140,0 mg, 0,423 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con N,N-dimetilformamida (1 gota) seguido de cloruro de oxalilo (0,08 mL, 0,917 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un aceite. Una solución de este aceite en cloruro de metileno (2 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución de 5-amino-N-[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]oxi]-2-pirazinacarboximidamida (210 mg, asumiendo 0,45 mmol) y piridina (0,04 mL, 0,495 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) seguido de tetrahidrofurano (1 mL) alcanzando la solución la mezcla de reacción. La mezcla de reacción naranja resultante se trató con piridina (0,04 mL, 0,495 mmol) y entonces se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 22 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/4 a 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la (R)-3-cloro-α-(ciclopentil-metil)-N-[2-[[[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]oxi]-amino]iminoetil]-5-pirazinil]-4-(metilsulfonil)benceno-acetamida (151,9 mg, 52,2%) como una espuma de color blanco apagado: LRMS durante C₃₅H₃₄ClN₅O₆S (M+H)⁺a m/z=688.

Una solución de (R)-3-cloro-α-(ciclopentilmetil)-N-[2-[[[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]-carbonil]oxi]amino]iminoetil]-5-pirazinil]-4-(metil-sulfonil)bencenoacetamida (130,0 mg, 0,189 mmol) en piridina (2 mL) se trató con trietilamina (0,26 mL, 1,865 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución 0,1N acuosa de ácido clorhídrico seguido de

una solución acuosa de sulfato de cobre (II), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice 2/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimido-il)-pirazin-2-il]-propionamida (42,1 mg, 47,8%) en forma de sólido de color blanco: pf 117-121°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₄ClN₅O₄S (M+H)⁺ 466,1311, obtenido

Ejemplo 2

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamida

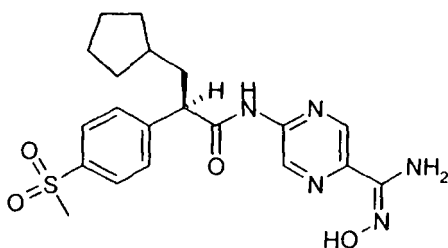


Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 300 mg, 0,91 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y N,N-dimetilformamida (1 gota) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,52 mL, 1,04 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. El residuo entonces se trató con una solución de 2-amino-5-cianopiridina (216 mg, 1,80 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y piridina (0,37 mL, 4,5 mmol). La reacción entonces se agitó a 25°C durante 16 h. En ese instante, la reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron durante sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-(5-ciano-piridin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida (53 mg, 86%) como un aceite incoloro: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₂ClN₃O₃S (M+H)⁺ 432,1143, obtenido

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-(5-ciano-piridin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida (74 mg, 0,17 mmol) en etanol (1 mL) y agua (0,5 mL) se trató con hidroxilamina hidroc্লuro (14 mg, 0,21 mmol) y carbonato sódico (9 mg, 0,08 mmol). Esta solución entonces se calentó a 70°C durante 1,5 h, transcurrido ese tiempo, el producto precipitó de la solución. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para obtener 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamida (27 mg, 34%) en forma de sólido de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₅ClN₄O₄S (M+H)⁺ 465,1358, obtenido 465,1362.

Ejemplo 3

3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonyl-fenil)-propionamida



Una mezcla de ácido 4-(metiltio)-fenilacético (50 g, 272 mmol) en tetrahidrofurano (250 mL) se trató con carbonato potásico recién triturado (93,8 g, 679 mmol). Se obtuvo una isoterminia muy suave, y la suspensión blanca resultante se agitó a 25-26°C durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se enfrió a -10°C y se trató con cloruro de trimetilacetilo (35,5 mL, 285 mmol) durante 30 min. Tras completar la adición, la mezcla de reacción entonces se agitó a -10°C a -5°C durante 30 min y entonces se trató con (1R,2R)-(-)-pseudoefedrina (59,5 g, 353 mmol) en porciones durante 15 min mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre -10°C y -4°C. La mezcla de reacción entonces se agitó a -7°C a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción entonces se trató a 0°C mediante la adición de agua (150 mL). Tras agitar enérgicamente durante 10 min, se añadió tolueno (150 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 100 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con tolueno (1 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución 1N acuosa de ácido sulfúrico (1 x 200 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 200 mL), y una solución de agua/solución de cloruro sódico acuosa saturada (1:1, 1 x 50 mL). La fase orgánica resultante entonces se concentró

ES 2 291 697 T3

al vacío para obtener un sólido de color blanco. Este sólido blanco se secó durante toda la noche bajo un elevado vacío (0,4 mm Hg) para obtener la N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetamida bruta (82,8 g, pureza del 92,6% por análisis de cromatografía líquida de alta resolución). Este material se disolvió en tolueno (225 mL) a reflujo. Tras dejar en una nevera todo el fin de semana, el material cristalino resultante se recogió por filtración, se lavó con tolueno frío (3 x 35 mL), y se secó bajo un elevado vacío para obtener la N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetamida (66,1 g, 73,1%) en forma de cristales blancos: pf 112-113°C; pureza del 99,6% mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución. Las condiciones de la cromatografía líquida de alta resolución son las siguientes:

10	Columna:	ES Si, 3 μ , 5 x 150 mm
	Fase Móvil:	tetrahidrofurano 30% en heptano a 1 mL/min
	Detección:	UV, 259 nm
15	Tiempo de Retención:	20 min

Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazano (98,4 mL, 457 mmol) en tetrahidrofurano (400 mL) se enfrió a -20°C y entonces se trató con una solución 2,29M de n-butil-litio en hexanos (182 mL, 418 mmol) durante 35 min mientras se mantenía la temperatura entre -20°C y -15°C. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 30 min y entonces se trató con una solución de N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetamida (66,1 g, 201 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL) durante 50 min mientras se mantenía la temperatura entre -20°C y -15°C. La solución de color amarillo resultante se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se trató con una solución pre-mezclada de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (51 mL, 418 mmol) y yodometilciclopentano (preparado tal como en el Ejemplo 1, 50,6 g, 239 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 4 h. En ese instante, la mezcla de reacción se puso en tolueno (400 mL). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución de agua/solución saturada acuosa de cloruro sódico (1:1, 1 x 1000 mL), una solución de agua/solución saturada acuosa de cloruro sódico (1:2, 1 x 1000 mL), una solución acuosa 1M de ácido sulfúrico (1 x 800 mL), agua (1 x 200 mL), y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 1000 mL). La fase orgánica resultante se concentró al vacío para obtener la 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamida bruta en forma de un residuo aceitoso amarillo (98,5% mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución). Este material se disolvió en acetato de etilo (70 mL) y a continuación se trató con hexanos (200 mL). La solución se conservó en la nevera durante todo el fin de semana. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexanos fríos (ca. -10°C, 3 x 30 mL), y entonces se secó bajo un alto vacío para obtener 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (48,8 g, 59%) en forma de sólido de color blanco: pf 82-84°C; 100% mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución. Los filtrados y los lavados combinados se concentraron al vacío, y el residuo (34,4 g) se puso en lo alto de un tapón de la cromatografía de capa fina en gradiente en gel de sílice (2-25 μ , 70 g). El tapón de gel de sílice entonces se lavó con una solución de hexanos/acetato de etilo (4:1, 1,5 L), y las fases orgánicas se concentraron al vacío. El aceite resultante de color amarillo pálido se disolvió en acetato de etilo (35 mL) y a continuación se trató con hexanos (100 mL). La solución se conservó en la nevera durante toda la noche. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexanos fríos (ca. -10°C, 3 x 25 mL), y se secó bajo un elevado vacío para obtener 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (17,3 g, 20,9%) en forma de sólido de color blanco: pf 83-85°C; 99,6% mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución. Estos dos estratos se combinaron para obtener el diastereómero deseado, 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (66,1 g, 79,9%), en forma de sólido blanco. Las condiciones de cromatografía líquida de alta resolución son las siguientes

50	Columna:	ES Si, 3 μ , 5 x 150 mm
	Fase Móvil:	20% tetrahidrofurano en heptano a 1 mL/min
	Detección:	UV, 259 nm
55	Tiempo de Retención:	9,2 min (diastereómero no deseado) y 14,4 min (diastereómero deseado)

Una solución de 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (4,00 g, 9,72 mmol) en dioxano (8 mL) se trató con una solución acuosa de ácido sulfúrico 9N (7,7 mL). La mezcla de dos fases se calentó bajo reflujo, resultando en una solución homogénea incolora. Tras calentar bajo reflujo durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a 5°C con un baño de hielo y entonces se trató gota a gota con agua (20 mL) para hacer precipitar el producto. Tras obtener la suspensión resultante se agitó durante 1 h con enfriamiento en hielo, el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (4 x 10 mL), y se secó por succión para obtener 3-ciclopentil-2R-(4-metilsulfanil-fenil)-propionico bruto (2,57 g, 96,6%, 96,3% ee por análisis quiral por cromatografía líquida de alta resolución) en forma de un sólido ligeramente tostado. Este material se disolvió en ácido acético glacial (5 mL) a reflujo y entonces se trató con agua (1 mL) para iniciar la cristalización. El baño de calor se eliminó, y se añadió entonces agua (4 mL) gota a gota a la suspensión para completar la cristalización. La mezcla se

ES 2 291 697 T3

dejó enfriar a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 h, el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con una solución de ácido acético/agua (1:1, 10 mL) y agua (4 x 10 mL), y entonces se secó para obtener 3-ciclopentil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionico (2,24 g, 87,2%) en forma de sólido de color blanco: pf 75-76°C; 96,4% ee por análisis quiral por cromatografía líquida de alta resolución. Las condiciones de la cromatografía quiral líquida de alta resolución fueron las siguientes:

Columna:	Chiralpak AS, 5 μ , 5 x 250 mm
Fase móvil:	6% isopropanol en hexano + 0,1% TFA a 0,5 mL/min
Detección:	UV, 259 nm
Tiempo de retención:	13,2 min (isómero R deseado) y 17,1 min (isómero S)

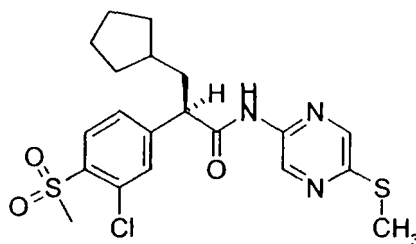
Una solución del ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propiónico (50,03 g, 189,21 mmol) en ácido fórmico (189 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con una solución al 30% de peróxido de hidrógeno acuoso (58 mL, 567,64 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a 0°C durante 1 h y entonces se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se re-enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con una solución saturada acuosa de bisulfito sódico (500 mL). Se formó un precipitado. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 h y entonces el sólido se filtró. El sólido se lavó con agua fría (4 x 700 mL) y se secó por succión para obtener el ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonilfenil)-propiónico en forma de un sólido crema: pf 138-140°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{20}O_4S$ (M^+) 296,1082, obtenido 296,1080.

Una solución de trifenilfosfina (5,75 g, 21,7 mmol) en cloruro de metileno anhidro (35 mL) bajo argón a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (3,86 g, 21,7 mmol). La mezcla se dejó agitando durante 15 min a 0°C y entonces se trató con ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonilfenil)-propiónico (4,95 g, 16,7 mmol). La mezcla resultante entonces se dejó templar a 25°C durante 10 min. En ese instante, se añadió 2-amino-5-bromopirazina (5,81 g, 33,4 mmol), seguido de la adición lenta de piridina (5,5 mL, 68,0 mmol). Esta mezcla se dejó agitando durante 3 h a 25°C, en ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (150 mL), una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (100 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (250 mL). La fase orgánica se secó durante sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 75S, Sílice, gradiente 2,5% a 5% acetato de etilo/cloruro de metileno) proporcionó 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (6,12 g, 81%) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

Una solución de 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (6,11 g, 13,5 mmol), cianuro potásico (2,27 g, 33,8 mmol), yoduro de cobre (I) (6,43 g, 33,8 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (320 mg, 0,27 mmol), y 18-corona-6 (365 mg, 1,37 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 mL) se calentó a 150°C bajo argón. Tras 4 h, la mezcla se dejó enfriar a 25°C. La mezcla se concentró a alrededor la mitad del volumen y entonces se añadió cloroformo (700 mL) para hacer precipitar las sales de cobre. La mezcla se filtró a través de un filtro de celite, y las sales se lavaron con cloroformo templado (2 x 100 mL). El filtrado entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 75S, Sílice, gradiente 0% a 35% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-5-ciano-pirazin-2-il-propionamida (4,49 g, 83%) en forma de un sólido ligeramente amarillo: pf 229-231°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{23}N_4O_3S_2$ ($M+H$)⁺ 399,1486, obtenido 399,1488.

Una mezcla de 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-5-ciano-pirazin-2-il-propionamida (1,00 g, 2,51 mmol) e hidroxilamina hidrocloreto (219 mg, 3,15 mmol) en tampón de pH=7/etanol (40 mL) se calentó a 70°C. Tras 17 h, la mezcla se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (C-18, acetonitrilo/agua, 0,1% ácido trifluoroacético, gradiente de 40% a 80% acetonitrilo), y las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener 3-ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxycarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida (740 mg, 68%) en forma de un sólido de color blanco apagado: pf 223°C (dec.); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{26}N_5O_4S$ ($M+H$)⁺ 432,1700, obtenido 432,1706.

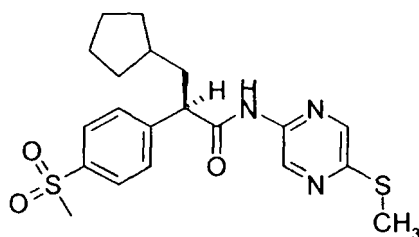
Ejemplo 4

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida

Una mezcla de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (3,32 g, 2,87 mmol) y 2-amino-5-bromopirazina (5,00 g, 28,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (144 mL) se trató con 95% tiometóxido sódico (4,24 g, 57,47 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se puso en una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (500 mL). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 200 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-metilsulfanil-pirazin-2-ilamina (1,66 g, 40,9%) en forma de un sólido de color naranja; pf 65-67°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_5H_7N_3S$ (M^+) 141,0361, obtenido 141,0357.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 2,34 g, 7,08 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 gotas) en cloruro de metileno (15 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (1,24 mL, 14,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y entonces a 25°C durante 2 h. La solución entonces se concentró al vacío, y el semi-sólido de color amarillo se disolvió en cloruro de metileno (8 mL). La solución resultante se añadió gota a gota vía un embudo de adición a 0°C a una solución de 5-metilsulfanil-pirazin-2-ilamina (1,0 g, 7,08 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y piridina (0,86 mL, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y entonces a 25°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa 1N de ácido cítrico (10 mL) y se agitó durante 10 min. La reacción entonces se diluyó con agua (50 mL), cloruro de metileno (100 mL), y una solución acuosa 1N de ácido cítrico (25 mL). Las fases se separaron, y la fase orgánica entonces se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto impuro. La Re-purificación por cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida (1,75 g, 54%) en forma de una espuma de color blanco; pf 65-70°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{24}ClN_3O_3S_2$ ($M+H$)⁺ 454,1021, obtenido 454,1026.

Ejemplo 5

3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida

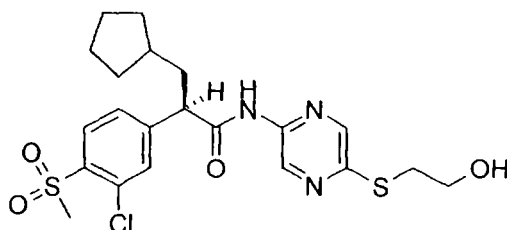
Una solución de ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonilfenil)-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 3, 1,21 g, 4,07 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 gotas) en cloruro de metileno (10 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (0,53 mL, 6,10 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h. La solución entonces se concentró al vacío, y el gel de color marrón anaranjado se disolvió en cloruro de metileno. La solución resultante se añadió gota a gota mediante un embudo de adición a 0°C a una solución de 5-metilsulfanil-pirazin-2-ilamina (preparada tal como en el Ejemplo 4, 0,58 g, 4,07 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y piridina (0,36 mL, 4,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa 1N de ácido cítrico (10 mL) y se agitó durante 15 min. La reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (75 mL) y una solución acuosa 1N de ácido cítrico (50 mL). Las fases se separaron, y la fase orgánica entonces se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL), agua (50 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice,

ES 2 291 697 T3

50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metilsul-fanil-pirazin-2-il)-propionamida (0,864 g, 51%) en forma de espuma de color blanco: pf 71-77°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₅N₃O₃S₂ (M+H)⁺ 420,1410, obtenido 420,1415.

5 Ejemplo 6

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida

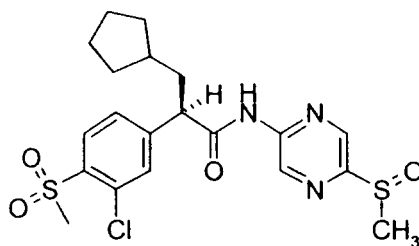


Una solución agitada de trifenilfosfina (8,57 g, 32,6 mmol) en cloruro de metileno anhidro (110 mL) bajo nitrógeno a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (5,80 g, 32,6 mmol). Tras 15 min, el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 9,00 g, 27,2 mmol) se añadió a la reacción. La mezcla se dejó atemperar a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 10 min, la reacción se trató con 2-amino-5-bromopirazina (7,92 g, 45,6 mmol) seguido de piridina (8,79 mL, 108,8 mmol). La mezcla se dejó agitando a 25°C durante 1,5 h. En ese instante, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y entonces se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (200 mL) seguido de una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (gel Merck de Sílice 60, malla 70-230, 30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (10,02 g, 76%) en forma de espuma de color blanco: pf 77-82°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁BrClN₃O₃S (M+H)⁺ 486,0249, obtenido 486,0255.

Una mezcla de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (94 mg, 0,19 mmol), mercaptoetanol (0,031 mL, 0,44 mmol) y tetraakis(trifenilfosfina) paladio(0) (111 mg, 0,097 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (0,5 mL) se calentó a 120°C en un tubo sellado. Tras 3 h, la mezcla se dejó enfriar a 25°C, se diluyó con agua, y entonces se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (gel Merck de sílice 60, malla 230-400, 55% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida (58 mg, 62%) como una espuma de color marrón claro: pf = 78-81°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₇ClN₃O₄S₂ (M+H)⁺ 484,1126, obtenido 484,1131.

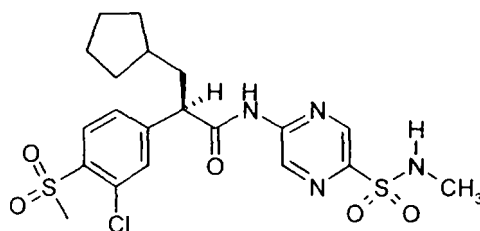
40 Ejemplo 7

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonil-pirazin-2-il)-propionamida



Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 4, 0,20 g, 0,441 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió gota a gota a una solución de meta-peryodato de sodio (0,189 g, 0,882 mmol) en agua (1,5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 72 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío, y el residuo entonces se diluyó con cloroformo (25 mL). La fase orgánica se lavó con agua (25 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 67% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-N-(5-metano-sulfonil-pirazin-2-il)-propionamida (96 mg, 46%) en forma de una espuma blanca: pf 88-95°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₄ClN₃O₄S₂ (M+H)⁺ 470,0970 obtenido 470,0976.

Ejemplo 8

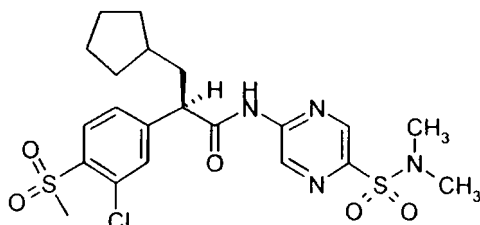
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfamoyl-pirazin-2-il)-propionamida

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfinil-pirazin-2-il)-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 7, 0,30 g, 0,65 mmol) en cloruro de metileno (5,6 mL) se trató con anhídrido trifluoroacético (0,40 mL, 2,83 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 90 min. La reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío para obtener trifluoro-acetato de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazin-2-il-sulfanil metilo que se usó sin ninguna purificación.

Una solución de trifluoro-acetato de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionil-amino]-pirazin-2-il-sulfanil metilo (0,37 g, basada en 0,65 mmol de material bruto) en metanol (2,5 mL) y trietilamina (2,5 mL, 17,9 mmol) se agitó a 25°C durante 2h, y entonces la mezcla de reacción se concentró al vacío. El aceite naranja resultante se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y entonces se lavó con una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico (10 mL). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-mercapto-pirazin-2-il)-propionamida en forma de sólido de color naranja que se usó sin necesidad de purificación.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-mercapto-pirazin-2-il)-propionamida bruta (0,29 g, basada en 0,65 mmol de material bruto) en acetonitrilo (6,5 mL) se trató con nitrato potásico en polvo (0,192 g, 1,90 mmol) y entonces cloruro de sulfurilo (0,150 mL, 1,87 mmol). La solución resultante se agitó a 25°C durante 15 min, en ese instante, la espectroscopia de masas de baja resolución indicaba la presencia del producto bruto deseado, cloruro de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-sulfonyl, en la solución. La mitad del volumen de esta solución se cargó con una solución 2,0M de metilamina en tetrahidrofurano (0,65 mL, 1,30 mmol) y se agitó a 25°C durante 5 min, en ese instante, se había formado un precipitado. La mezcla de reacción resultante se diluyó con cloruro de metileno (15 mL), y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (10 mL) y una solución acuosa 1N de ácido cítrico (10 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con cloruro de metileno (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas entonces se concentraron al vacío. La cromatografía flash (gel Merck de Sílice 60, 75% acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto impuro. El producto impuro se re-purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (C-18, acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético 0,1%, gradiente 50% a 100% de acetonitrilo). Las fracciones que contienen producto se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfamoyl-pirazin-2-il)-propionamida (15 mg, rendimiento total ~9%) en forma de goma de color amarillo: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₅ClN₄O₅S₂ (M+Na)⁺ 523,0847 obtenido 523,0854.

Ejemplo 9

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilsulfamoyl-pirazin-2-il)-propionamida

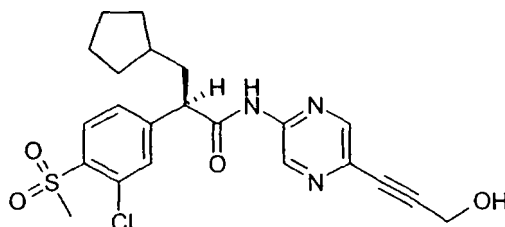
Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfinil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 7, 199,9 mg, 0,42 mmol) en cloruro de metileno (3,6 mL) se trató con anhídrido trifluoroacético (0,25 mL, 1,77 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío para obtener el trifluoro-acetato de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazin-2-il-sulfanil metilo tal como una espuma de color amarillo pálido (291,3 mg, 121%). Este material se usó sin necesidad de purificación.

Una solución de trifluoro-acetato de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionil-amino]-pirazin-2-il-sulfanil metilo bruta (240,7 mg, basada en 0,42 mmol de material bruto) en metanol (1,7 mL) y trietilamina (1,6 mL, 11,48 mmol) se agitó a 25°C durante 3h, y la mezcla de reacción entonces se concentró al vacío. El aceite de color naranja resultante se disolvió en cloruro de metileno (11 mL) y entonces se lavó con una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico (10 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (3 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas entonces se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la 2 (R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-N-(5-mercapto-pirazin-2-il)-propionamida en forma de un sólido de color rojo anaranjado bruto (289,1 mg, 155%). Este material se usó sin necesidad de purificación.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-mercapto-pirazin-2-il)-propionamida bruta (187,1 mg, basada en 0,42 mmol de material bruto) en acetonitrilo (4,4 mL) se trató con nitrato potásico en polvo (125,1 mg, 1,24 mmol) y entonces cloruro de sulfuro (0,100 mL, 1,24 mmol). La solución resultante se agitó a 25°C durante 30 min, en ese instante, la espectroscopia de masas de baja resolución indicó la presencia del producto bruto deseado, cloruro de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionil-amino]-pirazina-2-sulfonilo, en la solución. Esta solución se cargó con una solución 2,0M de dimetilamina en tetrahidrofurano (0,85 mL, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante toda la noche y entonces se cargó con una alícuota adicional de una solución 2,0M de dimetilamina en tetrahidrofurano (0,21 mL, 0,42 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 5-6 h y entonces se trató con una alícuota final de una solución 2,0M de dimetilamina en tetrahidrofurano (0,21, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante toda la noche, se monitorizó por espectrometría de masas de baja resolución. La mezcla de reacción resultante se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y entonces se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (10 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1N de ácido cítrico (10 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío en gel de sílice (gel Merck de Sílice 60, malla 230-400). La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto impuro. El producto impuro se re-purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (C-18, acetonitrilo/agua, 0,1% ácido trifluoroacético, gradiente de 50% a 100% acetonitrilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-N-(5-dimetilsulfamoyl-pirazin-2-il)-propionamida (44,6 mg, rendimiento total 20%) en forma de sólido ligeramente amarillo: pf 100,2°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₇ClN₄O₅S₂ (M+H)⁺ 515,1184, obtenido 515,1189.

Ejemplo 10

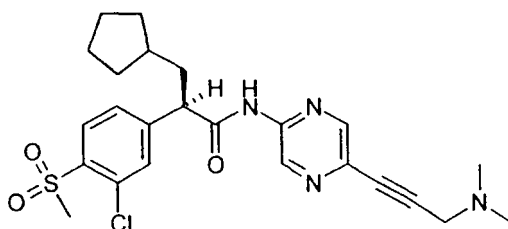
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 6, 486 mg, 1 mmol) y propargil alcohol (84 mg, 1,5 mmol) en tolueno (6 mL) se trató con yoduro de cobre (I) (19,2 mg, 0,10 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (36 mg, 0,05 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (2 mL). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 h y entonces se calentó a 60°C durante 1 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se extrajo en acetato de etilo a partir de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (275 mg, 57%) en forma de un sólido ligeramente amarillo: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₄ClN₃O₄S (M+H)⁺ 462,1249, obtenido 462,1252.

Ejemplo 11

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida

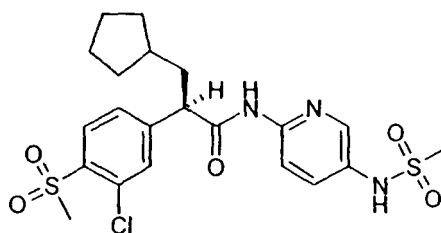


ES 2 291 697 T3

Una solución de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 1, 486 mg, 1,0 mmol) y 1-dimetilamino-2-propino (830 mg, 10,0 mmol) en tolueno (6 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (1,5 ml), yoduro de cobre (I) (19,2 mg, 0,10 mmol), y diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (36,0 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 24 h. En ese instante, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se extrajo en cloruro de metileno a partir de agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 4/1 acetato de etilo/metanol) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (360 mg, 74%) en forma de un sólido de color marrón pálido: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₄H₂₉ClN₄O₃S (M+H)⁺ 489,1722, obtenido 489,1725.

Ejemplo 12

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonylamino-piridin-2-il)-propionamida

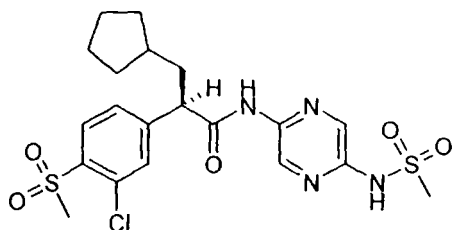


Una solución de acetamida fundida (2,36 g, 40,0 mmol) calentada a 90°C se trató con una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 9,85 mmol), metanosulfonamida (2,81 g, 29,55 mmol), y carbonato potásico (3,43 g, 24,8 mmol). La mezcla resultante se lleva rápidamente a 145°C. La solución resultante se agitó a 145°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y entonces se trató con agua (8 mL). Esta solución se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta que el pH de la solución se ajustó a pH=8. El precipitado que resultó se eliminó por filtración. El filtrado se ajustó a pH=4 mediante la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado resultante se recogió y se secó al vacío para obtener N-(6-nitro-piridin-3-il)-metanosulfonamida (1,46 g, 68%) en forma de un sólido de color blanco: pf 187-189°C; (ES)⁻-HRMS m/e calculado para C₆H₇N₃O₄S (M-H)⁻ 216,0084, obtenido 216,0085.

Una solución de N-(6-nitro-piridin-3-il)-metanosulfonamida (298 mg, 1,37 mmol) en metanol (8,3 mL) se trató con una solución de cloruro de amonio (154 mg, 2,88 mmol) en agua (1 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 5 min. En ese instante, se añadió zinc en polvo (879 mg, 13,44 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción resultante entonces se calentó bajo reflujo durante 3 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y entonces se filtró a través de un filtro de celite (lavado 90/10 cloruro de metileno/metanol). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 90/10 cloruro de metileno/metanol) proporcionó la N-(6-amino-piridin-3-il)-metanosulfonamida (196,3 mg, 76,4%) en forma de un aceite marrón rojizo: EI-HRMS m/e calculado para C₆H₉N₃O₂S (M⁺) 184,0415, obtenido 184,0415.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 224 mg, 0,67 mmol) en cloruro de metileno se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,37 mL, 0,74 mmol) y unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y a 25°C durante 20 min. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución de N-(6-amino-piridin-3-il)-metanosulfonamida (190 mg, 1,01 mmol) y piridina (0,08 mL, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano (3,38 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 mL), y la fase orgánica se lavó consecutivamente con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (1 x 100 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 100 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonylamino-piridin-2-il)-propionamida (34,4 mg, 10,2%) en forma de un sólido ligeramente tostado: pf 146-150°C; EI-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₆ClN₃O₅S₂ (M+H)⁺ 500,1075, obtenido 500,1081.

Ejemplo 13

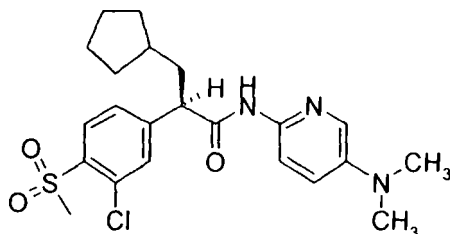
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-pirazin-2-il)-propionamida

Una solución de acetamida fundida (1,58 g, 26,7 mmol) se calentó a 90°C se trató con una mezcla de 2-bromo-5-nitropirazina (1,34 g, 6,58 mmol), metanosulfonamida (1,88 g, 19,7 mmol), y carbonato potásico (2,30 g, 16,6 mmol). La mezcla resultante se llevó rápidamente a 145°C. La solución resultante se agitó a 145°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y entonces se trató con agua (4 mL). Esta solución se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta que el pH de la solución se ajustó a pH=8. Esta solución se trató con carbón y se filtró a través de un filtro de celite (lavado 90/10 cloruro de metileno/metanol). El filtrado se particionó, y la fase acuosa se extrajo con una solución de 90/10 cloruro de metileno/metanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo) proporcionó la N-(5-nitro-pirazin-2-il)-metanosulfonamida (583,9 mg, 40,6%) en forma de un sólido de color amarillo: pf 204-207°C; EI-HRMS m/e calculado para C₅H₆N₄O₄S (M+H)⁺ 219,0183, obtenido 219,0185.

Una solución de N-(5-nitro-pirazin-2-il)-metanosulfonamida (583,9 mg, 2,67 mmol) en metanol (26,8 mL) se trató con una solución de cloruro de amonio (300,6 mg, 5,62 mmol) en agua (2 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 5 min. En ese instante, la reacción se trató con zinc en polvo (1,71 g, 26,2 mmol). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y se filtró a través de un filtro de gel de sílice (lavado 90/10 cloruro de metileno/metanol). El filtrado se concentró al vacío para obtener N-(5-amino-pirazin-2-il)-metanosulfonamida (548,8 mg, 100%) en forma de una goma de color marrón oscuro: EI-HRMS m/e calculado para C₅H₈N₄O₂S (M+H)⁺ 189,0441, obtenido 189,0442.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 482 mg, 1,45 mmol) en cloruro de metileno (14,6 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,80 mL, 1,60 mmol) y unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución de N-(5-amino-pirazin-2-il)-metanosulfonamida (548,8 mg, 2,91 mmol) y piridina (0,24 mL, 2,91 mmol) en tetrahidrofurano (7,29 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 mL) y se lavó consecutivamente con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (1 x 100 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 95/5 cloruro de metileno/metanol) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-N-(5-metanosulfonilamino-pirazin-2-il)-propionamida (43,0 mg, 5,9%) en forma de un sólido de color blanco apagado: pf 108-110°C; EI-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₅ClN₄O₅S₂ (M+H)⁺ 501,1028, obtenido 501,1031.

Ejemplo 14

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida

Un aparato de tubos sellados se cargó con 2-bromo-5-nitropiridina (1,02 g, 5,02 mmol) y una solución 5,6M de dimetilamina en etanol (5,0 mL, 28,0 mmol). La solución resultante se calentó a 90°C durante 3 días, seguido de enfriamiento a 0°C, y entonces se diluyó con acetona y acetato de etilo. Se eliminó un sólido de color blanco vía filtración, y el filtrado se absorbió en gel de sílice (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400). La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 33-75% acetato de etilo/hexanos) proporcionó dimetil-(6-nitro-piridin-3-il)-amina (0,64 g, 76%) en forma de un sólido de color amarillo intenso: pf 199,8-200,5°C; EI-HRMS m/e calculado para C₇H₉N₃O₂ (M⁺) 167,0695, obtenido 167,0697.

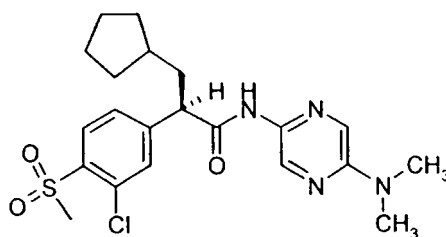
ES 2 291 697 T3

Una solución de dimetil-(6-nitro-piridin-3-il)-amina (0,64 g, 3,83 mmol) en etanol (45 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (203 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una presión positiva de hidrógeno gas (globo) a 25°C y a presión atmosférica durante toda la noche. El catalizador entonces se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se lavó bien con etanol. El filtrado se concentró al vacío para obtener N⁵,N⁵-dimetil-piridina-2,5-diamina (493,6 mg, 94%) como un aceite de color rojo violáceo oscuro: EI-HRMS m/e calculado para C₇H₁₁N₃ (M⁺) 137,0953, obtenido 137,0957.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 701 mg, 2,12 mmol) en cloruro de metileno (5,0 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (0,43 mL, 4,93 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y entonces se dejó atemperar a 25°C durante 5 h. La solución entonces se concentró al vacío, y la solución amarilla se disolvió en cloruro de metileno (3 mL). La solución resultante se añadió gota a gota vía un embudo de adición a 0°C a una solución de N⁵,N⁵-dimetil-piridina-2,5-diamina (287 mg, 2,09 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y piridina (0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y entonces se dejó atemperar a 25°C durante toda la noche. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío y se trató con acetato de etilo (75 mL) y una solución acuosa 1N de ácido cítrico (75 mL). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (75 mL). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 33-50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-clorometano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida (0,67 g, 70%) en forma de espuma de color blanco: pf 166,2°C (foam to gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₈ClN₃O₃S (M+H)⁺ 450,1613, obtenido 450,1618.

Ejemplo 15

2(R)-(3-Cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida



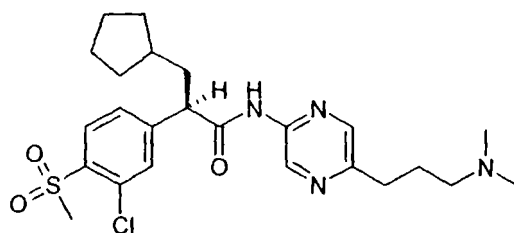
Un aparato de tubos sellados se cargo con 2-bromo-5-nitropiridina (1,89 g, 9,27 mmol), agua (6,5 mL), y una solución 40% de dimetilamina en agua (2,2 mL, 17,5 mmol). La solución resultante se calentó a 110°C durante toda la noche. La solución entonces se enfrió a 0°C, y se formó un precipitado. El precipitado se aisló mediante filtración para obtener dimetil-(6-nitro-pirazin-3-il)-amina (1,28 g, 82%) en forma de polvo de color amarillo tostado: pf 221,4-222,7°C; EI-HRMS m/e calculado para C₆H₈N₄O₂ (M⁺) 168,0647, obtenido 168,0648.

Una solución de dimetil-(6-nitro-pirazin-3-il)-amina (1,27 g, 7,55 mmol) en etanol (90 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (0,40 g). La mezcla de reacción se agitó bajo una presión positiva de hidrógeno gas (globo) a 25°C y a presión atmosférica durante toda la noche. El catalizador entonces se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se lavó bien con etanol. El filtrado se concentró al vacío, y el sólido naranja negruzco resultante se trituró con éter de petróleo para obtener N⁵,N⁵-dimetil-pirazina-2,5-diamina (0,78 g, 75%) como un sólido de color negro: pf 71,5-74,2°C; EI-HRMS m/e calculado para C₆H₁₀N₄ (M⁺) 138,0905, obtenido 138,0903.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 276,1 mg, 0,83 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (0,37 mL, 4,15 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y entonces lentamente se dejó templar a 25°C durante 2 h. La solución entonces se concentró al vacío, y la solución amarilla se disolvió en cloruro de metileno (4 mL) y piridina (0,5 mL). Esta solución entonces se trató gota a gota, por un embudo de adición a 0°C, con una solución de N⁵,N⁵-dimetil-pirazina-2,5-diamina (114,9 mg, 0,83 mmol) en cloruro de metileno (2 mL), seguido de rápido tratamiento con cloruro de metileno (2 x 0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y entonces se dejó atemperar a 25°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción entonces se paró con agua (1 mL) y se diluyó con acetato de etilo (250 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (210 mL), agua (210 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (210 mL), se secó sobre sulfato sódico y carbón descolorante, se filtró a través de un filtro de celite, y se concentró al vacío en el filtro de celite. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 33% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-clorometanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida (0,189 g, 50%) en forma de espuma ligeramente amarilla: pf 93,3-97,7°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₇ClN₄O₃S (M+H)⁺ 451,1565, obtenido 451,1567.

Ejemplo 16

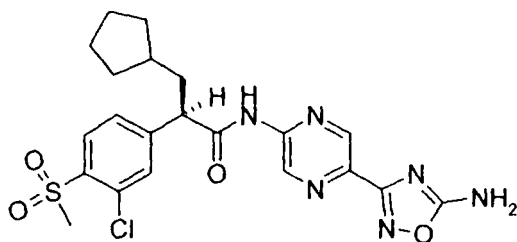
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 11, 190 mg, 0,389 mmol) en metanol (20 ml) se trató con 10% paladio en carbón activado (65 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo una presión positiva de hidrógeno gas (globo) durante toda la noche. En ese instante, el catalizador se eliminó por filtración a través de un filtro de celite, y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/1 cloruro de metileno/metanol) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida (120 mg, 63%) como un sólido: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₄H₃₃ClN₄O₃S (M+H)⁺ 493,2035, obtenido 493,2041.

Ejemplo 17

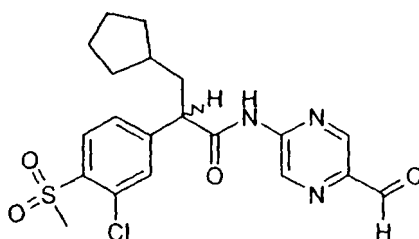
N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida



Una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimido-il)-pirazin-2-il]-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 1, 7,00 g, 15,02 mmol) en N-cianopiperidina (25 mL) se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró bajo una corriente de nitrógeno anhidro durante toda la noche. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 60% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-[5-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (2,74 g, 37%) en forma de sólido de color blanco apagado: pf 262-264°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₃ClN₆O₄S₂ (M+Na)⁺ 513,1082, obtenido 513,1088.

Ejemplo 18

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida



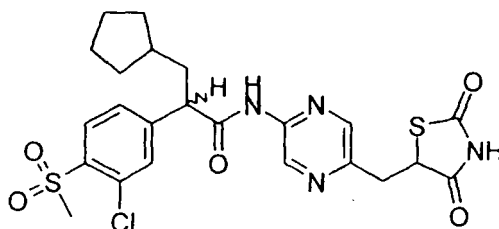
Una mezcla de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 6, 5,73 g, 11,8 mmol), yoduro potásico (2,2 g, 13,0 mmol), 18-corona-6 (0,62 g, 2,4 mmol), trietilamina (4,2 mL, 29,5 mmol), difenilpropilfosfina (81 µL, 0,35 mmol), y acetato de paladio (II) (80 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (95 mL) en un tubo de presión se agitó bajo monóxido de carbono a 65 psi a 25°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se trató con trihexilsilano (8,42 mL, 23,6 mmol) y se agitó bajo monóxido de carbono a 65 psi a 110°C durante 4 h. La reacción entonces se dejó enfriar a 25°C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (3 x 50 mL) y agua (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se

ES 2 291 697 T3

concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 70-230, 10%-70% acetato de etilo en hexanos en 30 min) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida racemizada (1,53 g, 30%) en forma de sólido de color blanco.

5 Ejemplo 19

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida

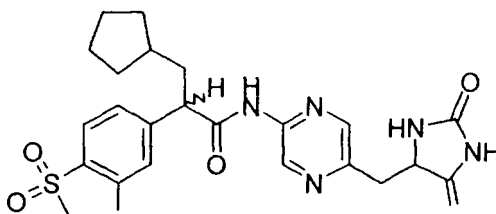


Una solución de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 18, 44 mg, 0,1 mmol), 2,4-tiazolidinediona (18 mg, 0,15 mmol), piperidina (2 μ L, 0,02 mmol), y ácido benzoico (1,2 mg, 0,01 mmol) en etanol anhidro (5 mL) se calentó bajo reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 0%-60% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-pirazin-2-il]-propionamida (40 mg, 75%) en forma de sólido de color blanco: LC-MS m/e 535 (MH⁺).

Una suspensión de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilideno-metil)-pirazin-2-il]-propionamida (150 mg, 0,28 mmol), 2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (92,5 mg, 0,37 mmol) y gel de sílice (450 mg) en tolueno anhidro (12 mL) se calentó a 90°C durante 12 h. La mezcla de reacción entonces se dejó enfriar a 25°C y entonces se acidificó hasta pH=2 con ácido acético. El gel de sílice se eliminó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de metanol. El producto entonces se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 10%-70% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida (86,5 mg, 57%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS m/e 537 (MH⁺).

Ejemplo 20

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida

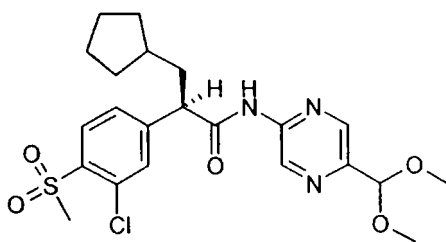


Una solución de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 18, 217 mg, 0,5 mmol), hidantoina (75 mg, 0,75 mmol), piperidina (10 μ L, 0,10 mmol), y ácido benzoico (6,1 mg, 0,05 mmol) en etanol anhidro (30 mL) se calentó bajo reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 10%-65% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilidenometil)-pirazin-2-il]-propionamida (84 mg, 33%) en forma de sólido de color blanco: LC-MS m/e 518 (MH⁺).

Una solución de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilidenometil)-pirazin-2-il]-propionamida (130 mg, 0,25 mmol) en etanol (5 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (260 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (65psi) a 25°C durante 2 días. El catalizador entonces se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se lavó bien con etanol. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 80%-100% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida (20 mg, 15%) en forma de sólido de color blanco: LC-MS m/e 520 (MH⁺).

Ejemplo 21

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida



Una solución de ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (1,38 g, 10 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 mL) se trató con dimetilformamida dimetilacetil (5 mL). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 1 h y entonces a 125°C durante 2 h. La mezcla se enfrió a 25°C y entonces se puso en agua (100 mL). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El aceite oscuro resultante se trituro con dietil éter/hexanos (5/1) para obtener 5-(2-dimetilamino-vinil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (1,3 g, 63%) en forma de sólido de color naranja que se usó sin necesidad de purificación.

Una mezcla de 5-(2-dimetilamino-vinil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (3,00 g, 14,5 mmol) y peryodato sódico (9,09 g, 43,5 mmol) en metanol (40 mL) a 0°C se trató gota a gota con agua (80 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 30 min. La mezcla se particionó entre una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La fase acuosa se separó y saturó con cloruro sódico. La fase acuosa entonces se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 mL). Las extracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un sólido de color rojo. El sólido resultante se combinó con trimetilortoformiato (15 mL) y metanol (40 mL) y entonces se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidratado (191 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 1,5 h y entonces se enfrió a 25°C. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 5-dimetoximetil-pirazina-2-carboxilato de metilo (2,26 g, 73%) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación.

Una mezcla de 5-dimetoximetil-pirazina-2-carboxilato de metilo (690 mg, 3,26 mmol) en metanol/tetrahidrofuran/agua (3:3:1, 5 mL) se trató con hidróxido potásico (365 mg, 6,52 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se concentró a partir de metanol (3 x 5 mL) y entonces se suspendió en N,N-dimetilformamida (30 mL). Esta solución se trató con difenilfosforil azida (0,92 mL, 4,24 mmol) y se agitó a 25°C durante 5 h. La solución homogénea resultante se puso en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 30 mL), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en alcohol bencílico (0,66 mL, 6,54 mmol) y se calentó a 93°C durante 20 min. La mezcla se enfrió a 25°C y entonces se trituro con éter dietílico/hexanos (2:1) para obtener (5-dimetoximetilpirazin-2-il)-carbamato de fenilo (552 mg, 56%) en forma de un sólido tostado que se usó sin necesidad de purificación.

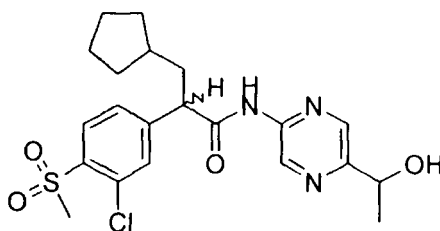
Una solución de (5-dimetoximetilpirazin-2-il)-carbamato de fenilo (500 mg, 2,2 mmol) en etanol (30 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (212 mg). El recipiente de reacción se sometió a un flujo de hidrógeno, y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h bajo hidrógeno (1 atm). El exceso de hidrógeno se evacuó a partir del recipiente de reacción, y la mezcla se filtró a través de un filtro de celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener 5-dimetoxipirazin-2-ilamina (183 mg, 76%) como un sólido tostado que se usó sin necesidad de purificación.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 883 mg, 2,67 mmol) y cloruro de oxalilo (677 mg, 5,34 mmol) en cloruro de metileno/tolueno (1:1, 5 mL) se trató con N,N-dimetilformamida (2 gotas) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La solución se concentró al vacío, y el residuo se concentró tres veces a partir de tolueno (5 mL). El residuo se suspendió en tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C y entonces se trató con una mezcla de 5-dimetoximetil-pirazin-2-ilamina (451 mg, 2,67 mmol) y piridina (0,216 mL, 2,67 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) durante 5 min. En ese instante, la reacción se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 18 h. La mezcla resultante se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y una solución acuosa diluida de cloruro de amonio (50 mL). La fase acuosa se separó. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (1 x 25 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL), una solución acuosa de sulfato de cobre (II) (1 x 25 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico acuoso (1 x 25 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(R)-(3-cloro-4-metanosulfonilfenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida (890 mg, 69%) en forma de una espuma de color amarillo pálido: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₈ClN₃O₅S (M+H)⁺ 424,0729, obtenido 424,0733.

ES 2 291 697 T3

Ejemplo 22

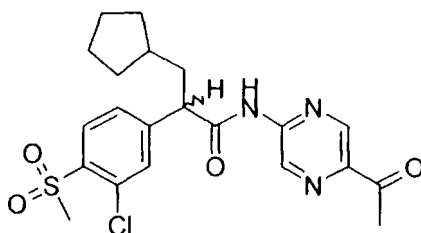
2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 18, 218 mg, 0,5 mmol) en éter dietílico (15 mL) a 0°C se trató lentamente con una solución 3,0M de cloruro de metilmagnesio en éter dietílico (0,35 mL, 1,05 mmol). Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción entonces se trató gota a gota mediante la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La reacción entonces se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 30%-70% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (140 mg, 62%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS m/e 451 (MH⁺).

Ejemplo 23

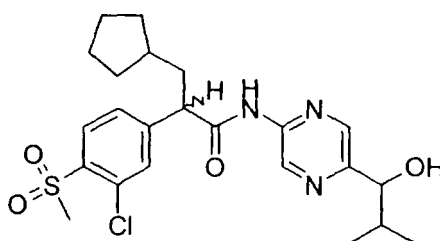
N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionamida



Una solución de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(1-hidroxi-etil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 22, 100 mg, 0,22 mmol) en cloroformo (20 mL) se trató con dióxido de manganeso (200 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h. En ese instante, los sólidos resultantes se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 10%-30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (90 mg, 90%) en forma de sólido de color blanco: LC-MS m/e 450 (MH⁺).

Ejemplo 24

2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida

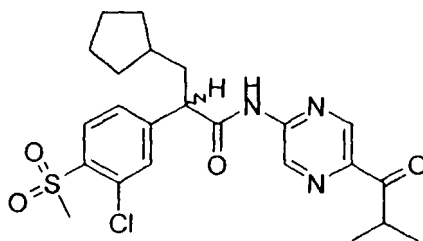


ES 2 291 697 T3

Una solución de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 18, 218 mg, 0,5 mmol) en éter dietílico (15 mL) se trató lentamente con una solución 2,0M de cloruro de isopropilmagnesio en éter dietílico (1,5 mL, 3,0 mmol) a -20°C . Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 30 min. La reacción entonces se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 20%-50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-2-metil-propil-pirazin-2-il)]-propionamida (110 mg, 46%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS m/e 479 (MH^+).

Ejemplo 25

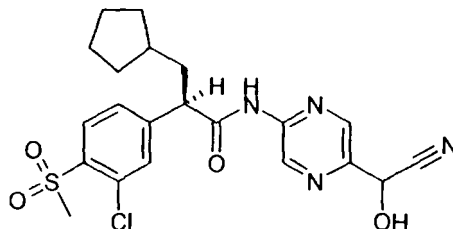
2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-isobutiril-pirazin-2-il)-propionamida



Una solución de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-2-metil-propil-pirazin-2-il)]-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 24, 100 mg, 0,21 mmol) en cloroformo (20 mL) se trató con dióxido de manganeso (300 mg, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h. En ese instante, el sólido resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 10%-40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-isobutiril-pirazin-2-il)-propionamida (22 mg, 22%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS m/e 478 (MH^+).

Ejemplo 26

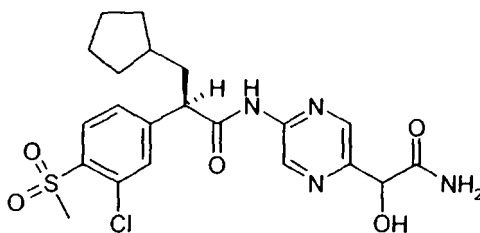
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida



Una solución de 2-(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetilpirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 21, 740 mg, 1,53 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (80 mg, 0,41 mmol) en acetona/agua (20 mL, 9:1) se calentó a 60°C durante 30 min. La mezcla se enfrió y entonces se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 30 mL), agua (1 x 30 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 30 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener una espuma de color amarillo pálido. El material resultante se disolvió en una mezcla de acetato de etilo/agua (1:1, 10 mL), se enfrió a 0°C , y entonces se trató con bisulfito sódico (69 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 15 min. En ese instante, la reacción se trató con cianuro sódico (73 mg, 1,5 mmol), y la reacción se agitó a 0°C durante 30 min. En ese instante, la mezcla se particionó entre una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio (1 x 30 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 30 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 30 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida (230 mg, 32%) en forma de una espuma de color amarillo: (ES) $^+$ -HRMS m/e calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 463,1208, obtenido 463,1202.

Ejemplo 27

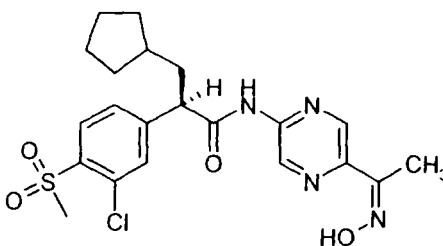
N-[5-(Carbamoil-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida



Una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclo-pentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 26, 100 mg, 0,22 mmol) y carbonato potásico (400 mg, 2,9 mmol) en dimetil sulfóxido (6 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató gota a gota con una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (2 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla resultante se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 30 mL), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo) proporcionó N-[5-(carbamoil-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (30 mg, 28%) en forma de un sólido de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₅ClN₄O₅S (M+H)⁺ 481,1314, obtenido 481,1307.

Ejemplo 28

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (10,00 g, 57,47 mmol) y piridina (5,6 mL, 68,96 mmol) en cloruro de metileno (144 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con cloruro de trimetilacetilo (8,6 mL, 68,96 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 18 h. En ese instante, la mezcla de reacción aún contenía material de partida 2-amino-5-bromopirazina. La mezcla de reacción se trató con una cantidad adicional de cloruro de trimetilacetilo (4,3 mL, 34,48 mmol) y entonces se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío para eliminar el cloruro de metileno. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (700 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (2 x 200 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 200 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 65M, Sílice, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (12,19 g, 82%) en forma de sólido de color blanco: pf 122-124°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₉H₁₂BrN₃O (M+H)⁺ 258,0237, obtenido 258,0240.

Una solución de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (1,30 g, 5,04 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (35,3 mg, 0,05 mmol) en tolueno (10 mL) se trató con tributil(1-etoxivinil)estaño (2,00 g, 5,54 mmol). La solución de la reacción entonces se calentó bajo reflujo, resultando en una solución homogénea amarilla. Tras calentar bajo reflujo durante 15 h, la mezcla de reacción negra resultante se dejó enfriar a 25°C y entonces se enfrió a 0°C con un baño de hielo. La mezcla de reacción enfriada se trató lentamente con una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico (8,4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 24 h. Las dos fases resultantes se separaron, y la fase orgánica además se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica entonces se diluyó con una solución acuosa al 10% de fluoruro de amonio (100 mL), y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 5 h. Los sólidos entonces se filtraron, y las fases de filtrado se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílica, 15% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (1,07 g, 96%) como un sólido de color blanco: pf 173-174°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₁H₁₅N₃O₂ (M+H)⁺ 222,1237, obtenido 222,1240.

ES 2 291 697 T3

Una solución de N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (800,0 mg, 3,62 mmol) en metanol (9 mL) y piridina (9 mL) se trató con O-(terc-butil)hidroxilamina hidrocloreto (681,1 mg, 5,42 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (1,04 g, 98%) en forma de sólido de color blanco: pf 123-124°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₅H₂₄N₄O₂ (M⁺) 292,1899, obtenido 292,1901.

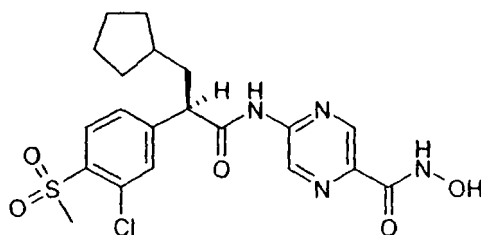
Una solución de N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (563,4 mg, 1,93 mmol) en dioxano (5,8 mL) e hidrazina monohidrate (9,6 mL) se calentó bajo reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 1-(5-amino-pirazin-2-il)-etanona O-terc-butil-oxima (408,4 g, cant.) como un sólido de color ligeramente amarillo: pf 113-115°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₆N₄O (M⁺) 208,1324, obtenido 208,1325.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 262,9 mg, 0,79 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (275 µL, 3,15 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces lentamente se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 2,5 h. La solución entonces se concentró al vacío para eliminar los disolventes. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (3 mL) y entonces se enfrió a 0°C. Esta solución enfriada entonces se trató gota a gota con una solución de 1-(5-amino-pirazin-2-il)-etanona O-terc-butyl-oxima (150,2 mg, 0,72 mmol) y 2,6-lutidina (100 µl) en tetrahidrofurano (4 mL), seguido de un tratamiento rápido con cloruro de metileno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción entonces se paró con agua y se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y una solución acuosa 1N de ácido cítrico (300 mL), y las fases se agitaron y separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 300 mL), agua (1 x 300 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 300 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (216,5 mg, 58%) en forma de una espuma de color blanco: pf 95,7-99,9°C (foam to gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₅H₃₃ClN₄O₄S (M+H)⁺ 521,1984, obtenido 521,1994.

Una solución de N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (195,5 mg, 0,38 mmol) en cloruro de metileno (1,4 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,8 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 2 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina aún indica la presencia de material de partida. La reacción entonces se calentó a 40°C donde se agitó durante toda la noche. En ese instante, la cromatografía en capa fina de nuevo aún indica presencia de material de partida. La mezcla de reacción entonces se calentó a 60°C donde se agitó durante una segunda noche. La mezcla de reacción entonces se dejó enfriar a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x 50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 33% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (110,0 mg, 63%) en forma de un sólido en polvo de color blanco apagado: pf 94,2-102,5°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₅ClN₄O₄S (M+H)⁺ 465,1358, obtenido 465,1363.

Ejemplo 29

Hidroxamida del ácido 5-[2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico



Una solución de metil 5-cloropirazina-2-carboxilato (30,00 g, 0,17 mol) en tetrahidrofurano (87 mL) se trató con una solución de carbonato potásico (72,08 g, 0,52 mol) en agua (261 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 42 h. La mezcla de reacción entonces se acidificó a un pH de alrededor de 2 con ácido clorhídrico concentrado, se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (300 mL), y se extrajo continuamente con acetato de etilo (4L total) hasta que no hubo producto presente en la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas

se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (26,54 g, 96%) en forma de sólido de color blanco apagado: pf 150-151°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_5H_3ClN_2O_2$ (M^+) 157,9883, obtenido 157,9877.

- 5 Una solución del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (10,00 g, 63,07 mmol) en tetrahidrofurano (126 mL) se trató con una solución de terc-butil 2,2,2-tricloroacetimidato (23 mL, 126,14 mmol) en ciclohexano (126 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 5 min y entonces se trató con trifluoruro dimetil eterato de boro (3,2 mL, 25,23 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h y entonces se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (200 mL) y agua (200 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 65M, Sílice, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (12,73 g, 94%) en forma de un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $C_9H_{11}ClN_2O_2$ (M^+) 214,0502, obtenido 214,0510.

- 15 Una solución de 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (12,6 g, 58,7 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se trató con un recipiente en fresco de fluoruro de plata (I) (11,26 g, 87,86 mmol). La estructura de la reacción se cubrió con papel de aluminio, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se agitó con carbón decolorante, se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se trató con acetonitrilo. El filtrado entonces se concentró al vacío y se absorbió en gel de sílice (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400). La cromatografía Biotage (FLASH 65M, Sílice, 10-20% éter dietílico/éter de petróleo) proporcionó 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (9,19 g, 79%) en forma de un sólido cristalino de color blanco una vez se enfrió a 0°C. Una muestra analítica se obtuvo por trituración con éter de petróleo para obtener 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido cristalino de color blanco: pf 26,5-28,1°C, EI-HRMS m/e calculado para $C_9H_{11}FN_2O_2$ (M^+) 198,0799, obtenido 198,0804.

- 25 Una solución de 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (7,99 g, 40,31 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se preparó en un gran recipiente de reacción en forma de tubo sellado. La solución de reacción se enfrió a 0°C y entonces se saturó con amoníaco gas durante 35 min. El tubo se selló estrechamente, y se agitó. La reacción se mantuvo a 25°C durante toda la noche, se formó un precipitado. El precipitado se aisló mediante filtración y se trató con éter de petróleo para obtener 5-amino-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (5,63 g, 71%) en forma de polvo de color blanco: pf 190-193°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_9H_{13}N_3O_2$ (M^+) 195,1008, obtenido 195,1009.

- Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 1,00 g, 3,02 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (1,10 mL, 12,61 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se atemperó lentamente a 25°C durante 45 min. La solución entonces se concentró al vacío. La solución de color amarillo se disolvió en cloruro de metileno (15 mL) y entonces se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió una solución de 5-amino-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (0,71 g, 3,64 mmol) y piridina (295 μ L, 3,65 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y se atemperó lentamente a 25°C durante toda la noche. La reacción entonces se trató con una solución acuosa 1N de ácido cítrico (10 mL), se agitó a 25°C durante 3 min, y entonces se concentró al vacío. El material de reacción se particionó entre acetato de etilo (400 mL) y una solución acuosa 1N de ácido cítrico (200 mL), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (200 mL), agua (200 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (200 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío en gel de sílice (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400). La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 33% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (0,80 g, 52%) en forma de una espuma de color blanco: pf 107-111°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{24}H_{30}ClN_3O_5S$ ($M+H$)⁺ 508,1668, obtenido 508,1666.

- 50 Una solución de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (3,29 g, 6,48 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) se trató con ácido trifluoroacético (60 mL) y se agitó a 25°C durante 65 min. La solución de la reacción entonces se concentró al vacío. El aceite resultante se diluyó con acetato de etilo (500 mL), se lavó con agua (2 x 250 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (5 x 250 mL), se secó sobre sulfato sódico, se trató con carbón decolorante, se filtró a través de un filtro de celite, y se concentró al vacío para obtener el ácido 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico (2,89 g, 99%) en forma de una espuma de color ligeramente amarillo: pf 121-127°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}ClN_3O_5S$ ($M+H$)⁺ 452,1042, obtenido 452,1046. Este material se usó sin necesidad de purificación.

- 60 Una solución de ácido 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico (401,6 mg, 0,889 mmol) en cloruro de metileno (4,4 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (310 μ L, 3,554 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 min y entonces se dejó templar lentamente a 25°C durante 1 h 45 min. La solución entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (3,4 mL) y se enfrió a 0°C. La solución resultante entonces se trató con una mezcla de O-(terc-butoxil)-hidroxilamina hidrocloreto (133,3 mg, 1,061 mmol) y piridina (180 μ L, 2,226 mmol) en tetrahidrofurano (4,4 mL), seguido de cloruro de metileno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 min y entonces se agitó a 25°C durante 2 h 15 min. La reacción entonces se paró por la adición de agua (5 mL) y se agitó a 25°C durante 30-45 min. La reacción se particionó entre acetato de etilo (300 mL) y una solución acuosa 1N de ácido cítrico (250 mL), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada

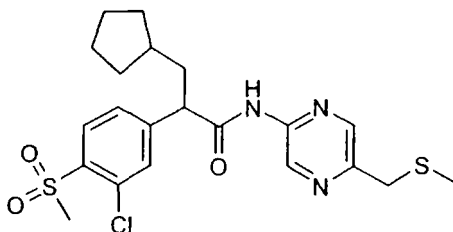
ES 2 291 697 T3

acuosa de bicarbonato sódico (250 mL), agua (250 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (250 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 40-50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la terc-butoxi-amida del ácido 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico (338,8 mg, 73%) en forma de espuma de color blanco apagado: pf 128-131°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₄H₃₁ClN₄O₅S (M+H)⁺ 523,1777, obtenido 523,1782.

Una solución de terc-butoxi-amida del ácido 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico (318,3 mg, 0,609 mmol) en cloruro de metileno (2,3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (4,6 mL) y se agitó a 25°C durante toda la noche, entonces a 40°C durante 10-11 h, seguido de agitación de nuevo a 25°C durante toda la noche. La solución de la reacción entonces se concentró al vacío. La cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (sistema Rainin Dynamax, columna 60Å C-18, l=214 nm, 50 mL/min de 50-100% acetonitrilo con 0,1% ácido trifluoroacético/agua con 0,1% ácido trifluoroacético durante 55 min) proporcionó la hidroxiamida del ácido 5-[2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico (90,0 mg, 32%) en forma de una espuma de color rosa: pf 134-139°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₃ClN₄O₅S (M+H)⁺ 467,1151, obtenido 467,1155.

Ejemplo 30

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida



Una solución de metil 5-cloropirazina-2-carboxilato (5,00 g, 28,97 mmol) en acetonitrilo (290 mL) se trató con un frasco de fluoruro de plata (I) (11,00 g, 86,70 mmol). La estructura de la reacción se cubrió con papel de aluminio, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se trató con acetonitrilo. El filtrado entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de metilo (2,98 g, 66%) de un sólido de color blanco apagado una vez se enfrió a 0°C. Se obtuvo una muestra analítica por trituración con éter de petróleo para obtener 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido cristalino de color blanco: pf 55,6-56,7°C, EI-HRMS m/e calculado para C₆H₅FN₂O₂ (M⁺) 156,0335, obtenido 156,0331.

Un recipiente de reacción grande de acero se cargó con una solución de 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de metilo (17,45 g, 111,78 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL). La solución de reacción se enfrió a 0°C y se saturó con gas amoniacal durante 2-3 h. El vaso entonces se selló fuertemente. La reacción entonces se agitó mecánicamente y se dejó templar a 25°C durante toda la noche. El vaso entonces se enfrió a -78°C durante 15-20 min, el vaso se aireó cuidadosamente, y el contenido del vaso se diluyó con éter dietílico (100 mL). El precipitado resultante se aisló vía filtración, se trató con éter de petróleo (2 x 100 mL), y se secó al aire para obtener 5-amino-pirazina-2-carboxilato de metilo (16,97 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco apagado: pf 229-231°C; EI-HRMS m/e calculado para C₆H₇N₃O₂ (M⁺) 153,0538, obtenido 153,0537.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 196,4 mg, 0,59 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con N,N-dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (109 µL, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y entonces a 25°C durante 2 h. La solución entonces se concentró al vacío. La solución amarilla se disolvió en cloruro de metileno (1 mL) y se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió una suspensión de 5-amino-pirazina-2-carboxilato de metilo (100,0 mg, 0,65 mmol) y piridina (53 µL, 0,6529 mmol) en cloruro de metileno templado (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío. El material de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (100 mL), una solución saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL), una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (100 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxilato de metilo (225,9 mg, 82%) en forma de espuma de color blanco: pf 94-97°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₄ClN₃O₅S (M+H)⁺ 466,1198, obtenido 466,1204.

Una suspensión de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,43 mmol) en metanol (2 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con borhidruro sódico (49,2 mg, 1,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y entonces a 25°C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con agua. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (75 mL), se

ES 2 291 697 T3

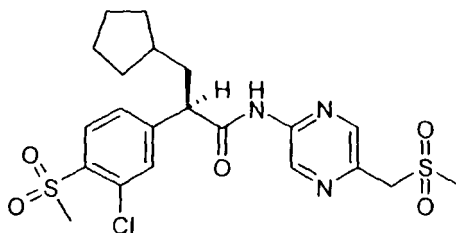
lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (3 x 75 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (75 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 60% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-hidroxi-metil-pirazin-2-il)-propionamida (110,4 mg, 59%) en forma de una espuma de color blanco: pf 78-81°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₄ClN₃O₄S (M+H)⁺ 438,1249, obtenido 438,1252.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-hidroxi-metil-pirazin-2-il)-propionamida (457,1 mg, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con trifenilfosfina (573,5 mg, 2,19 mmol) y tetrabromuro de carbono (726,2 mg, 2,19 mmol). La solución de la reacción se agitó a 25°C durante 6h y entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 33% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (337,2 mg, 65%) en forma de una espuma de color púrpura: pf 98-103°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₃BrClN₃O₃S (M+H)⁺ 500,0405, obtenido 500,0410.

Una solución de N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (95,1 mg, 0,19 mmol) en acetona (1 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con tiometóxido sódico (12,9 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h y entonces se trató con una segunda alícuota de tiometóxido sódico (3,6 mg, 0,051 mmol). La reacción se agitó a 0°C y entonces se dejó atemperar lentamente a 25°C durante 1,5 h. Se añadió una tercera alícuota de tiometóxido sódico (3-4 mg, 0,042-0,057 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1,5 h, en ese punto, APCI-LRMS indica que la reacción ha llegado a su fin. La reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 33% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida racemizada (51,9 mg, 58%) en forma de espuma de color blanco: pf 70-75°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₆ClN₃O₃S₂ (M+H)⁺ 468,1177, obtenido 468,1179.

Ejemplo 31

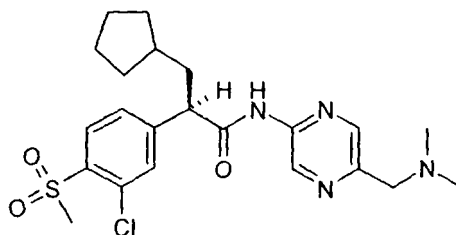
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamida



Una solución de N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 30, 102,2 mg, 0,20 mmol) en acetona (1 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con la sal sódica de ácido metanosulfínico (31,8 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y entonces a 25°C durante 4h 20 min. Se añadió una segunda alícuota de la sal sódica del ácido metanosulfínico (24,0 mg, 0,24 mmol), y la reacción se agitó a 25°C durante toda la noche. La reacción entonces se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamida (74,9 mg, 73%) en forma de una espuma de color blanco: pf 91-95°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₆ClN₃O₅S₂ (M+H)⁺ 500,1075, obtenido 500,1080.

Ejemplo 32

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamida

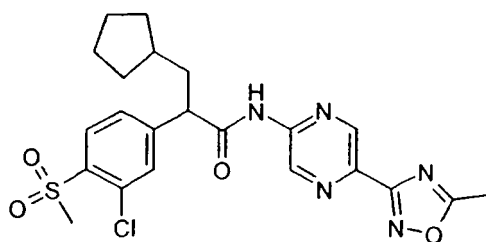


Una solución de N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 30, 138,5 mg, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (2,6 mL) se enfrió a 0°C y entonces

se trató con una solución 2,0 M de dimetilamina en tetrahydrofurano (275 μ L, 0,55 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 1 h. Se añadió una segunda alícuota de una solución 2,0 M de dimetilamina en tetrahydrofurano (275 μ L, 0,55 mmol), y la reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadió una tercera alícuota de una solución 2,0M de dimetilamina en tetrahydrofurano (138 μ L, 0,28 mmol), y la reacción se agitó a 25°C durante 1,5 h, en tal punto, APCI-LRMS indica que la reacción ha llegado a su fin. La reacción se concentró al vacío y entonces se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 100% metanol) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamida impura en forma de un aceite de color naranja. Este producto impuro se re-purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (pliegue simétrico de Waters, acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético 0,05%, gradiente de 2% a 45% acetonitrilo). Las fracciones que contienen producto se concentraron al vacío para obtener 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamida (50,4 mg, 39%) en forma de una espuma de color amarillo pálido; pf 88,0-91,5°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₉ClN₄O₃S (M+H)⁺ 465,1722, obtenido 465,1726.

15 Ejemplo 33

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución de ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acético (preparado tal como en el Ejemplo 1, 8,00 g, 36,92 mmol) en metanol (200 mL) se trató lentamente con ácido sulfúrico concentrado (1 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se disolvió con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 mL). La fase acuosa además se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 25 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (7,28 g, 85,5%) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación: EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₁ClO₂S (M⁺) 230,0168, obtenido 230,0166.

Una solución de diisopropilamina (4,86 mL, 34,70 mmol) en tetrahydrofurano seco (212,3 mL) se enfrió a -78°C y entonces se trató con una solución 2,5M de n-butil-litio en hexanos (13,88 mL, 34,70 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 15 min y entonces se trató lentamente con una solución de (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (7,28 g, 31,55 mmol) en tetrahydrofurano seco (23,6 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (9,43 mL). La solución de color amarillo brillante resultante se dejó agitar a -78°C durante 1 h, en ese instante, se añadió lentamente una solución de yodometilciclopentano (preparado tal como en el Ejemplo 1, 7,95 g, 37,86 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (7,08 mL). La mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución saturada acuosa de cloruro amónico (20 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 95/5 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propionato de metilo (5,74 g, 58,1%) en forma de aceite incoloro.

Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propionato de metilo (4,85 g, 15,50 mmol) en etanol (108 mL) se trató con una solución de hidróxido potásico (4,35 g, 77,50 mmol) en agua (25,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío para eliminar el etanol. El residuo acuoso resultante se acidificó hasta pH=2 con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas entonces se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (4,14 g, 89,4%) en forma de sólido de color blanco que se usó sin necesidad de purificación.

Una mezcla de ácido 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (4,14 g, 13,85 mmol) en ácido fórmico (7,08 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (7,85 mL). Se añadió tetrahydrofurano (4 mL) para ayudar a solubilizar el material de partida. La mezcla de reacción resultante se dejó atemperar a 25°C donde se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C y se trató lentamente con una solución acuosa saturada de sulfito sódico. El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (4,54 g, 99,1%) en forma

de un sólido de color blanco: pf 123,9-126,2°C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{19}ClO_4S$ (M+H)⁺ 331,0771, obtenido 331,0776.

Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (1,00 g, 3,023 mmol) en cloruro de metileno (16 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (1,15 mL, 13,18 mmol) seguido de N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min y entonces a 25°C durante 2 h. La solución entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (16 mL) y se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió una solución de 2-amino-5-bromopirazina (530,0 mg, 3,046 mmol) y 2,6-lutidina (420 µL, 3,606 mmol) en tetrahidrofurano (16 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 3 h. El material de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La fase acuosa se volvió a extraer con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/3 acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (1,00 g, 68%) en forma de espuma de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{21}BrClN_3O_3S$ (M+H)⁺ 486,0249, obtenido 486,0254.

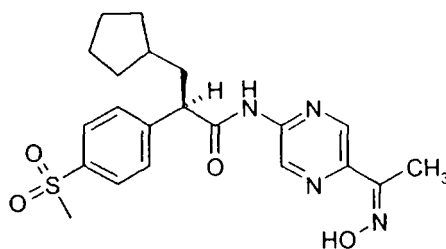
Una solución de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (616,0 mg, 1,266 mmol), cianuro potásico (210,0 mg, 3,225 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (30,0 mg, 0,026 mmol), yoduro de cobre (I) (605,0 mg, 3,177 mmol), y 18-corona-6 (33,0 mg, 0,125 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (6 mL) se calentó a 150°C bajo nitrógeno. Tras 2,75 h, la mezcla se dejó enfriar a 25°C. La mezcla entonces se concentró para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con cloruro de metileno y acetato de etilo y entonces se filtró a través de un filtro de celite. El filtro de celite entonces se lavó bien con acetato de etilo y cloruro de metileno. El filtrado entonces se concentró al vacío y se absorbió en gel de sílice (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400). La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/3 a 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-ciclo-pentil-propionamida (402,3 mg, 73,4%) en forma de espuma de color blanco apagado: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{21}ClN_4O_3S$ (M+H)⁺ 433,1096, obtenido 433,1101.

Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida (400,0 mg, 0,924 mmol) en dimetil sulfóxido (6 mL) a 25°C se trató con hidroxilamina hidrocloreto (330,0 mg, 4,749 mmol). La mezcla de reacción entonces se trató con piperidina (500 µL, 5,056 mmol) y entonces se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con agua y entonces se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/1 a 2/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida (274,5 mg, 63,8%) en forma de sólido de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{24}ClN_5O_4S$ (M+H)⁺ 466,1311, obtenido 466,1315.

Una mezcla de 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida (197,0 mg, 0,423 mmol) y anhídrido acético (970 µL, 10,281 mmol) se preparó en un vial de cristal muy pequeño. El vial se selló fuertemente, y la reacción se agitó a 120°C durante 3,5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (75 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas resultantes se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamida (43,8 mg, 21%) en forma de espuma de color blanco; pf 101,9-104,8°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$ (M+H)⁺ 490,1311, obtenido 490,1315.

Ejemplo 34

3-Ciclopentil-N-[5-(1-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonyl-fenil)-propionamida



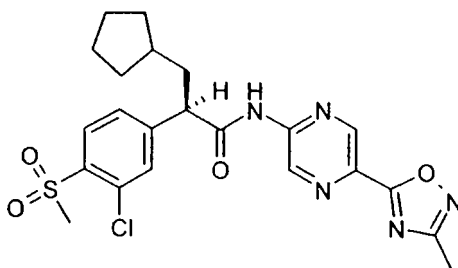
Una solución de ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonyl-fenil)-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 3, 500,0 mg, 1,687 mmol) en cloruro de metileno (4,2 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (294 µL, 3,374 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y entonces se dejó templar lentamente a 25°C donde se agitó durante 3 h. La solución entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (8,4 mL) y entonces se enfrió a 0°C.

Esta solución enfriada entonces se trató gota a gota con una solución de 1-(5-amino-pirazin-2-il)-etanol O-terc-butil-oxima (preparada tal como en el Ejemplo 28, 351,4 mg, 1,687 mmol) y 2,6-lutidina (246 μ L, 2,109) en tetrahidrofurano (8,4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (250 mL), y se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (3 x 100 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 300 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 20% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida (451,1 mg, 55%) en forma de una espuma de color amarillo. Este material se re-purificó vía la cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 5% acetato de etilo/cloruro de metileno) para obtener N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida (380,4 mg, 46%) en forma de espuma de color blanco: pf 81-83°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₅H₃₄N₄O₄S (M+H)⁺ 487,2374, obtenido 487,2377.

Una solución de N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida (342,6 mg, 0,704 mmol) en cloruro de metileno (1,4 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 1,0M de tetracloruro de titanio en cloruro de metileno (2,10 mL, 2,10 mmol). La solución de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 h y entonces se agitó a 25°C durante 1h 50 min. La solución de reacción se concentró al vacío y entonces se particionó entre acetato de etilo (210 mL) y agua (150 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (150 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 60% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida (276,3 mg, 91%) en forma de espuma de color blanco: pf 118,8-122,4°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₆N₄O₄S (M+H)⁺ 431,1748, obtenido 431,1752.

25 Ejemplo 35

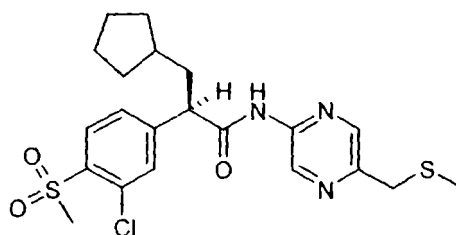
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución del ácido 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico (preparado tal como en el Ejemplo 29, 149,5 mg, 0,331 mmol) en cloruro de metileno (1,8 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (61 μ L, 0,699 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó templar lentamente a 25°C durante 3 h. La solución entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (1,8 mL) y se enfrió a 0°C. La solución resultante entonces se trató con una mezcla de acetamida oxima (27,4 mg, 0,370 mmol) y 2,6-lutidina (46 μ L, 0,395 mmol) en cloruro de metileno (1,0 mL) seguido de cloruro de metileno (0,8 mL). El pH de la reacción se llevó a 3, y se añadió una segunda alícuota de 2,6-lutidina (23 μ L, 0,198 mmol) para llevar al pH hasta 5. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se agitó a 25°C durante toda la noche. La reacción entonces se trató con agua (3 mL) y se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la (Z)-N-[[[5-[[2(R)-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciclopentil-1-oxopropil]-amino]-2-pirazinil]carbonil]oxi]etanimidamida en forma de un aceite de color naranja que se usó sin necesidad de purificación.

Una solución de (Z)-N-[[[5-[[2(R)-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciclopentil-1-oxopropil]amino]-2-pirazinil]carbonil]oxi]etanimidamida bruta (0,331 mmol) en tolueno (3,6 mL) se trató con tamices moleculares de 4 Å y se dejó a 80°C donde se agitó durante 48 h. La reacción entonces se particionó entre acetato de etilo (25 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (50 mL). Las fases acuosas combinadas entonces se volvieron a extraer con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida impura como una espuma de color amarillo pálido (22,5 mg, 13%). El producto impuro se re-purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (pliegue simétrico de Waters, acetonitrilo/agua con 0,05% ácido trifluoroacético, gradiente 2% a 45% acetonitrilo). Las fracciones que contienen producto se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida (12 mg, 7%) como un sólido liofilizado de color blanco: pf 101-105°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₄ClN₅O₄S (M+H)⁺ 490,1311, obtenido 490,1315.

Ejemplo 36

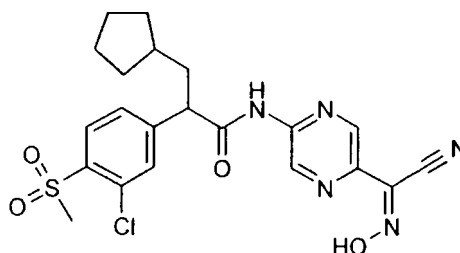
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida

Una solución de (5-bromometil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo (preparada de acuerdo a WO 02/070494, 1,03 g, 3,575 mmol) en acetona (11,6 mL) se trató con tiometóxido sódico (0,33 g, 4,473 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 h 15 min. La reacción entonces se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre acetato de etilo (200 mL) y agua (200 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 5% acetato de etilo/cloruro de metileno) proporcionó (5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo en forma de un sólido bruto de color blanco (0,45 g, 49%) que se usó sin necesidad de purificación.

Una solución de (5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo (0,45 g, 1,762 mmol) en cloruro de metileno (18 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1,4 mL, 18,172 mmol) y entonces se agitó a 25°C durante 2 h 15 min. La solución de reacción entonces se trató con una segunda alícuota de ácido trifluoroacético (0,7 mL, 9,086 mmol) y se agitó a 25°C durante 5 h. En ese instante, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 10% metanol/cloruro de metileno con 0,1% hidróxido amónico) proporcionó 5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-ilamina (276,1 mg, cant.) en forma de un sólido de color blanco: pf 102,0-102,7°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_9N_3S$ (M^+) 155,0517, obtenido 155,0516.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 581,7 mg, 1,758 mmol) en cloruro de metileno (8,6 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (310 μ L, 3,554 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 min y entonces se dejó templar lentamente a 25°C durante 6 h. La solución entonces se concentró al vacío. La solución resultante de color amarillo se disolvió en cloruro de metileno (7 mL) y entonces se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió una solución de 5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-ilamina (267,2 mg, 1,721 mmol) y piridina (174 μ L, 2,151 mmol) en cloruro de metileno (8,6 mL), seguido de cloruro de metileno (1,7 mL). El pH de la reacción se llevó a 3-4, y se añadió una segunda alícuota de piridina (50 μ L, 0,618 mmol) para ajustar el pH a 5. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y lentamente se atemperó a 25°C durante toda la noche. La reacción entonces se trató con agua (10 mL), se agitó a 25°C durante 10 min, y se concentró al vacío. La solución de reacción se particionó entre acetato de etilo (250 mL) y una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (250 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (250 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (250 mL), agua (250 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (250 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 33% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclo-pentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida quiral deseada (679,0 mg, 84%) en forma de espuma blanca: pf 75,0-76,7°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}ClN_3O_3S_2$ ($M+H$)⁺ 468,1177, obtenido 468,1180.

Ejemplo 37

2-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-imino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida

Una solución de (5-bromometil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo (preparada de acuerdo a WO 02/070494, 1,00 g, 3,470 mmol) en N,N-dimetilformamida (6,9 mL) se trató con cianuro sódico (350,7 mg, 6,940 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 h. La reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro

sódico (100 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó (5-cianometil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo (807,6 mg, 99%) en forma de sólido de color amarillo pálido: pf 162-164°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{14}N_4O_2$ (M^+) 234,1117, obtenido 234,1120.

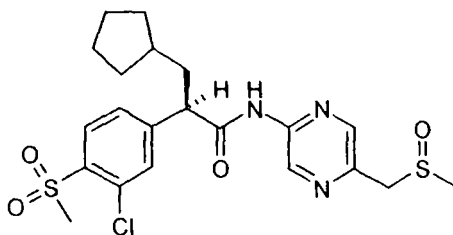
Una solución de (5-cianometil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo (807,6 mg, 3,447 mol) en cloruro de metileno (4,3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,7 mL, 34,470 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h y entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 10% metanol/cloruro de metileno con 0,1% hidróxido amónico) proporcionó el (5-amino-pirazin-2-il)-acetonitrilo impuro. La re-purificación mediante cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 99/1 acetato de etilo/metanol) proporcionó el (5-amino-pirazin-2-il)-acetonitrilo puro (281,4 mg, 60,8%) en forma de sólido de color naranja: pf 132-134°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_6N_4$ (M^+) 134,0592, obtenido 134,0593.

Una solución del ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 33, 663,1 mg, 2,004 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con N,N-dimetilformamida (2 gotas) y entonces se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (357 μ L, 4,009 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y entonces se templó a 25°C donde se agitó durante 1,5 h. En ese instante, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La solución de color amarillo se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y entonces se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió una mezcla de (5-amino-pirazin-2-il)-acetonitrilo (268,9 mg, 2,004 mmol) y piridina (324 μ L, 4,009 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se templó a 25°C donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (100 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (50 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 10% acetato de etilo/cloruro de metileno) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-(5-cianometil-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida (523,4 mg, 58%) en forma de espuma de color blanco: pf 79-82°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S$ ($M+H$)⁺ 447,1252, obtenido 447,1255.

Una solución de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-N-(5-cianometil-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida (300,0 mg, 0,671 mmol) en metanol (671 μ L) se enfrió a 0°C y entonces se trató con hidróxido sódico (26,8 mg, 0,671 mmol) seguido de terc-butil nitrilo (92,3 mg, 0,805 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se templó a 25°C donde se agitó durante 16 h. En ese instante, la reacción se acidificó a un pH de alrededor de 7 con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida en forma de aceite de color amarillo. Este material se re-purificó por cromatografía líquida de alta resolución (columna Metachem diol, 10 μ , 10-50% acetato de etilo/hexanos) para obtener 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida en forma de polvo liofilizado de color blanco (35,5 mg, 11%); pf 130-133°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$ ($M+H$)⁺ 476,1154, obtenido 476,1158.

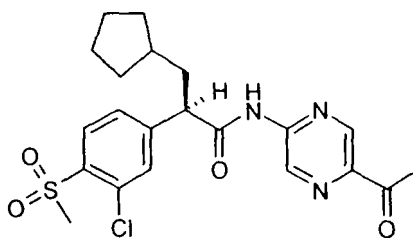
Ejemplo 38

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metansulfinilmetil-pirazin-2-il)-propionamida



Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfinil-metil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 36, 514,3 mg, 1,099 mmol) en ácido fórmico (11 mL) se trató con una solución al 30% de peróxido de hidrógeno (113 μ L, 1,106 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 4 días. La reacción entonces se particionó entre acetato de etilo (250 mL) y agua (250 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (250 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (150 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 5% metanol/cloruro de metileno) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metano-sulfinil-metil-pirazin-2-il)-propionamida (269,9 mg, 51%) en forma de una espuma de color amarillo pálido: pf 102-106°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}ClN_5O_4S_2$ ($M+H$)⁺ 484,1126, obtenido 484,1134.

Ejemplo 39

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida

Una suspensión de N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 28, 2,00 g, 9,038 mmol) en trimetil ortoformiato (13,5 mL) y metanol (36 mL) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (174,5 mg, 0,904 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 2,5 h y entonces se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (100 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 20% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-[5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida en forma de un sólido de color blanco (1,74 g, 72%); pf 108-109°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{21}N_3O_3$ (M^+) 267,1583, obtenido 267,1486.

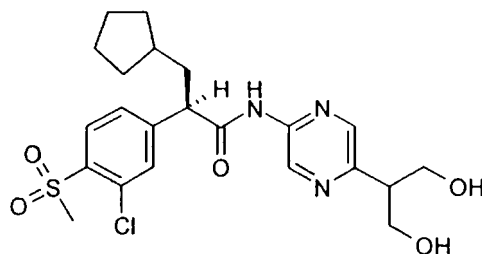
Una solución de N-[5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (1,73 g, 6,470 mmol) en etanol (13 mL) se trató con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico (11 mL, 22 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 63 h y entonces se calentó a 65°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (75 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 4% metanol/cloruro de metileno) proporcionó la 5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-ilamina impura en forma de sólido de color amarillo. Este material se re-purificó vía cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 70% acetato de etilo/hexanos) para obtener aún 5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-ilamina impura en forma de un sólido de color amarillo pálido (880,4 mg, 74%) que se usó sin necesidad de purificación ni caracterización.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 1,59 g, 4,805 mmol) en cloruro de metileno (24 mL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (855 μ L, 9,609 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se atemperó a 25°C donde se agitó durante 2 h. La solución entonces se concentró al vacío. La solución de color amarillo se disolvió en cloruro de metileno (24 mL) y entonces se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió una solución de 5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-ilamina (880,4 mg, 4,805 mmol) y piridina (466 μ L, 5,766 mmol) en cloruro de metileno (24 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción entonces se trató con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (75 mL), una solución acuosa de sulfato de cobre (II) (2 x 50 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (75 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (1,25 g, 52%) en forma de espuma de color blanco: pf 85-88°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{30}ClN_3O_5S$ ($M+Na$)⁺ 518,1487, obtenido 518,1488.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (1,22 g, 2,459 mmol) en acetona (28 mL) y agua (3 mL) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (142,5 mg, 0,738 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 30 min y entonces se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (100 mL), agua (100 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida en forma de una espuma de color blanco (1,07 g, 96%); pf 77-80°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{24}ClN_3O_4S$ ($M+H$)⁺ 450,1249, obtenido 450,1253.

Ejemplo 40

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución de 2-bromo-5-nitropirazina (3,0 g, 14,7 mmol) en tetrahidrofurano (24,5 mL) se trató con dietilmalonato (3,35 mL, 22,0 mmol) y carbonato potásico (5,08 g, 36,7 mmol). La mezcla entonces se agitó a 90-95°C durante toda la noche. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y entonces se puso en una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (60 mL). Esta solución se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(5-nitro-pirazin-2-il)-malonato de dietilo (3,28 g, 78%) en forma de aceite de color amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{13}N_3O_6$ (M^+) 283,0804, obtenido 283,0801.

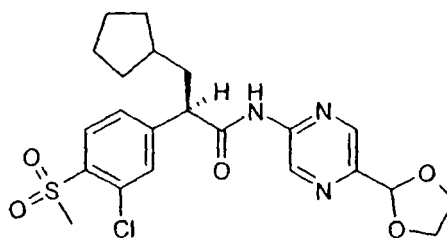
Una solución de 2-(5-nitro-pirazin-2-il)-malonato de dietilo (425 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 mL) a 25°C se trató con formiato de amonio (510 mg, 8,1 mmol) y 10% paladio en carbón activado (51 mg). La mezcla se calentó a 95-100°C durante 4 h y entonces se agitó a 25°C durante toda la noche. En ese instante, el catalizador se eliminó por filtración a través de un filtro de celite (lavado de etanol). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(5-amino-pirazin-2-il)-malonato de dietilo (131,5 mg, 37%) en forma de un sólido ligeramente tostado: EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{15}N_3O_4$ (M^+) 253,1063, obtenido 253,1065.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 170 mg, 0,51 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (385 μ L, 0,77 mmol) y N,N-dimetilformamida catalítica. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a 25°C durante 2 h. La solución entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución de 2-(5-amino-pirazin-2-il)-malonato de dietilo (130 mg, 0,51 mmol) y 2,6-lutidina (120 μ L, 1,03 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL). La mezcla de reacción entonces se agitó a 0°C durante 15 min y a 25°C durante 16 h. La reacción entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 2(R)-{5-[2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazin-2-il}-malonato de dietilo (76,9 mg, 26%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Este material se purificó además disolviendo a éste en cloruro de metileno y lavando con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (25 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el 2(R)-{5-[2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazin-2-il}-malonato de dietilo (51,3 mg, 18%) en forma de aceite de color amarillo pálido: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{26}H_{32}ClN_3O_7S$ ($M+H$)⁺ 566,1722, obtenido 566,1726.

Una solución de 2(R)-{5-[2-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazin-2-il}-malonato de dietilo (189 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de hidruro de diisobutilaluminio en hexanos (1,84 mL, 1,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,25 h y entonces a 25°C durante 2 h. En ese instante, la reacción se re-enfrió a 0°C y se trató con una cantidad adicional de una solución 2,0M de hidruro de diisobutilaluminio en hexanos (0,92 mL, 0,92 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min y entonces a 25°C durante 1 h. En ese instante, la mezcla de reacción se puso en una mezcla de hielo, agua, y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1N de ácido cítrico, una solución acuosa saturada fría de bicarbonato sódico, una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico y sulfato sódico, se trató con carbón, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 90% acetato de etilo/acetonitrilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-1-hidroxiometil-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (17,9 mg, 11%) en forma de una espuma de color amarillo pálido: pf 110-120°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{28}N_3O_5$ ($M+H$)⁺ 482,1511, obtenido 482,1512.

Ejemplo 41

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-[1,3]dioxolan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida



Una solución del ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (5,0 g, 36,2 mmol), N,N-dimetilformamida dimetil acetal (15 mL, 113 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 mL) se calentó con agitación en un baño de aceite a 90°C bajo argón durante 60 min. La temperatura del baño de aceite alcanzó los 120°C, y se continuó agitando y calentando durante 120 min adicionales. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 25°C y se concentró al vacío a un volumen de alrededor 10 mL. El residuo aceitoso se particionó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La fase acuosa además se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), y cada extracto orgánico se lavó con una porción de una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para dar un aceite oscuro. El residuo se trató con una solución de éter dietílico/hexanos (50 mL, 3:2) para producir un sólido de color naranja. El sólido se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de éter dietílico/hexanos (25 mL, 1:1) para obtener 5-(2-dimetilamino-vinil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (4,94 g, 66%) en forma de un sólido de color naranja brillante.

Una solución del 5-(2-dimetilamino-vinil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (415 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano y agua (10 mL, 1:1) se trató con peryodato sódico en polvo (1,3 g, 6,07 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min, en ese instante, la cromatografía en capa fina sugirió la conversión completa a un producto menos polar que el producto de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío casi hasta sequedad, y el residuo se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (25 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Cada una de las extracciones orgánicas se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Las extracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el aldehído bruto, 5-formil-pirazina-2-carboxilato de metilo (180 mg), en forma de un aceite de color naranja que se usó sin necesidad de caracterización o purificación.

Una mezcla de 5-formil-pirazina-2-carboxilato de metilo (325 mg, 1,56 mmol), etilenglicol (100 µL, 1,79 mmol), y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (30 mg, 0,157 mmol) en benceno (10 mL) se calentó bajo reflujo con un condensador Dean-Stark durante 17 h. La mezcla se enfrió y diluyó con benceno (25 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (25 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Cada lavado acuoso se volvió a extraer con una pequeña porción de benceno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el 5-[1,3-dioxolan-2-il-pirazina-2-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color rojo anaranjado (250 mg).

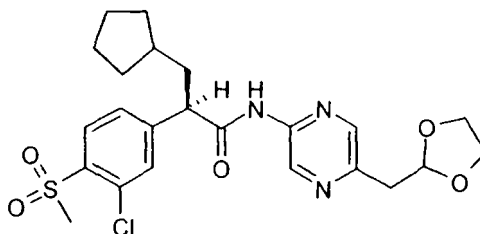
Una solución del 5-[1,3]dioxolan-2-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (250 mg, 1,19 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se trató con hidróxido potásico (150 mg, 2,27 mmol) seguido de metanol (2 mL) y agua (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min entonces se concentró al vacío hasta sequedad. El residuo se concentró al vacío hasta sequedad a partir de una porción de 20 mL de benceno para obtener la sal potásica (~280 mg, 1,19 mmol) en forma de un sólido de color marrón. La sal se suspendió en N,N-dimetilformamida (10 mL) y se trató en agitación con difenilfosforil azida (0,35 mL, 1,62 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 h. La solución entonces se concentró al vacío y el residuo se particionó con acetato de etilo (50 mL) y agua (25 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Cada extracción orgánica se lavó con una pequeña porción de una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Las extracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la azida de acilo (~240 mg) como un aceite de color naranja. La azida de acilo se trató con alcohol bencílico (185 µL, 1,78 mmol), y la mezcla se calentó con agitación a 85°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió y agitó con éter dietílico (10 mL). El sólido resultante se filtró para obtener el carbamato (153 mg, 43%) en forma de sólido de color marrón pálido: pf 95-99°C. El filtrado se concentró al vacío hasta sequedad, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, elución con varias concentraciones de acetato de etilo/hexanos) para obtener una cantidad adicional del carbamato (60 mg, 16%).

Una solución del carbamato (200 mg, 0,66 mmol) en metanol (5 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (40 mg). La mezcla de reacción entonces se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno a 25°C y presión atmosférica durante 60 min, en ese instante, la cromatografía en capa fina (1/1 acetato de etilo/hexanos) sugirió la conversión completa a un producto polar. La mezcla se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el derivado de aminopirazina deseado (110 mg, 100%) en forma de un sólido de color blanco apagado.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 200 mg, 0,604 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se enfrió a 5°C y entonces se trató con cloruro de oxalilo (105 µL, 1,2 mmol). La solución se agitó a 5°C durante 5 min, el baño de enfriamiento se eliminó, y la agitación continuó durante 10 min. En ese instante, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en benceno (10 mL), y el solvente se concentró al vacío de nuevo. El cloruro de ácido resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 5°C, y entonces se trató con una solución de 5-[1,3]dioxolan-2-il-pirazin-2-ilamina (105 µL, 0,628 mmol), piridina (100 µL, 1,23 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). Tras 5 min, el baño de hielo se eliminó, y se continuó agitando durante 18 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (50 mL), y la solución se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (25 mL), una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico (25 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Cada lavado acuoso se extrajo con una pequeña porción de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un aceite de color amarillo. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, varias concentraciones de acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-[1,3]dioxolan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida (148 mg, 51%) en forma de una espuma incolora: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₆ClN₃O₅S (M+H)⁺ 480,1355, obtenido 480,1357.

Ejemplo 42

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-il)-propionamida



Una solución de 5-(2-dimetilaminovinil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 41, 600 mg, 2,9 mmol) en benceno (5 mL) se trató con una solución de una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico (5 mL) y agua (5 mL) y entonces se agitó enérgicamente a 50°C durante 60 min. La mezcla se enfrió y entonces se trató con cloruro sódico (2 g). La mezcla se extrajo con benceno (3 x 25 mL). Cada extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 5-(2-oxo-etil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (295 mg, 56%) en forma de cristales de color amarillo.

Una solución de 5-(2-oxo-etil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (295 mg, 1,42 mmol) y etilenglicol (100 µL, 1,79 mmol) en benceno (10 mL) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (27 mg, 0,142 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo con un condensador Dean-Stark durante 20 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con benceno (15 mL), y entonces se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (10 mL) seguido de una solución saturada acuosa de cloruro sódico (10 mL). Cada fase acuosa se extrajo con una pequeña porción de benceno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío a sequedad para obtener el 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazina-2-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color naranja (273 mg, 86%).

Una solución de 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazina-2-carboxilato de metilo (273 mg, 1,22 mmol) en metanol (1,5 mL) y tetrahidrofurano (1,5 mL) se trató con hidróxido potásico (150 mg, 2,3 mmol). Se añadió agua (0,2 mL) gota a gota a la mezcla de reacción hasta que se disolvió el hidróxido potásico. Tras 90 min, la cromatografía en capa fina indicó que el material de partida se había convertido totalmente en un producto polar. La reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en tolueno (10 mL) y además se concentró al vacío hasta sequedad para dar la sal potásica en forma de un sólido tostado (300 mg, 100%). La sal se usó sin necesidad de purificación o caracterización. Esta sal (300 mg, 1,2 mmol) se combinó con difenilfosforilazida (0,4 mL, 1,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 18 h. La solución se concentró al vacío, y el residuo se particionó con acetato de etilo (25 mL) y agua (25 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (25 mL), y cada extracto orgánico se lavó con una pequeña porción de una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Las fases orgánicas combinadas se combinaron, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la azida del ácido en forma de un aceite de color amarillo pálido (263 mg). Este aceite fue tratado con alcohol bencílico (160 µL, 1,55 mmol) y se calentó agitando a 85°C durante 35 min. El residuo se agitó con éter dietílico (10 mL) y se filtró para dar el carbamato en forma de un sólido de color blanco apagado (138 mg, rendimiento 36%). El filtrado se purificó mediante cromatografía flash en (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, mezcla de gradientes de acetato de etilo/hexanos) para obtener una cantidad adicional de 5-[1,3]Dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-il-carbamato de bencilo (21 mg, 5,5%).

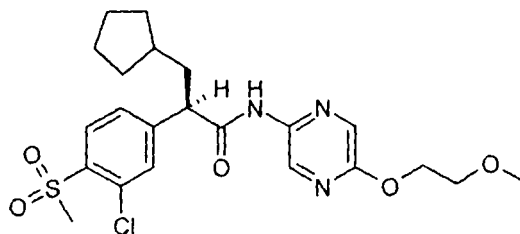
Una solución de 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-il-carbamato de bencilo (240 mg, 0,49 mmol) en metanol (5 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (40 mg). La mezcla de reacción entonces se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno a 25°C y presión atmosférica durante 60 min, en ese instante, la cromatografía en capa fina

(acetato de etilo) sugirió la conversión completa a un producto polar. La reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío para obtener 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-ilamina (140 mg, 100%) en forma de un aceite que cristalizó.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 160 mg, 0,48 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se enfrió a 5°C y entonces se trató con cloruro de oxalilo (90 µL, 1,03 mmol). Tras 5 min, se eliminó el baño de hielo, y se continuó agitando durante 15 min. La mezcla se concentró al vacío hasta sequedad, y el residuo además se concentró al vacío hasta sequedad a partir de benceno (15 mL). El cloruro de ácido resultante se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), se enfrió a 5°C, y entonces se trató con una solución de la 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetilpirazin-2-il-amina (0,49 mmol), piridina (100 µL, 1,23 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 min entonces a 25°C durante 18 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (20 mL), una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico (20 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL). Cada fase acuosa se volvió a extraer con una pequeña porción de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60 (malla 230-400, elusión en gradiente con acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-il)-propionamida (112 mg, 47%) en forma de espuma incolora: (ES)+-HRMS m/e calculado para C₂₃H₂₈ClN₃O₅S (M+H)⁺ 494,1511, obtenido 494,1517.

Ejemplo 43

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-5-(2-metoxietoxi-pirazin-2-il)-propionamida



Una solución de metil 5-cloropirazina-2-carboxilato (2,0 g, 11,63 mmol) en 2-metoxietanol (20 mL) se trató con carbonato potásico sólido (4,8 g, 34,8 mmol). La mezcla se calentó a 95°C y se agitó a esta temperatura durante 4,5 h. la mezcla se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 5-metoxietoxipirazina-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido en polvo: (1,89 g, 82,2%).

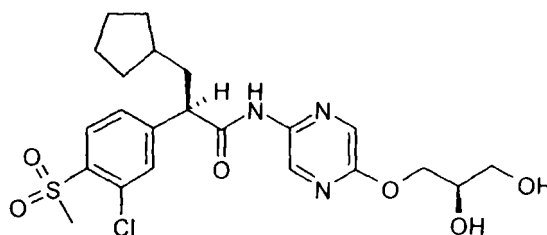
Una mezcla del ácido 5-metoxietoxipirazina-2-carboxílico (1,0 g, 5,05 mmol) en alcohol terc-butílico (20 mL) se trató con difenilfosforilazida (1,14 mL, 5,30 mmol) y trietilamina (1,40 mL, 10,10 mmol). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 h. Los disolventes se concentraron al vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-N-terc-butiloxycarbonil-amino-5-metoxietoxipirazina (259,4 mg, 19,1%) en forma de un sólido de color blanco.

Una solución de 2-N-terc-butiloxycarbonil-amino-5-metoxietoxipirazina (254 mg, 0,944 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío hasta sequedad y entonces se secó al vacío. El residuo aceitoso rojo se extrajo con acetato de etilo y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 2-amino-5-metoxietoxipirazina (148 mg, 87,6%) en forma de un residuo aceitoso.

Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 288,9 mg, 0,8757 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se trató con cloruro de oxalilo (153 µL, 1,7514 mmol) y de N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h, en ese instante, los disolventes se concentraron al vacío, y el residuo se secó al vacío durante toda la noche. El residuo entonces se disolvió en benceno, y disolventes se concentraron al vacío, y el residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (4 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución de la 2-amino-5-metoxietoxipirazina (148 mg, 0,8757 mmol) y piridina (180 µL) en cloruro de metileno (5 mL). El baño de hielo se eliminó, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. Los disolventes entonces se concentraron al vacío. La cromatografía flash (1,5/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-5-(2-metoxietoxi-pirazin-2-il)-propionamida (363 mg, 86,2%) en forma de un sólido esponjoso: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₈ClN₃O₅S (M+H)⁺ 482,1511, observado 482,1518.

Ejemplo 44

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-2(R),3-dihidroxi-propoxi]-pirazin-2-il]-propionamida



Una mezcla de metil 5-cloropirazina-2-carboxilato (1,7 g, 10 mmol) y alcohol arílico (10 mL, 147 mmol) se calentó con agitación a 95°C y entonces se trató con hidróxido potásico pulverizado (1,3 g, 23 mmol). En 10 min, se desarrolló una pasta fina. Se continuó calentando durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a sequedad, y el residuo además se concentró al vacío a sequedad a partir de tolueno (2 x 50 mL). La sal potásica del ácido 5-aliloxi-pirazina-2-carboxílico (2,2 g) que se aisló sin necesidad de purificación y caracterización.

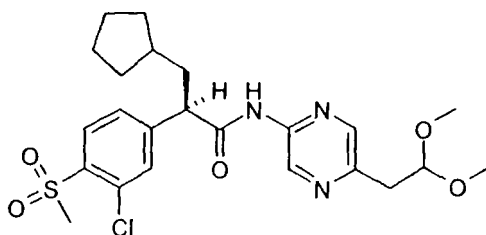
La sal potásica del ácido 5-aliloxi-pirazina-2-carboxílico (2,2 g, 10 mmol) se combinó con difenilfosforilazida (2,8 mL, 12,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (75 mL), y la suspensión se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla de reacción, que se clarificó al agitar, se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (35 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en alcohol terc-butílico (25 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo hasta que no se observó gas. Los disolventes entonces se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, fluyendo con mezclas de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-aliloxi-pirazin-2-il-carbamato de terc-butilo (480 mg, 19%).

Una solución de 5-aliloxi-pirazin-2-il-carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,59 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se trató con una solución del 25% de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 90 min, se puso agitando en una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL) y entonces se añadió cloruro sódico (3 g). La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL), y cada uno de los extractos orgánicos se lavó con una pequeña porción de una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre carbonato potásico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 5-aliloxi-pirazin-2-ilamina (240 mg, 100%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 510 mg, 1,54 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se enfrió a 5°C y entonces se trató con cloruro de oxalilo (0,27 mL, 3,09 mmol). Tras agitar durante 5 min, el baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando a 25°C durante 10 min. Los disolventes se concentraron al vacío, y el residuo se disolvió en benceno (25 mL), y el disolvente se concentró al vacío de nuevo. El cloruro de ácido resultante se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), se enfrió a 5°C y entonces se trató con una solución de 5-aliloxi-pirazin-2-ilamina (238 mg, 1,57 mmol) y piridina (0,32 mL, 3,96 mmol) en cloruro de metileno (15 mL). La mezcla además se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (25 mL), una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico (25 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Cada fase acuosa se volvió a extraer con otra porción de cloruro de metileno (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, se eluyó con concentraciones crecientes de acetato de etilo/hexanos) proporcionando N-(5-aliloxi-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida en forma de una espuma de color blanco (574 mg, 80%).

Una mezcla de ferricianuro potásico (430 mg, 1,3 mmol), carbonato potásico (180 mg, 1,3 mmol), y (DHQ)₂FAL (8 mg, 0,010 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (20 µL, 0,004 mmol) seguido de una mezcla de N-(5-aliloxi-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (210 mg, 0,452 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (3 mL, 1:1). La mezcla heterogénea se agitó durante 5 min, el baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla entonces se trató mientras se agita con acetato de etilo (20 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 30 min. El color de la mezcla de reacción cambió de amarillo a incoloro, y se desarrolló una fase acuosa definida. Las fases se separaron, y la fase acuosa se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, eluyendo con concentraciones crecientes de acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-2(R),3-dihidroxi-propoxi]-pirazin-2-il]-propionamida (110 mg, 49%) en forma de espuma de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₈ClN₃O₆S (M+H)⁺ 498,1460, obtenido 498,1462. También se obtuvo un material ligeramente menos puro (75 mg, 33%).

Ejemplo 45

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida

Una mezcla de 5-(2-oxo-etil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 42, 330 mg, 1,83 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (35 mg, 0,184 mmol), trimetil ortoformiato (3 mL, 137 mmol) y metanol (10 mL) se calentó bajo reflujo durante 90 min. La mezcla se concentró al vacío hasta sequedad, y el residuo además se concentró al vacío a sequedad a partir de tolueno (10 mL). El residuo resultante se agitó con cloruro de metileno (25 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (10 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (10 mL). Cada extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío para obtener el 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (325 mg, 78%) en forma de aceite de color amarillo.

Una mezcla del 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (320 mg, 1,4 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano/agua (5 mL, 3:3:1) se trató con hidróxido potásico (160 mg, 2,4 mmol). Tras 60 min, los disolventes se concentraron al vacío, y el residuo además se concentró a sequedad a partir de tolueno (2 x 20 mL) para obtener la sal (380 mg) en forma de un sólido marronoso que se usó sin necesidad de purificación o caracterización.

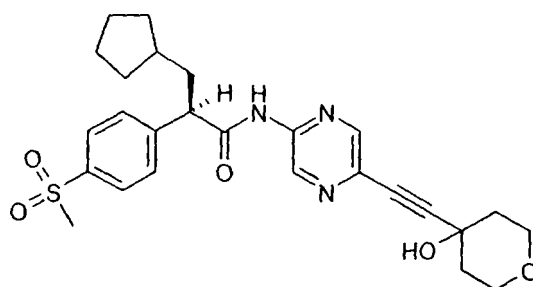
Una suspensión de N,N-dimetilformamida (10 mL), difenilfosforilazida (0,45 mL, 2,08 mmol), y 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazina-2-carboxilato de potasio (380 mg, 1,4 mmol) se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad, y el residuo se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se lavó con agua (25 mL), y cada fase acuosa se volvió a extraer con otra porción de acetato de etilo (25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la azida de acilo en forma de aceite naranja (209 mg). La azida de acilo se trató con alcohol bencílico (160 µL, 1,54 mmol) y se calentó a 90°C durante 45 min. La mezcla de reacción se usó en la bomba de vacío (25°C, 1 mmHg) durante 17 h. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, elución en gradiente con mezclas de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il-carbamato de bencilo (132 mg, 42%) como un sólido de color blanco.

Una solución del 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il-carbamato de bencilo (130 mg, 0,4096 mmol) en metanol (5 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (30 mg). La mezcla de reacción entonces se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno a 25°C y presión atmosférica durante 60 min, la mezcla se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío para obtener 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-ilamina (75 mg, 100%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 136 mg, 0,41 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se enfrió a 5°C y entonces se trató con cloruro de oxalilo (75 µL, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a 5°C durante 5 min, el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla se continuó agitando durante 10 min adicionales. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se disolvió en benceno (10 mL), y el disolvente se concentró de nuevo al vacío. El cloruro de ácido resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución de 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-ilamina (75 mg, 0,41 mmol) y piridina (85 µL, 1,05 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min, el baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando durante 18 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (25 mL), y la solución se lavó consecutivamente con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (25 mL), una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico, y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Cada lavado acuoso se volvió a extraer con otra pequeña porción de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, eluyendo con 1/3 a 1/1 acetato de etilo /hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (120 mg, 59%): (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₃H₃₀ClN₃O₅S (M+H)⁺ 496,1668, obtenido 496,1672.

Ejemplo 46

3-Ciclopentil-N-5-[(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida

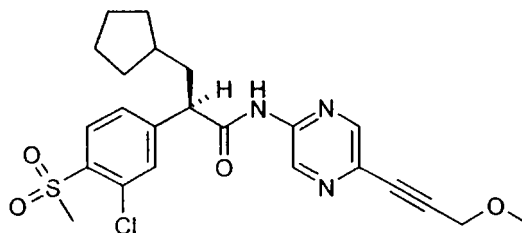


Una solución de tetrahidropiranona (1,25 g, 12,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,5M de bromuro de etileno magnesio en tetrahidrofurano (40 mL, 20 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y a 25°C durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a 0°C y entonces se diluyó en metanol (10 mL). Los disolventes se concentraron al vacío, y el residuo se extrajo con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío para obtener el 4-etinil-tetrahidro-piran-4-ol sólido (1,2 g, 95,2%).

Una suspensión de 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 3, 452 mg, 1,0 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 4-etinil-tetrahidro-piran-4-ol (252 mg, 2,0 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) paladio (40 mg), y yoduro de cobre (I) (20 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso primero se trató con tolueno (8 mL) y entonces se trató con hexanos/acetato de etilo (2 x 8 mL, 4:1). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (acetato de etilo) proporcionó 3-ciclopentil-N-5-[(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida (390 mg, 78,5%) en forma de un sólido esponjoso: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₆H₃₁N₃O₅S (M+H)⁺ 498,2057, obtenido 498,2063.

Ejemplo 47

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución en agitación de trifenilfosfina (8,57 g, 32,6 mmol) en cloruro de metileno anhidro (110 mL) bajo nitrógeno a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (5,80 g, 32,6 mmol). Tras 15 min, el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (9,00 g, 27,2 mmol) se añadió a la reacción. La mezcla se dejó atemperar a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 10 min, la reacción se trató con 2-amino-5-bromopirazina (7,92 g, 45,6 mmol) seguido de piridina (8,79 mL, 108,8 mmol). La mezcla se dejó agitar a 25°C durante 1,5 h. En ese instante, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y entonces se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (200 mL) seguido de una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 70-230, 30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (10,02 g, 76%) en forma de una espuma de color blanco: pf 77-82°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁BrClN₃O₃S (M+H)⁺ 486,0249, obtenido 486,0255.

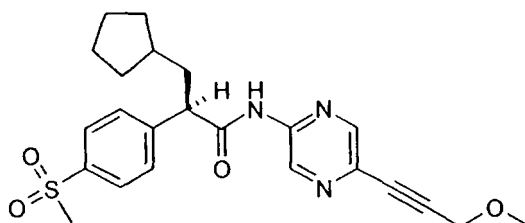
Una suspensión de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (486 mg, 1,0 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropil-etilamina (2 mL), 3-metoxipropino (350 mg, 10,0 mmol), di-clorobis(trifenilfosfina)paladio(II) paladio (40 mg), y yoduro de cobre (I) (20 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución clara superior se decantó, y el precipitado aceitoso se trató con tolueno (5 mL). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo

ES 2 291 697 T3

con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (1/3 a 1/2 acetato de etilo/hexano) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (330 mg, 69,5%) en forma de un sólido esponjoso: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₃H₂₆ClN₃O₄S (M+H)⁺ 476,1406, obtenido 476,1405.

Ejemplo 48

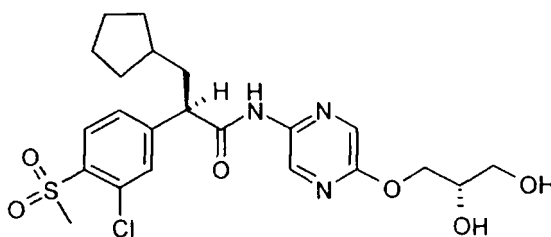
3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-metoxiprop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una suspensión de 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (preparada de acuerdo con el Ejemplo 3, 452 mg, 1,0 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 3-metoxipropino (700 mg, 10,0 mmol), diclorobis(trifenil-fosfina)paladio(II) paladio (40 mg), y yoduro de cobre (I) (20 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso primero se trató con tolueno (8 mL) y entonces con hexanos/acetato de etilo (2 x 8 mL, 8:1). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (1/2 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-metoxiprop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (217 mg, 49,2%) en forma de un sólido esponjoso: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₃H₂₇N₃O₄S (M+H)⁺ 442,1795, obtenido 442,1800.

Ejemplo 49

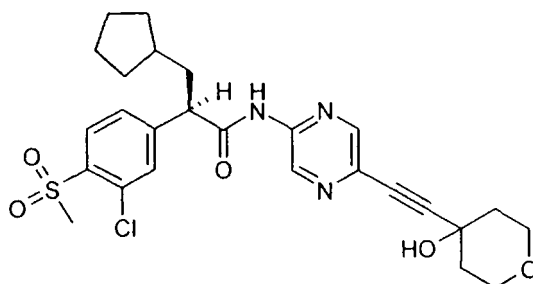
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroxi-propoxi)-pirazin-2-il]-propionamida



Una mezcla de ferricianuro potásico (430 mg, 1,3 mmol), carbonato potásico (180 mg, 1,3 mmol), y (DHQD)₂ FAL (8 mg, 0,010 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (20 µL, 0,004 mmol) seguida de una mezcla de N-(5-alliloxi-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 44, 210 mg, 0,452 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (3 mL, 1:1). La mezcla heterogénea se agitó durante 5 min, el baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla entonces se trató mientras se agitaba con acetato de etilo (20 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 30 min. El color de la mezcla de reacción cambió de amarillo a incoloro, y se desarrolló una fase acuosa definida. Las fases se separaron, y la acuosa se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, eluyendo con concentraciones crecientes de acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-2(S),3-dihidroxi-propoxi]-pirazin-2-il]-propionamida impura (80 mg) en forma de espuma de color blanco. La re-purificación bajo las mismas condiciones proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-2(S),3-dihidroxi-propoxi]-pirazin-2-il]-propionamida pura (40 mg, 18,6%) en forma de espuma incolora: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₈ClN₃O₆S (M+H)⁺ 498,1460, obtenido 498,1468.

Ejemplo 50

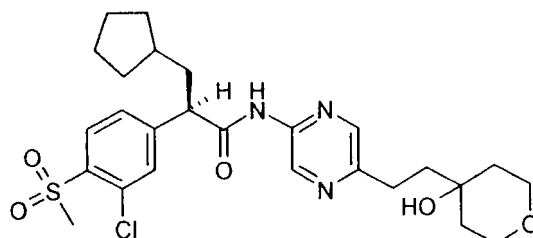
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-



Una suspensión de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 47, 486 mg, 1,0 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 4-etinil-tetrahidropiran-4-ol (preparado tal como en el ejemplo 46, 252 mg, 2,0 mmol), yoduro de cobre (I) (20 mg), y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) paladio (40 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso se trató primero con tolueno (5 mL) y entonces con hexanos (5 mL). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (2/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-propionamida (474 mg, 89,3%) en forma de un sólido esponjoso: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₃H₃₀ClN₃O₄S (M+H)⁺ 532,1668, obtenido 532,1675.

Ejemplo 51

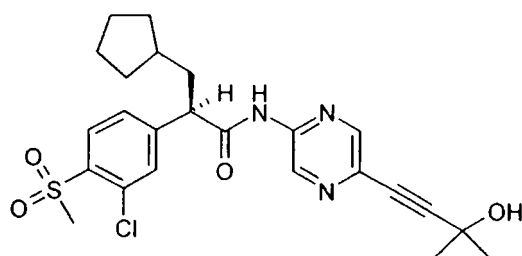
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 50, 200 mg, 0,376 mmol) en metanol (30 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (39 mg). La mezcla de reacción entonces se puso en un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno de 50 psi durante 4 h. La mezcla se filtró, y los disolventes se concentraron al vacío. La cromatografía flash (acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (169 mg, 84%) en forma de un sólido esponjoso: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₆H₃₄ClN₃O₅S (M+H)⁺ 536,1981, obtenido 536,1988.

Ejemplo 52

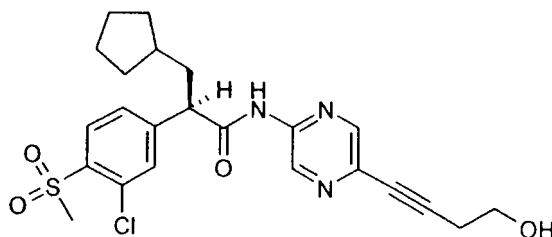
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una suspensión de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 47, 486 mg, 1,0 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 3-hidroxi-3-metilbutino (168 mg, 2,0 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) paladio (40 mg), y yoduro de cobre (I) (20 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso se trató primero con tolueno (5 mL) y entonces con hexanos (5 mL). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (elución con 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (412 mg, 84%) en forma de un sólido esponjoso: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₄H₂₈ClN₃O₄S (M+H)⁺ 490,1562, obtenido 490,1553.

Ejemplo 53

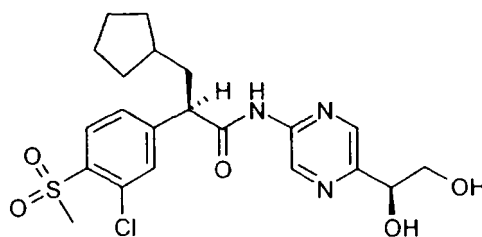
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una suspensión de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 47, 729 mg, 1,5 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 4-hidroxibutino (210 mg, 3,0 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) paladio (60 mg), y yoduro de cobre (I) (30 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso se trató primero con tolueno (5 mL) y entonces con hexanos (5 mL). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (elución con 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (650 mg, 88,4%) en forma de sólido esponjoso: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₃H₂₆ClN₃O₄S (M+H)⁺ 476,1406, obtenido 476,1395.

Ejemplo 54

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida



Este compuesto se preparó a través de una síntesis lineal (Método A) y una síntesis convergente (Método B).

Método A

Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg, 0,06 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,25 mL, 7,18 mmol), cloruro de litio (426 mg, 0,06 mmol), y viniltri-n-butilestano (840 µL, 2,87 mmol), y la reacción se calentó a 120°C durante 4 h. Transcurrido ese tiempo, la reacción se enfrió a 25°C, se trató con una solución acuosa saturada de fluoruro potásico (10 mL), y se agitó a 25°C durante toda la noche durante 16 h. La solución entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40/60 a 20/80 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-amino-5-vinilpirazina (211 mg, 61%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para C₆H₇N₃ (M⁺) 121,0640, obtenido 121,0642.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 470 mg, 1,42 mmol) en cloruro de metileno (7 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (817 μ L, 1,63 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó con cloruro de metileno (3 x 2 mL). El aceite resultante entonces se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de 2-amino-5-vinilpirazina (207 mg, 1,71 mmol) y 2,6-lutidina (198 μ L, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) vía un embudo de adición. La solución turbia resultante se agitó a 25°C durante toda la noche durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 a 20/80 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (472 mg, 77%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₄ClN₃O₃S (M+H)⁺ 434,1300, obtenido 434,1301.

Una mezcla de ferricianuro potásico (375 mg, 1,14 mmol), carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmol), y (DHQ)₂FAL (7 mg, 0,00898 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1) y se agitó a 25°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (17 μ L, 0,0034 mmol) seguido de una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (175 mg, 0,374 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (2 mL, 1:1). La mezcla heterogénea se agitó durante 10 min, y el baño de enfriamiento se retiró. Tras 30 min, aún había sustrato de vinilo sin disolver y una cantidad adicional de alcohol terc-butílico (2 mL) se añadió a la mezcla de reacción. Se continuó agitando durante 18 h. La mezcla entonces se trató mientras se agitaba con acetato de etilo (20 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 15 min. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (2 x 25 mL). Cada fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/3 a 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (50 mg) en forma de espuma incolora: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₆ClN₃O₅S (M+H)⁺ 468,1355, obtenido 468,1360.

Método B

Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (10,00 g, 57,47 mmol) y piridina (5,6 mL, 68,96 mmol) en cloruro de metileno (144 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con cloruro de trimetilacetilo (8,6 mL, 68,96 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 18 h. En ese instante, la mezcla de reacción aún contenía material de partida 2-amino-5-bromopirazina. La mezcla de reacción se trató con una cantidad adicional de cloruro de trimetilacetilo (4,3 mL, 34,48 mmol) y entonces se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío para eliminar el cloruro de metileno. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (700 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (2 x 200 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 200 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 65M, Sílice, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (12,19 g, 82%) en forma de un sólido de color blanco: pf 122-124°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₉H₁₂BrN₃O (M+H)⁺ 258,0237, obtenido 258,0240.

Una mezcla de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (29,67 g, 114,9421 mmol), el aducto dicloro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (0,95 g, 1,1633 mmol), trietilamina (17,6 mL, 126,2733 mmol), y viniltrifluoroborato potásico (19,25 g, 143,7103 mmol) en etanol (245 mL) se calentó a 100°C durante 90 min. En ese instante, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. La solución naranja resultante se diluyó con cloruro de metileno (200 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (2 x 200 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 200 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 200 mL). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con cloruro de metileno (1 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre cloruro magnésico y carbón decolorante, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 75S, Sílice, 100% hexanos a 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2,2-dimetil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (21,64 g, 92%) en forma de un sólido de color blanco apagado: pf 80,4-81,8°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₁₅N₃O (M⁺) 205,1215, obtenido 205,1214.

Una mezcla de ferricianuro potásico (148,74 g, 450 mmol), carbonato potásico (62,25 g, 450 mmol), y (DHQ)₂FAL (2,6 g, 3,34 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (2 L, 1:1), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C, se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (7,5 mL, 1,5 mmol), y entonces se trató con 2,2-dimetil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (30,8 g, 150 mmol) que se disolvió parcialmente en agua/alcohol terc-butílico (150 mL, 1:1). La mezcla se agitó a 4-5°C durante 18 h usando un sistema de enfriamiento Neslab Endocal para controlar la temperatura. Mientras se agitaba a 4-5°C, la mezcla entonces se trató lentamente con metabisulfito sódico (35 g, 184 mmol) que resultó en efervescencia. El baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando durante 15 min. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (600 mL). Cada fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (500 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (46 g, 100%) en forma de un aceite de color rojo que se usó sin necesidad de purificación.

Una solución de N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (46 g ligeramente húmedo con disolvente, ~170 mmol) en tetrahidrofurano (275 mL) se trató con 2,2-dimetoxipropano (225 mL, 1,88 mol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (3,4 g, 17,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16,5 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina mostró que la reacción se completó para formar un producto menos polar. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (600 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (250 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (250 mL). Cada fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (250 mL). Las fases orgánicas combinadas se agitaron con sulfato sódico (35 mg) y carbón Norit A (8 g) y entonces se filtró a través de un filtro de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un peso de alrededor de 250 g. El material se trató con éter dietílico (300 mL), y la mezcla de nuevo se concentró al vacío hasta un peso de alrededor de 350 g, en ese momento, empezó la cristalización. La mezcla se conservó en una nevera (4°C) durante 4 h y se filtró. Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 30°C durante 16 h para obtener cristales blancos (32,3 g, 68%), pf 144-144,5°C. La recolección de una fracción adicional del licor madre proporcionó cristales blancos (9,5 g, 20%) que eran comparables en pureza a la primera fracción. El análisis por cromatografía líquida de alta resolución con una columna quiral indicó que ambas fracciones eran del 100% ee en comparación con la auténtica muestra racémica. Las dos fracciones se combinaron para obtener la N-[5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida deseada.

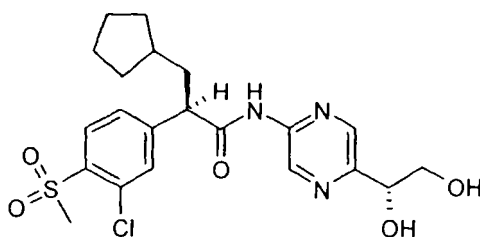
Una mezcla de N-[5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (8,4 g, 30,7 mmol) y carbonato potásico (4,32 g, 31,2 mmol) en metanol (150 mL) se agitó a 25°C durante 16,5 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina sugirió la conversión parcial a un producto más polar. En un esfuerzo por evitar la epimerización en el centro estereogénico, la reacción fue discontinuada antes de completarse. Por lo tanto, el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 25°C. El residuo resultante se concentró de nuevo al vacío a partir de acetato de etilo (50 mL). El material se purificó usando la cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, acetato de etilo). Durante la recolección de las fracciones tempranas se puede recuperar aún la pivaloilamida de partida sin reaccionar como un sólido de color blanco (2,0 g, 24%). Las últimas fracciones se concentraron al vacío para proporcionar la 5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilamina (3,7 g, 63%) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El análisis por cromatografía líquida de alta resolución con una columna quiral indicó 100% ee.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 6,29 g, 19,01 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) en cloruro de metileno (70 mL) se agitó a 2°C y entonces se trató con cloruro de oxalilo (4,15 mL, 45,7 mmol). La mezcla se agitó a 2°C durante 5 min y a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en benceno (25 mL), y se repitió la evaporación. El cloruro de ácido resultante se disolvió en cloruro de metileno (40 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución compuesta de 5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilamina (3,65 g, 18,95 mmol), piridina (4,6 mL, 56,9 mmol) y cloruro de metileno (40 mL). La mezcla se agitó durante 16 h sin cambiar el baño de enfriamiento. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (100 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (75 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (100 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (8,9 g, 92%) en forma de una espuma de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₄H₃₀ClN₃O₅S (M+H)⁺ 508,1668, obtenido 508,1671.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (8,85 g, 17,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se trató con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (50 mL). La mezcla de reacción lechosa resultante se agitó a 25°C, y en 15 min, la mezcla de reacción lechosa se volvió clara. Se continuó agitando a 25°C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (1 x 100 mL entonces 2 x 50 mL). Cada extracto orgánico se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/1 acetato de etilo/hexanos entonces 100% acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (7,15 g, 88%) en forma de una espuma incolora: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₆ClN₃O₅S (M+H)⁺ 468,1355, obtenido 468,1360.

Ejemplo 55

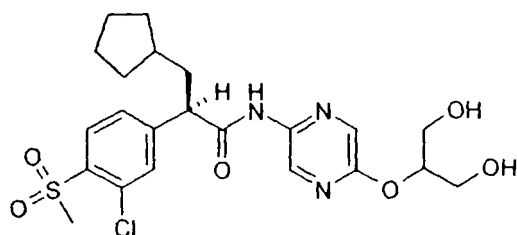
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-1(R),2-dihidroxi-etil]-pirazin-2-il]-propionamida



Una mezcla de ferricianuro potásico (365 mg, 1,10 mmol), carbonato potásico (155 mg, 1,12 mmol), y (DHQD)₂FAL (7 mg, 0,00898 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (17 µL, 0,0034 mmol) seguido de una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (175 mg, 0,374 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (2 mL, 1:1). La mezcla heterogénea se agitó durante 10 min, el baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando durante 18 h. La mezcla entonces se trató mientras se agitaba con acetato de etilo (20 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 15 min. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (2 x 25 mL). Cada fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/3 acetato de etilo/hexanos a 100% acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclo-pentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (65 mg) en forma de espuma incolora: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₆ClN₃O₅S (M+H)⁺ 468,1355, obtenido 468,1359.

Ejemplo 56

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida



Una suspensión del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (preparado tal como en el Ejemplo 29, 1,00 g, 6,33 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) se trató con 1,3-dibenciloxi-2-propanol (2,06 g, 7,57 mmol), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (1,61 g, 6,34 mmol), y trietilamina (1,83 mL, 12,66 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche. La solución se extrajo con cloruro de metileno y una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua, una solución saturada acuosa de cloruro sódico, una solución 1N de ácido clorhídrico y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 5-cloropirazina-2-carboxilato de 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (1,45 g, 55,7%) en forma de un aceite incoloro.

Una solución de 1,3-dibenciloxi-2-propanol (2,815 g, 10,35 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) se trató con hidruro sódico (60% dispersión en aceite mineral, 0,345 g, 8,62 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 10 min y entonces a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución de 5-cloropirazina-2-carboxilato de 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (1,43 g, 3,45 mmol) tetrahidrofurano seco (10 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hr y entonces se calentó bajo reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en agua (30 mL) y una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (5 mL). Esta mezcla se calentó a 80°C donde se agitó durante 3 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina indicó la hidrólisis incompleta de manera que hubo que añadir tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) adicionales, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 h hasta que todo el éster se hidrolizó. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en agua (100 mL). La mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener el ácido 5-[(2-benciloxi-1-benciloximetil)-etoxi-pirazina]-2-carboxílico (440 mg, 32%) en forma de un aceite.

Una solución del ácido 5-[(2-benciloxi-1-benciloximetil)-etoxi-pirazina]-2-carboxílico (0,44 g, 1,11 mmol) en alcohol terc-butílico (5 mL) se trató con difenilfosforil azida (0,24 mL, 1,11 mmol) y trietilamina (0,16 mL, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se calentó bajo reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,1N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 4/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el [5-(2-benciloxi-1-benciloximetil-etoxi)-pirazin-2-il]-carbamato de terc-butilo (163,2 mg, 31,4%) en forma de aceite de color amarillo pálido.

Una solución de [5-(2-benciloxi-1-benciloximetil-etoxi)-pirazin-2-il]-carbamato de terc-butilo (163 mg) en cloruro de metileno (4 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche y entonces se concentró al vacío. El residuo se extrajo con cloruro de metileno y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la 2-amino-5-[(2-benciloxi-1-benciloximetil)-etoxi]-pirazina en forma de un aceite (111 mg).

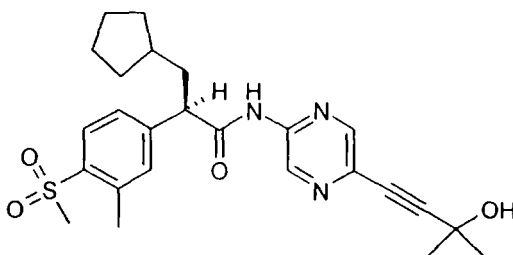
Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (101 mg, 0,3061 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se trató con cloruro de oxalilo (55 µL, 0,6122 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota).

La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y entonces se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío durante toda la noche. El residuo entonces se disolvió en benceno, y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo resultante se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (4 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución de 2-amino-5-[(2-benciloxi-1-benciloximetil)-etoxi]-pirazina (111 mg, 0,3041 mmol) y piridina (50 µL) en cloruro de metileno (2 mL). El baño de hielo se retiró, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH, 40S, Sílice, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la N-[5-(2-benciloxi-1-benciloximetil)etoxi-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (179,3 mg, 87%) en forma de un aceite.

Una solución de N-[5-(2-benciloxi-1-benciloxi-metil)etoxi-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (179 mg) en metanol (30 mL) y tetrahidrofurano (2 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (105 mg). La mezcla de reacción entonces se puso en un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno de 50 psi durante 5 h hasta que se gastó todo el material de partida. LC-MS indicó presencia del producto deseado y el producto secundario sin cloro (proporción 5:1). La mejor condición para la separación por cromatografía en capa fina de los dos compuestos fue acetato de etilo/hexanos/isopropanol (20:5:1) con valores R_f de 0,27 y 0,21. El material bruto se purificó usando cromatografía líquida de alta resolución (columna diol usando un gradiente lineal de 40% a 90% de acetato de etilo en hexanos en 20 min). El primer compuesto eluyó proporcionando la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroximetil-1-hidroximetil-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida (45 mg) en forma de espuma incolora: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₈ClN₃O₆S (M+H)⁺ 498,1460, obtenido 498,1451.

Ejemplo 57

3-Ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida



Una solución de o-tiocresol (5 g, 40 mmol) en acetona (50 mL) se trató con carbonato potásico (22 g, 159 mmol) seguido de yodometano (16 mL, 257 mmol). Una exotermia aseguró que se alcanzara la temperatura (~38-40°C). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se agitó con cloruro de metileno (100 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (50 mL). Cada fase orgánica se lavó de nuevo con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 1-metil-2-tiometil-benceno (5,5 g, 100%) en forma de aceite de color amarillo pálido.

Una suspensión de cloruro de aluminio (7 g, 52,5 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) se enfrió a 3°C. Separadamente, el líquido 1-metil-2-tiometil-benceno nítido (5,5 g, 40 mmol) se enfrió a 5°C y entonces se trató gota a gota con etilcloruro de oxalilo (4,7 mL, 42,06 mmol). Cuando se completó la adición, esta mezcla así formada se añadió mediante una jeringa a una suspensión enfriada de cloruro de aluminio-cloruro de metileno. Se observó una evolución enérgica de cloruro de hidrógeno gas. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 5 min. El baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando durante 18 h. La reacción entonces se volvió a enfriar a 10°C y se trató gota a gota con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (40 mL). Mientras se añadían los 10 mL primeros, hubo una evolución rápida de gas. La fase de cloruro de metileno se separó, y la fase acuosa se extrajo en cloruro de metileno (2 x 35 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener el (4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-oxo-acetato de etilo (~9,5 g) en forma de aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación.

Una mezcla de (4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-oxo-acetato de etilo (9,5 g, 39,8 mmol) y una solución acuosa 6N de ácido clorhídrico (25 mL) se calentó bajo reflujo (104-105°C) durante 4 h. En ese instante, la mezcla de reacción se trató con agua (25 mL), y la temperatura del baño se llevó a 125°C. Se continuó agitando y calentando durante 8 h. El calentamiento fue entonces discontinuo, y la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y tolueno (10 mL). Precipitó un sólido de color amarillo. Tras reposar varias horas, el sólido se filtró, se lavó con agua, y entonces se secó al aire para obtener el ácido (4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-oxo-acético (9,5 g, ligeramente húmedo) que se usó sin necesidad de purificación.

Una suspensión de ácido (4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-oxo-acético (9,0 g, 38 mmol) en tolueno (25 mL) se trató con 2-etoxietanol (5 mL, 51,6 mmol), y la mezcla se volvió clara. La mezcla de reacción entonces se trató gota a gota con hidrazina monohidrato (2,3 mL, 48 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción cambió de un líquido de color

marrón a un líquido de color naranja y finalmente a una suspensión de color naranja oscuro. La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite a 105°C. La temperatura interna de la reacción alcanzó los 90°C durante 8 min. En ese instante, la mezcla de reacción se trató gradualmente con una solución de hidróxido potásico acuoso (50% p/v, 62 mmol) durante 10 min, manteniendo la temperatura interna por encima de los 90°C. La temperatura del baño aumentó a 115°C, y se observó una evolución controlada de amoníaco gas. El agua se destiló azeotrópicamente vía una cabeza inmóvil Dean-Stark. Tras 90 min, la temperatura interna de la reacción alcanzó los 106°C. La mezcla se dejó enfriar y entonces se concentró al vacío hasta alrededor la mitad del volumen. La mezcla se enfrió a 80°C y entonces se trató lentamente con una solución acuosa 6N de ácido clorhídrico (12,5 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se extrajo con éter dietílico (3 x 50 mL). Cada extracto orgánico se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un semi-sólido de color amarillo (7 g). Este sólido se disolvió en éter dietílico (30 mL), se trató con hexanos (40 mL), y se dejó cristalizar. La filtración, en dos fracciones, proporcionó el ácido (3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-acético (4,27 g, 54%) en forma de sólido de color amarillo.

Una mezcla del ácido (3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-acético (1,55 g, 7,89 mmol) y carbonato potásico (2,75 g, 19,89 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a 25°C durante 15 min. La suspensión se enfrió a -15°C bajo argón y entonces se trató gota a gota vía una jeringa con cloruro de trimetilacetilo (1,02 mL, 8,28 mmol) durante 2 min. Se continuó agitando durante 20 min y entonces la mezcla de reacción se trató con (1R, 2R)-(-)-pseudoefedrina (1,7 g, 10,28 mmol) en un modo en porciones durante 3 min. La mezcla de reacción se puso en un baño de enfriamiento a 0°C y se agitó durante 90 min. La mezcla de reacción entonces se trató con agua (10 mL) y tolueno (25 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con tolueno (2 x 25 mL). Cada extracto orgánico se lavó con 25 mL cada uno de una solución acuosa 1N de ácido sulfúrico, una solución saturada acuosa de cloruro sódico, bicarbonato sódico acuoso saturado, y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el producto bruto sin purificar (2,75 g) en forma de un aceite de color ámbar que cristaliza al reposar. La masa sólida se digirió en éter dietílico (25 mL) y se filtró. El producto sólido se lavó con éter dietílico/hexanos (1:1) y se secó para obtener la N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-acetamida (2,17 g, 80%) en forma de cristales de color blanco apagado: pf 104-105°C.

Una solución de N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-acetamida (1,0 g, 2,91 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) se enfrió a -25°C bajo argón y entonces se trató lentamente con una solución 1,0M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (6,1 mL, 6,1 mmol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -15°C. El baño de enfriamiento se retiró, y temperatura de reacción alcanzó los 0°C donde se mantuvo durante 20 min. En ese instante, la mezcla de reacción se trató vía una jeringa con una solución de yodometilciclopentano (preparado tal como en el Ejemplo 1, 0,75 g, 3,57 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0,75 mL, 6,2 mmol) durante 2 min. La mezcla se agitó a 0°C durante 2,5 h, en ese instante, la mezcla de reacción se trató con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (30 mL) y se extrajo con tolueno (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (30 mL), una solución saturada acuosa de cloruro sódico (30 mL), bicarbonato sódico acuoso saturado (50 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (30 mL). Cada lavado acuoso se volvió a extraer con tolueno (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un sólido de color blanco bruto. Este material se disolvió en éter dietílico templado (20 mL), se trató con hexanos (15 mL), y se dejó cristalizar. El sólido se filtró, se lavó con una solución fría de éter dietílico/hexanos (1:1), y se secó al aire para obtener la 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (820 mg, 66%) como un sólido cristalino.

Una mezcla de 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (800 mg, 1,87 mmol) en dioxano (2 mL) se trató con una solución acuosa 9N de ácido sulfúrico (2 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 108-110°C durante 16 h. La reacción enfriada se particionó entre agua (20 mL) y acetato de etilo (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Cada fase orgánica se lavó con una pequeña porción de una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 3-ciclopentil-2(R)-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-propiónico (550 mg, 100%) en forma de un sólido de color ámbar.

Una suspensión del ácido 3-ciclopentil-2(R)-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-propiónico (510 mg, 1,83 mmol) en ácido fórmico 98% (4 mL) se trató con una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (0,75 mL, 6,2 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 90 min. El disolvente se concentró al vacío, y el residuo se agitó con agua (20 mL). El sólido se filtró y se lavó con agua. El material resultante se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo seco se recrystalizó a partir de éter dietílico/hexanos para obtener el ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propiónico (406 mg, 71%) en forma de cristales de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₆H₂₂O₄S (M+Na)⁺ 333,1131, obtenido 333,1134.

Una solución del ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propiónico (310 mg, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con cloruro de oxalilo (0,175 mL, 2,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La solución se agitó a 25°C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en tolueno. El tolueno además se concentró al vacío. El residuo resultante se secó al vacío. El material céreo se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución de 2-amino-5-bromopirazina (1,74 g, 1,0 mmol) y piridina (0,121 mL, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20

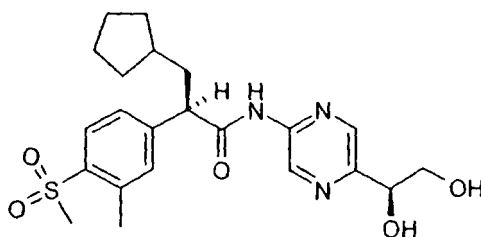
ES 2 291 697 T3

min y entonces se agitó a 25°C durante 3 h. La solución se extrajo con cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, una solución saturada acuosa de cloruro sódico, una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/2 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-(5-bromo-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-feni)-propionamida (391 mg, 84%) en forma de un sólido esponjoso.

Una mezcla de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-3-ciclo-pentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-feni)-propionamida (120 mg, 0,257 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,5 mL, 2,87 mmol), y 3-hidroxi-3-metilbutino (90 mg, 1,07 mmol) en tolueno (2 mL) se trató con diclorobis(trifenil-fosfina)paladio(II) paladio (11 mg, 0,0157 mmol) y yoduro de cobre (I) (5,5 mg, 0,0288 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre cloruro de metileno (25 mL) y una solución acuosa 0,2M de ácido clorhídrico (20 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL), y cada fase acuosa se volvió a extraer de nuevo con un pequeño volumen de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, elusión en gradiente con concentraciones crecientes de acetato de etilo/hexanos) proporcionando la 3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida (93 mg, 77%) en forma de una espuma de color amarillo: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₅H₃₁N₃O₄S (M+H)⁺ 470,2108, obtenido 470,2113.

Ejemplo 58

3-Ciclopentil-N-[5-1(S),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida

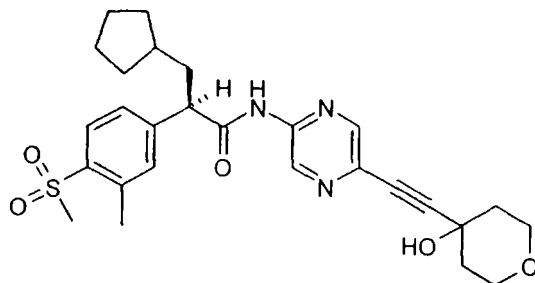


Una solución del ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-feni)-propiónico (465 mg, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se trató con cloruro de oxalilo (0,3 mL, 3,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (1-2 gotas). La solución se agitó a 0°C durante 5 min y entonces a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (20 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución de 2-amino-5-vinilpirazina (preparada tal como en el Ejemplo 54, 182 mg, 1,5 mmol) y piridina (0,37 mL, 4,6 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla se agitó a 0°C entonces a 25°C durante toda la noche. La solución se diluyó con cloruro de metileno (25 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (25 mL) y una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (25 mL). Cada fase acuosa se extrajo de nuevo con un pequeño volumen de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/3 a 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (385 mg, 63%) en forma de una espuma de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₇N₃O₃S (M+H)⁺ 414,1846, obtenido 414,1849.

Una mezcla de ferricianuro potásico (442 mg, 1,34 mmol), carbonato potásico (190 mg, 1,37 mmol), y (DHQ)₂FAL (8 mg, 0,010 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1) y se agitó a 25°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (20 µL, 0,004 mmol) seguido de una mezcla de 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (185 mg, 0,447 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (5 mL, 1:1). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 5 min y entonces a 25°C durante 5 h. La mezcla entonces se trató mientras se agitaba con acetato de etilo (25 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 30 min. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL). Cada fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 25% acetato de etilo/hexanos a 100% acetato de etilo) proporcionó la 3-ciclopentil-N-[5-1(S),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida (135 mg, 67%) en forma de espuma incolora: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₉N₃O₅S (M+H)⁺ 448,1901, obtenido 448,1904.

Ejemplo 59

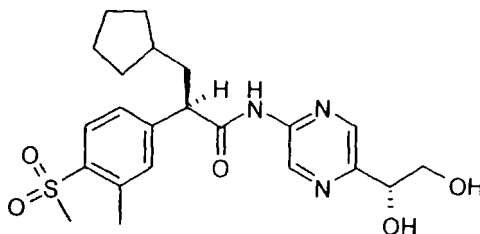
3-Ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida



Una mezcla de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida (154 mg, 0,33 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,6 mL, 3,44 mmol), y 4-etinil-tetrahidropiran-4-ol (preparado tal como en el ejemplo 46, 85 mg, 0,67 mmol) en tolueno (2 mL) se trató con diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (14 mg, 0,02 mmol) y yoduro de cobre (I) (7 mg, 0,0367 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 17 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre cloruro de metileno (50 mL) y una solución acuosa 0,2M de ácido clorhídrico (25 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (25 mL). Cada fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, elución en gradiente con mezclas de acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida (93 mg, 55%) en forma de espuma de color amarillo: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₇H₃₃N₃O₅S (M+H)⁺ 512,2214, obtenido 512,2219.

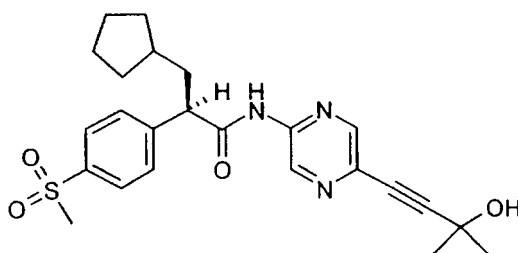
Ejemplo 60

3-Ciclopentil-N-[5-1(R),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida



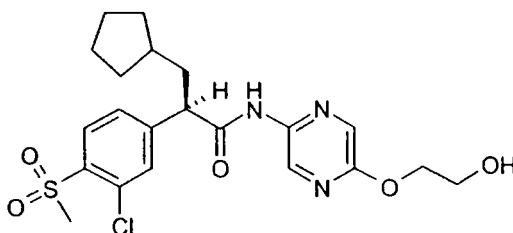
Una mezcla de ferricianuro potásico (410 mg, 1,24 mmol), carbonato potásico (175 mg, 1,26 mmol), y (DHQD)₂FAL (8 mg, 0,010 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1) y se agitó a 25°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (20 µL, 0,004 mmol) seguido de una mezcla de 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (170 mg, 0,411 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (5 mL, 1:1). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 5 min y entonces a 25°C durante 5 h. La mezcla entonces se trató mientras se agitaba con acetato de etilo (25 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 30 min. Las fases se separaron. La fase acuosa se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Cada fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, elución con acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-N-[5-1(R),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida (99 mg, 54%) en forma de espuma incolora: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₉N₃O₅S (M+H)⁺ 448,1901, obtenido 448,1900.

Ejemplo 61

3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonyl-fenil)-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida

Una mezcla de 2(R)-(4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (preparada de acuerdo con el Ejemplo 3, 226 mg, 0,5 mmol) en tolueno (6 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 3-hidroxi-3-metilbutino (84 mg, 1,0 mmol), diclorobis(trifenil-fosfina)paladio(II) paladio (19 mg), y yoduro de cobre (I) (9 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso primero se trató con tolueno (8 mL) y entonces con hexanos/acetato de etilo (2 x 8 mL, 8:1). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonyl-fenil)-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propio-namida (100 mg, 44%) en forma de un sólido esponjoso: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₄H₂₉N₃O₄S (M+H)⁺ 456,1952, obtenido 456,1943.

Ejemplo 62

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida

Una solución del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (preparado tal como en el Ejemplo 29, 3,15 g, 19,94 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se trató con 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etanol (2,91 g, 19,94 mmol). La solución se enfrió a 0°C y entonces se trató con trietilamina (5,60 mL, 39,88 mmol) y cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (5,07 g, 19,94 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y entonces a 25°C durante 24 h. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de 2-(tetra-hidro-piran-2-iloxi)-etilo en forma de aceite incoloro (3,41 g, 60%).

Una solución de 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etanol (5,22 g, 35,77 mmol) en tetrahidrofurano seco a 0°C se trató con hidruro sódico (1,43 g, 35,75 mmol, 60% dispersión en aceite mineral que se pre-lavó con hexano). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y entonces a 25°C durante 2 h hasta que se consumió todo el hidruro sódico. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución de 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilo (3,41 g, 11,92 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min y a 25°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se volvió de color profundo, y la cromatografía en capa fina indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío a sequedad. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (15 mL), y entonces la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 h. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) y entonces se extrajo con éter dietílico (3 x 30 mL). La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y entonces se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un aceite (2,11 g). La ¹H-RMN indica una mezcla del ácido 5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-pirazina-2-carboxílico y el 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etanol sin reaccionar (proporción 1,4/1). Este aceite se suspendió en agua (20 mL) y entonces se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (6,5 mL) para ajustar el pH a un valor de 8,0. La solución se concentró al vacío, y el residuo se secó. El material resultante se suspendió en éter dietílico y se filtró para obtener la sal sódica del ácido 5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-pirazina-2-carboxílico (1,74 g, 50,3%) en forma de un sólido.

Una suspensión de la sal sódica del ácido 5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-pirazina-2-carboxílico (1,72 g, 5,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se trató con difenilfosforil azida (1,40 mL, 6,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante toda la noche y entonces se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo, y el sólido se eliminó por filtración. El filtrado orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la azida de acilo (1,80 g) como un aceite que se usó sin necesidad de purificación. Esta azida de acilo (1,80 g) se trató con alcohol bencílico (0,64 g) en tolueno (15 mL). La mezcla se calentó a 90°C durante 1 h hasta que se completó la evolución de gas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C, y la mezcla de reacción solidificó. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el {5-[2-(tetrahidro-piran-2-il)-etoxi]-pirazin-2-il}-carbamato de bencilo (1,12 g, 51%) en forma de sólido.

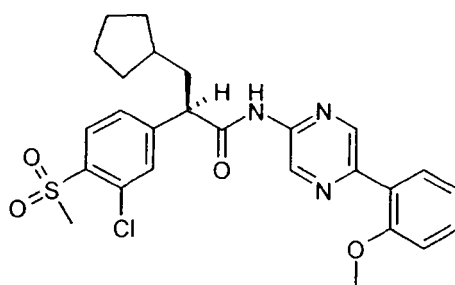
Una solución de {5-[2-(tetrahidro-piran-2-il)-etoxi]-pirazin-2-il}-carbamato de bencilo (560 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (15 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (110 mg) en metanol (5 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo una presión positiva de hidrógeno gas (globo) a 25°C durante 2 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina indicó la eliminación completa del grupo protector. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para obtener la 5-[2-(tetrahidro-piran-2-il)-etoxi]-pirazin-2-ilamina en forma de un aceite que se usó sin necesidad de purificación.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 495 mg, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con cloruro de oxalilo (262 µL, 3,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío durante toda la noche. El residuo entonces se disolvió en benceno y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una mezcla de 5-[2-(tetrahidro-piran-2-il)-etoxi]-pirazin-2-ilamina y piridina (240 µL) en cloruro de metileno (7 mL). El baño de hielo se retiró, y la solución se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,1N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1,5/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi-pirazin-2-il]-propionamida (594 mg, 72%) en forma de espuma de color blanco.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi-pirazin-2-il]-propionamida (300 mg) en metanol (8 mL) se trató con una solución acuosa 6N de ácido clorhídrico (0,2 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h hasta que se consumió todo el material de partida. La solución se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida (254 mg, 100%) en forma de espuma de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₆ClN₃O₅S (M+H)⁺ 468,1355, obtenido 468,1339.

Ejemplo 63

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (1,16 g, 6,67 mmol) y ácido 2-metoxifenilbórico (1,17 g, 7,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (193 mg, 0,17 mmol) y carbonato potásico (1,87 g, 13,34 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 2/1 acetato de etilo/hexanos (porcentaje 2/1) proporcionó la 5-(2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (210 mg, 16%).

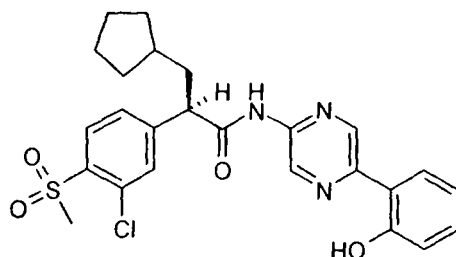
Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 343 mg, 1,04 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con cloruro de oxalilo (182 µL, 2,08 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío durante toda la noche. El residuo entonces se disolvió en benceno y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una mezcla de 5-(2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina y piridina (130 µL) en cloruro de

ES 2 291 697 T3

metileno (10 mL). El baño de hielo se retiró, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,3N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida (378 mg, 71%) en forma de una espuma de color blanco apagado: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₆H₂₈ClN₃O₄S (M+H)⁺ 514,1562, obtenido 514,1547.

Ejemplo 64

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida

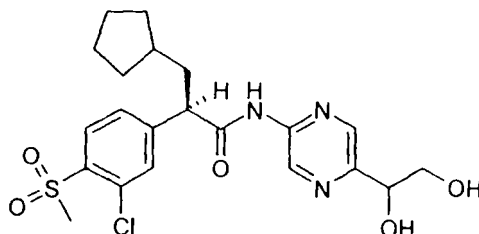


A cada uno de los 8 tubos del microondas se añadió 2-amino-5-bromopirazina (174 mg, 1,00 mmol), ácido 2-hidroxifenilbórico (151 mg, 1,10 mmol), acetonitrilo (3 mL), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (36 mg, 0,05 mmol), y una solución acuosa 1M de bicarbonato sódico (1 mL). Los 8 tubos se calentaron en el microondas a 150°C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió y entonces se puso en una solución de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol caliente (100 mL). La solución de metanol se concentró al vacío hasta que se observó un precipitado. El precipitado se filtró. El filtrado además se concentró y se filtró para obtener 5-(2-hidroxifenil)-pirazin-2-ilamina (478 mg, 32%) en forma de un sólido.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 330 mg, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con cloruro de oxalilo (175 µL, 2,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío. El residuo entonces se disolvió en benceno, y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una mezcla de 5-(2-hidroxifenil)-pirazin-2-ilamina y piridina (125 µL) en cloruro de metileno (10 mL). Se retiró el baño de enfriamiento, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,3N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida (256 mg, 51%) en forma de una espuma de color blanco apagado: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₅H₂₆ClN₃O₄S (M+H)⁺ 500,1406, obtenido 500,1395.

Ejemplo 65

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida

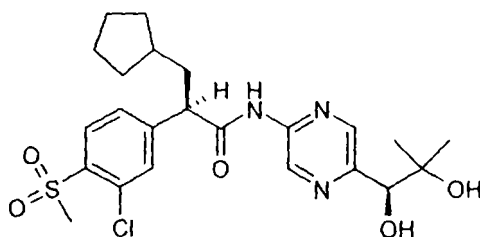


Una solución de N-metil morfolina óxido (27 mg, 0,23 mmol) y una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (5 µL, 0,001 mmol) en acetona (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 54, 50 mg, 0,115 mmol). Se añadieron dos gotas de tetrahidrofurano para disolver completamente el sustrato, y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se trató con agua (10 mL) y

cloruro de metileno (25 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (10 mL), y cada fase acuosa se extrajo con una pequeña porción de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (48 mg) en forma de una espuma incolora: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₆N₃O₅S (M+H)⁺ 468,1355, obtenido 468,1357.

Ejemplo 66

10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-



Una suspensión de magnesio (2,64 g, 110 mmol) en tetrahidrofurano seco (60 mL) se trató con una pequeña cantidad de yodo y entonces 1-bromo-2-metilpropeno (13,5 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió en varias porciones. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 min. La mezcla se enfrió a 25°C y entonces se trató con yodometano (0,2 mL, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se calentó bajo reflujo durante 2 h hasta que se consumió todo el magnesio. La mezcla se enfrió a 25°C entonces se trató con una solución de cloruro de tributilestano (27 mL, 100 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 19 h y entonces se enfrió a 25°C. La solución se extrajo con éter dietílico y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener isobuteniltri-n-butilestano (31,95 g) en forma de ¹H-RMN del aceite bruto indica una pureza del 58% del isobuteniltri-n-butilestano deseado.

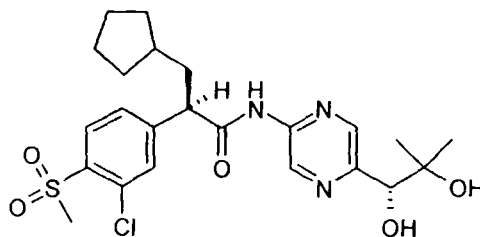
Una mezcla de isobuteniltri-n-butilestano bruto (6,90 g, 58 pureza), 2-amino-5-bromopirazina (1,92 g, 11 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (5 mL) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se trató con cloruro de litio (2,0 g) y tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (381 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a 130°C durante 4 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina indica el consumo completo del material de partida. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con una solución saturada de fluoruro potásico y entonces se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1,5/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-amino-5-(2,2-dimetilvinil)-pirazina (420 mg, 26%).

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 930 mg, 2,82 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con cloruro de oxalilo (490 µL, 5,64 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío. El residuo entonces se disolvió en benceno, y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una mezcla de 2-amino-5-(2,2-dimetilvinil)-pirazina (420 mg, 2,82 mmol) y piridina (340 µL) en cloruro de metileno (10 mL). Se retiró el baño de hielo, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,1N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metilpropenil)-pirazin-2-il]-propionamida (1,10 g, 85%) como una espuma de color amarillo pálido.

Una mezcla de ferricianuro potásico (738 mg, 2,24 mmol), carbonato potásico (310 mg, 2,24 mmol), y (DHQ)₂FAL (11,7 mg, 0,015 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (15 mL, 1:1) y se agitó a 25°C para dar una solución clara. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (37,4 µL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metilpropenil)-pirazin-2-il]-propionamida (345 mg, 0,748 mmol) seguida de la adición de la metano sulfonamida (71 mg, 0,747 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 18 h hasta que toda la olefina había reaccionado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se trató con sulfito sódico (1,0 g). La solución se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/5 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida (255 mg, 69%) en forma de una espuma de color blanco apagado: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₃H₃₀ClN₃O₅S (M+H)⁺ 496,1668, obtenido 496,1657.

Ejemplo 67

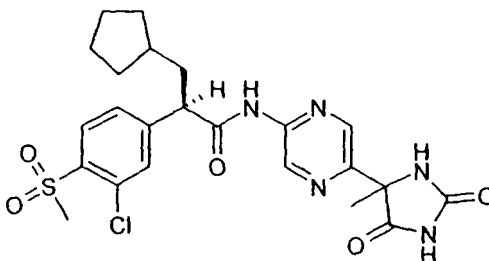
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(R),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una mezcla de ferricianuro potásico (738 mg, 2,24 mmol), carbonato potásico (310 mg, 2,24 mmol), y (DHQD)₂ FAL (11,7 mg, 0,015 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (15 mL, 1:1) y se agitó a 25°C para dar una solución clara. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (37,4 μ L). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metilpropenil)-pirazin-2-il]-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 66, 345 mg, 0,748 mmol) seguida de la adición de una metano sulfonamida (71 mg, 0,747 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 18 h hasta que toda la olefina reaccionó. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se trató con sulfito sódico (1,0 g). La solución se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/5 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(R),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida (328 mg, 89%) en forma de una espuma de color blanco apagado: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₃H₃₀ClN₃O₅S (M+H)⁺ 496,1668, obtenido 496,1654.

Ejemplo 68

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida



Una suspensión de N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 28, 884 mg, 4,0 mmol) en etanol (32 mL) se calentó para dar una solución clara. La mezcla de reacción entonces se trató con cianuro sódico (294 mg, 6,0 mmol) y carbonato de amonio (1,54 g, 16 mmol) seguido de la adición de agua (32 mL). La mezcla se agitó a 65°C durante 18 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N para ajustar el pH alrededor de 3,0. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la 2,2-dimetil-N-[5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (1,16 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco apagado.

Una suspensión de 2,2-dimetil-N-[5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (1,16 g, 4,0 mmol) en metanol (30 mL) se trató con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (15 mL). La mezcla se calentó a 65°C durante 4 h y a 25°C durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío durante toda la noche para dar un sólido bruto. Este material sólido se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y metanol (100 mL, 1:1) y se calentó generosamente. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 10% a 30% metanol/acetato de etilo) proporcionó la 5-(5-amino-pirazin-2-il)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (841 mg, 100%) en forma de un sólido.

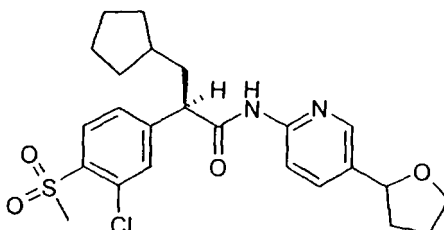
Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 200 mg, 0,606 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con cloruro de oxalilo (116 μ L, 1,212 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío. El residuo entonces se disolvió en benceno, y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una mezcla de 5-(5-amino-pirazin-2-il)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (150 mg, 0,727 mmol) y piridina

ES 2 291 697 T3

(98 μ L) en cloruro de metileno (1 mL) y dimetil sulfóxido (1 mL). El baño de hielo se retiró, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y entonces se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa 0,1N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/4 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (82 mg, 26%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₃H₂₆ClN₅O₅S (M+H)⁺ 520,1416, obtenido 520,1403.

Ejemplo 69

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-il]-propionamida



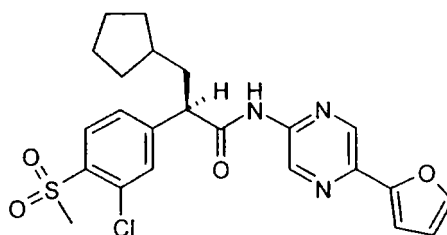
Una solución de 2-amino-5-bromopiridina (5,00 g, 28,90 mmol) se disolvió en tetrahydrofurano (80 mL), se enfrió a -78°C, y entonces se trató con una solución 2,5M de n-butil-litio en hexanos (11,68 mL, 29,19 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h, en ese instante, se añadió gota a gota una solución de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (6,22 g, 28,90 mmol) en tetrahydrofurano (15 mL) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante otros 90 min a -78°C y entonces se trató con otra porción de una solución 2,5M de n-butil-litio en hexanos (11,68 mL, 29,19 mmol). La reacción se dejó atemperar lentamente a 25°C donde se agitó durante 2 h. La reacción entonces se trató mediante la adición de una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL) y entonces se extrajo con dietil éter (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La destilación de Kugelrohr a 125-135°C a 0,5 mmHg proporcionó la 5-bromo-2-(2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5]azadisilolidin-1-il)-piridina (5,38 g, 59%) en forma de un sólido de color blanco: pf 50,4-55,8°C.

Una mezcla de 2,3-dihydrofurano (1,40 g, 19,97 mmol) y ácido benceno sulfínico (3,12 g, 21,97 mmol) en cloruro de metileno (80 mL) se agitó a 25°C durante 2 h. La reacción entonces se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El sólido resultante entonces se recrystalizó usando éter dietílico/éter de petróleo para obtener el 2-bencenosulfonil-tetrahydro-furano en forma de un sólido de color blanco: pf 55,9-56,8°C.

Una solución de 5-bromo-2-(2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5]azadisilolidin-1-il)-piridina (1,26 g, 3,99 mmol) en tetrahydrofurano (6 mL) a -78°C se trató gota a gota con una solución 1,7M de terc-butil-litio en pentano (4,93 mL, 8,39 mmol) y entonces se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción entonces se trató con bromuro de zinc (539 mg, 2,39 mmol) y dietil eterato de bromuro de magnesio (1,03 g, 3,99 mmol), y la mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 30 min. Esta solución entonces se trató con 2-bencenosulfonil-tetrahydro-furano (424 mg, 1,99 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL), y la reacción se agitó a 25°C durante 20 h. La reacción entonces se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 95/5 cloruro de metileno/metanol) proporcionó una mezcla inseparable de 5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-ilamina y 2-aminopiridina (227 mg) en forma de sólido céreo.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 250 mg, 0,76 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (435 μ L, 0,87 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en tetrahydrofurano (2 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de la mezcla inseparable de 5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-ilamina y 2-aminopiridina (224 mg, 1,36 mmol) y 2,6-lutidina (263 μ L, 2,27 mmol) en tetrahydrofurano (3 mL) vía un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante toda la noche durante 16 h a 25°C. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 65/35 a 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-il]-propionamida (86 mg, 24%) en forma de una espuma de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₄H₂₉ClN₂O₄S (M+H)⁺ 477,1610, obtenido 477,1616.

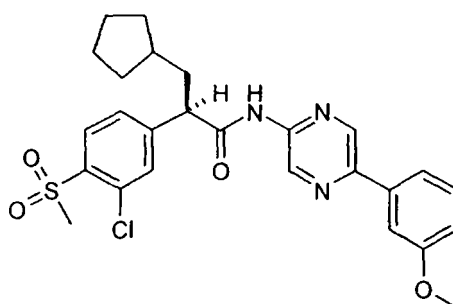
Ejemplo 70

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-furan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida

Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg, 0,06 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,25 mL, 7,18 mmol), cloruro de litio (426 mg, 10,06 mmol), y 2-(tributilestanil)furano (905 μ L, 2,87 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 120°C durante 4 h. Transcurrido ese tiempo, la reacción se enfrió a 25°C, se trató con una solución saturada de fluoruro potásico (10 mL), y entonces se agitó a 25°C durante toda la noche durante 16 h. La solución entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 98/2 a 96/4 cloruro de metileno/metanol) proporcionó la 5-furan-2-il-pirazin-2-ilamina (356 mg, 77%) en forma de un sólido de color marrón: pf 80,2-83,8°C.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 125 mg, 0,38 mmol) en cloruro de metileno (2,5 mL) se enfrió a 0°C y se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (217 μ L, 0,44 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó con tolueno (2 mL) dos veces. El aceite resultante entonces se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) a 25°C. Esta solución entonces se trató gota a gota con 5-furan-2-il-pirazin-2-ilamina (91 mg, 0,57 mmol) y 2,6-lutidina (66 μ L, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) vía un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante toda la noche durante 16 h a 25°C. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 80/20 a 60/40 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-furan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida (124 mg, 69%) en forma de espuma de color amarillo: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₃H₂₄ClN₃O₄S (M+H)⁺ 474,1249, obtenido 474,1254.

Ejemplo 71

2(R)-(3-Cloro-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-il]-propionamida

Se hizo burbujear nitrógeno a través de una solución de ácido 3-metoxifenil-bórico (393 mg, 2,59 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1,72 mmol), carbonato sódico (603 mg, 5,69 mmol), dimetoxietano (10 mL), y agua (3 mL) durante 15 min. Transcurrido este tiempo, la solución se trató con diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (121 mg, 0,17 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 2 días. La reacción se vertió entonces dentro de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40/60 hexanos/ acetato de etilo) proporcionó la 5-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (218 mg, 63%) como un sólido amarillo claro: pf 113,2-115,5°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₁H₁₁N₃O (M⁺) 201,0902, obtenido 201,0905.

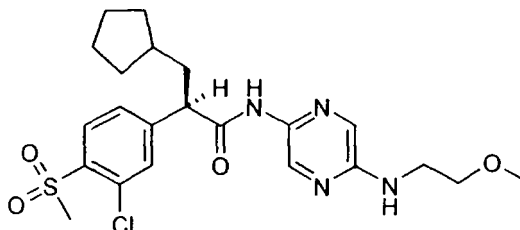
Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 300 mg, 0,91 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (522 μ L, 1,04 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó dos veces con cloruro de metileno (2 mL).

ES 2 291 697 T3

El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de 5-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (201 mg, 1,00 mmol) y 2,6-lutidina (126 µL, 1,09 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) mediante un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante 16 h por la noche a 25°C. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 75/25 a 60/40 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-il]-propionamida (388 mg, 83%) como una espuma amarilla clara: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₆H₂₈ClN₃O₄S (M+H)⁺ 514,1562, obtenido 514,1567.

Ejemplo 72

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etiloamino)-pirazin-2-il]-propionamida



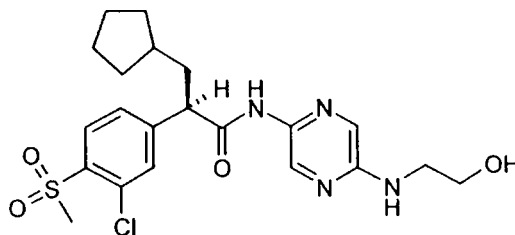
Una mezcla de 2-bromo-5-nitropirazina (500 mg, 2,45 mmol) y 2-metoxietilamina (276 mg, 3,67 mmol) en metanol (15 mL) se agitó a 25°C durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40/60 a 20/80 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la (2-metoxi-etilo)-(5-nitro-pirazin-2-il)-amina (291 mg, 60%) como un sólido amarillo: pf 116,0-117,3°C; EI-HRMS m/e calculado para C₇H₁₀N₄O₃ (M⁺) 198,0753, obtenido 198,0751.

Una solución de (2-metoxi-etil)-(5-nitro-pirazin-2-il)-amina (290 mg, 1,46 mmol) en acetato de etilo (25 mL) se trató con 10% paladio sobre carbón activado (40 mg). La mezcla de reacción se situó entonces sobre un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno de 50 psi durante 4 h. Entonces se filtró el catalizador a través de un filtro de celite, y entonces el filtro de celite se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 98/2 a 95/5 cloruro de metileno/metanol) proporcionó N-(2-metoxi-etilo)-pirazina-2,5-diamina (198 mg, 80%) como sólido naranja: EI-HRMS m/e calculado para C₇H₁₂N₄O (M⁺) 168,1011, obtenido 168,1018.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 325 mg, 0,33 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (565 µL, 1,13 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó con cloruro de metileno (2 mL) dos veces. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de N-(2-metoxi-etilo)-pirazina-2,5-diamina (182 mg, 1,08 mmol) y 2,6-lutidina (137 µL, 1,18 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) mediante un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante 16 h por la noche a 25°C. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40/60 a 20/80 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etiloamino)-pirazin-2-il]-propionamida (295 mg, 62%) como una espuma blanca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₉ClN₄O₄S (M+H)⁺ 481,1671, obtenido 481,1678.

Ejemplo 73

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etiloamino)-pirazin-2-il]-propionamida



Una mezcla de 2-bromo-5-nitropirazina (500 mg, 2,45 mmol) y etanolamina (225 mg, 3,67 mmol) en metanol (15 mL) se agitó a 25°C durante 5 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 20/80 hexanos/acetato de etilo a 97/3 acetato de etilo/metanol) proporcionó 2-(5-nitro-pirazin-2-ilamino)-etanol (375 mg, 83%) como un sólido amarillo: pf 157,5-159,8°C; EI-HRMS m/e calculado para C₆H₈N₄O₃ (M⁺) 184,0596, obtenido 184,0603.

Una solución de 2-(5-nitro-pirazin-2-ilamino)-etanol (370 mg, 2,01 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 0°C se trató con clortrietilasilano (371 μ L, 2,21 mmol) e imidazol (342 mg, 5,02 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar hasta 25°C donde se agitó durante 16 h por la noche. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL) y además entonces, se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 25/75 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la (5-nitro-pirazin-2-il)-(2-trietilosilanol-oxi-etilo)-amina (531 mg, 89%) como un sólido amarillo claro: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₂H₂₂N₄O₃Si (M+H)⁺ 299,1534, obtenido 299,1538.

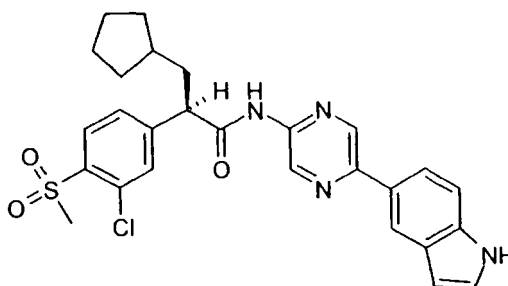
Una solución de (5-nitro-pirazin-2-il)-(2-trietilosilanol-oxi-etilo)-amina (530 mg, 1,78 mmol) en acetato de etilo (25 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (60 mg). La mezcla de reacción se situó en un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno de 50 psi durante 4 h. El catalizador entonces se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite entonces se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, acetato de etilo) proporcionó la N-(2-trietilosilanol-oxi-etilo)-pirazina-2,5-diamina (459 mg, 96%) como un sólido marrón anaranjado: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₂H₂₄N₄O₂Si (M+H)⁺ 269,1792, obtenido 269,1794.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 500 mg, 1,51 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (869 μ L, 1,74 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó dos veces con cloruro de metileno (2 mL), el aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de N-(2-trietilosilanol-oxi-etilo)-pirazina-2,5-diamina (446 mg, 1,66 mmol) y 2,6-lutidina (211 μ L, 1,81 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) mediante un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante 16 h por la noche a 25°C. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 85/15 a 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-trietilosilanol-oxi-etiloamino)-pirazin-2-il]-propionamida (606 mg, 69%) como una espuma e color amarillo claro: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₇H₄₁ClN₄O₄Si (M+H)⁺ 581,2379, obtenido 581,2386.

Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-trietilosilanol-oxi-etiloamino)-pirazin-2-il]-propionamida (100 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL), agua (0,5 mL), y ácido acético (2 mL) se agitó a 25°C durante 6 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (10 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 40/60 hexanos/acetato de etilo a 100% acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etiloamino)-pirazin-2-il]-propionamida (69 mg, 86%) como una espuma blanca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₇ClN₄O₄S (M+H)⁺ 467,1515, obtenido 467,1517.

Ejemplo 74

(R)-(3-Cloro-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida

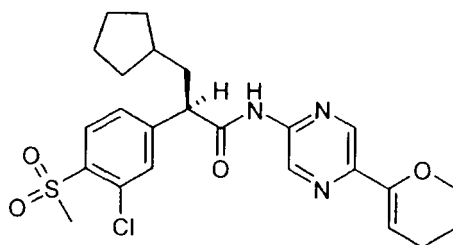


Se hizo burbujear nitrógeno a través de una solución de ácido 5-indolilbórico (340 mg, 2,11 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (245 mg, 1,41 mmol), de carbonato sódico (493 mg, 4,65 mmol), dimetoxietano (12 mL), y agua (4 mL) durante 15 min. Transcurrido este tiempo, la solución se trató con diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (98 mg, 0,14 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 2 días. La reacción entonces se puso dentro de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 35/65 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina (122 mg, 41%) como un sólido marrón: EI-HRMS m/e calculado para C₂₁H₁₀N₄ (M⁺) 210,0905, obtenido 210,0901.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado como en el Ejemplo 1, 180 mg, 0,54 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) se enfrió a 0°C y se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (313 μ L, 0,63 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó con cloruro de metileno (2 mL) dos veces. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (4 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de 5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina (126 mg, 0,60 mmol) y 2,6-lutidina (76 μ L, 0,65 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) mediante un embudo de adición. Entonces la solución turbia resultante se agitó a 25°C durante 16 h por la noche. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El material obtenido de la cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 50/50 hexanos/acetato de etilo) se disolvió en cloruro de metileno (30 mL). Esta fase orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico 1N acuoso (15 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (15 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró para obtener la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida (203 mg, 71%) como una espuma blanca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₇H₂₇ClN₄O₃S (M+H)⁺ 523,1565, obtenido 523,1567.

Ejemplo 75

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-il]-propionamida

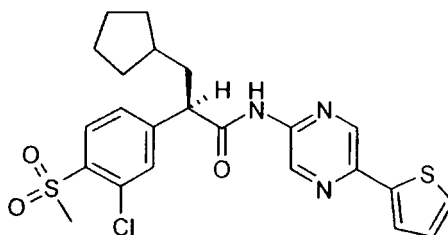


Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (100 mg, 0,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se trató con tetraakis(trifenilfosfina)paladio(0) (13 mg, 0,01 mmol), N,N-diisopropiletilamina (250 μ L, 1,43 mmol), cloruro de litio (85 mg, 2,01 mmol), y 5,6-dihidro-2-(tributilestanil)-4H-pirano (214 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 120°C durante 4 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a 25°C, se trató con una solución de fluoruro de potasio saturada (10 mL), y se agitó a 25°C durante 16 h por la noche. La solución entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 50/50 a 25/75 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-ilamina (25 mg, 25%) como una espuma: EI-HRMS m/e calculado para C₉H₁₁N₃O (M⁺) 177,0902, obtenido 177,0906.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 40 mg, 0,12 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (70 μ L, 1,63 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó con cloruro de metileno (2 mL) tres veces. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de 5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-ilamina (24 mg, 0,13 mmol) y 2,6-lutidina (17 μ L, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) mediante un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante toda la noche a 25°C durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 80/20 a 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-il]-propionamida (25 mg, 42%) como una espuma blanca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₄H₂₈ClN₃O₄S (M+H)⁺ 490,1562, obtenido 490,1562.

Ejemplo 76

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-tiofen-2-il-pirazin-2-il)-propionamida



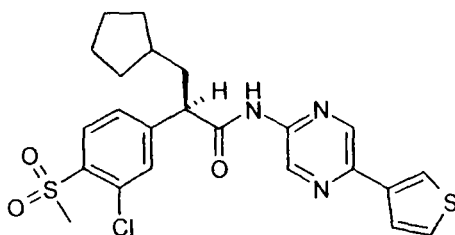
ES 2 291 697 T3

La mezcla de 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2,874 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (290 mg, 0,413 mmol), ácido 2-tiofenobórico (500 mg, 3,907 mmol), y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (4 mL) en etilenglicol dimetil éter (8 mL) y etanol (8 mL) se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, agua, y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de mezclar, las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 5-tiofen-2-il-pirazin-2-ilamina (267 mg, 52,4%) como un sólido amarillo: EI-HRMS m/e calculado para $C_8H_7N_3S$ (M^+) 177,0361, obtenido 177,0355.

Una solución de trifenilfosfina (230,0 mg, 0,877 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) enfriada a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (160,0 mg, 0,899 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y entonces se trató con ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 232,0 mg, 0,701 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción entonces se trató con 5-tiofen-2-il-pirazin-2-ilamina (260,0 mg, 1,467 mmol) seguido de piridina (0,24 mL, 2,967 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de ácido clorhídrico diluida. La fase acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/1 a 3/2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-tiofen-2-il-pirazin-2-il)-propionamida (202,3 mg, 58,9%) como una espuma amarilla: pf 97-99°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S_2$ ($M+H$)⁺ 490,1021, obtenido 490,1026.

Ejemplo 77

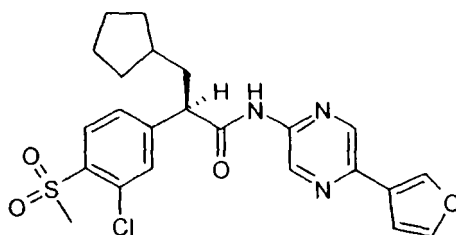
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-tiofen-3-il-pirazin-2-il)-propionamida



La mezcla de 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2,874 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (290 mg, 0,413 mmol), ácido 3-tiofenobórico (500 mg, 3,908 mmol), y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (4 mL) en etilenglicol dimetil éter (8 mL) y etanol (8 mL) se calentó bajo reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 5-tiofen-3-il-pirazin-2-ilamina (351,3 mg, 69%) como un sólido púrpura claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_8H_7N_3S$ (M^+) 177,0361, obtenido 177,0358.

Una solución de trifenilfosfina (149,0 mg, 0,568 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) enfriada a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (103,0 mg, 0,579 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y entonces se trató con el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 150,0 mg, 0,453 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción entonces se trató con 5-tiofen-3-il-pirazin-2-ilamina (168,0 mg, 0,948 mmol) seguido por piridina (0,16 mL, 1,978 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de ácido clorhídrico diluida. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 3/1 a 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-tiofen-3-il-pirazin-2-il)-propionamida (105,6 mg, 47,5%) como una espuma amarilla: pf 96-102°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S_2$ ($M+H$)⁺ 490,1021, obtenido 490,1023.

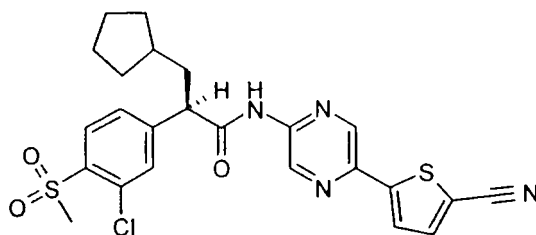
Ejemplo 78

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-furan-3-il-pirazin-2-il)-propionamida

La mezcla de 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1,724 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (340 mg, 0,294 mmol), ácido furan-3-bórico (300 mg, 2,681 mmol), y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (2 mL) en etilenglicol dimetil éter (5 mL) y etanol (5 mL) se calentó bajo reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 2/3 hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo) proporcionó la 5-furan-3-il-pirazin-2-ilamina (256,9 mg, 92,5%) como un sólido amarillo: LRMS para $C_8H_7N_3O$ ($M+H$)⁺ a m/z =162.

Una solución de trifenilfosfina (230,0 mg, 0,877 mmol) en cloruro de metileno (14 mL) enfriada a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (160,0 mg, 0,899 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y entonces se trató con ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 232,0 mg, 0,701 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción entonces se trató con 5-furan-3-il-pirazin-2-ilamina (250,0 mg, 1,551 mmol) seguido de piridina (0,12 mL, 1,484 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de ácido clorhídrico diluida. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/2 a 45/55 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-furan-3-il-pirazin-2-il)-propionamida (161,1 mg, 48,5%) como una espuma de color amarillo pálido: pf 97-101°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S_2$ ($M+H$)⁺ 474,1249, obtenido 474,1252.

Ejemplo 79

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(5-ciano-tiofen-2-il)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida

La mezcla de 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1,724 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (175 mg, 0,249 mmol), ácido 5-cianotiofen-2-bórico (540 mg, 3,53 mmol) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (2 mL) en etilenglicol dimetil éter (5 mL) y etanol (5 mL) se calentó bajo reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 2/3 a 1/9 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 5-(5-amino-pirazin-2-il)-tiofeno-2-carboni-trilo (49,1 mg, 14,1%) como un sólido amarillo: LRMS para $C_9H_6N_4S$ ($M+H$)⁺ a m/z =203.

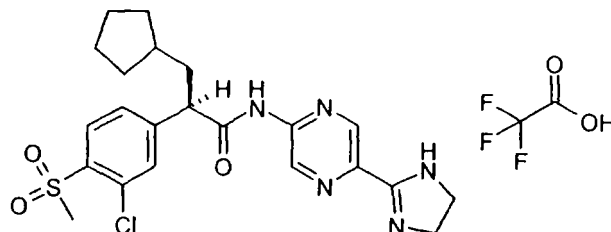
Una solución de trifenilfosfina (50,0 mg, 0,191 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se enfrió a 0°C y se trató con N-bromosuccinimida (35,0 mg, 0,197 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y entonces se trató con ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 51,0 mg, 0,154 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción entonces se trató con 5-(5-amino-pirazin-2-il)-tiofeno-2-carboni-trilo (47,0 mg, 0,232 mmol) seguido por piridina (30,0 μ L, 0,371 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de ácido clorhídrico diluida. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH, 40S, Sílice,

ES 2 291 697 T3

1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(5-ciano-tiofen-2-il)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida (44,4 mg, 55,9%) como una espuma amarilla: pf 101-107°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₄H₂₃ClN₄O₃S₂ (M+H)⁺ 515,0973, obtenido 515,0974.

5 Ejemplo 80

Sal del la 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-{5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-il}-propionamida del ácido trifluoroacético

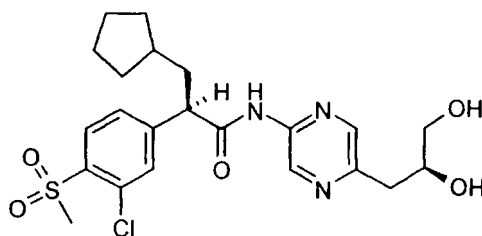


La mezcla de 2-amino-5-cianopirazina (500,0 mg, 4,163 mmol), etilendiamina (3,0 mL, 44,88 mmol), y penta-sulfuro de fósforo (185,1 mg, 0,416 mmol) se situó en un tubo sellado y se calentó a 120°C durante 3 h. Entonces, la reacción se vertió sobre hielo. La mezcla de reacción resultante se diluyó con cloroformo (50 mL), agua (10 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnético anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la 5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-ilamina (327,0 mg, 48,1%) como un sólido blanco que se utiliza sin más purificación.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 288,0 mg, 0,871 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) enfriado a 0°C se trató con N,N-dimetilformamida (1 gota) seguido por cloruro de oxalilo (0,16 mL, 1,834 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y entonces se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un aceite. Una solución de este aceite en cloruro de metileno (4 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución de 5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-ilamina (150,0 mg, 0,919 mmol) y piridina (0,08 mL, 0,989 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL), seguido de una solución de tetrahidrofurano (2 mL) en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción de color naranja resultante se trató con piridina (0,08 mL, 0,989 mmol), se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C toda la noche. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno/metanol/ solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio 90/10/1 y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol/ solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio 90/10/1. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa para proporcionar la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-{5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-il}-propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético (1,1 mg, 0,21%) como un sólido blanco: LRMS para C₂₂H₂₆ClN₅O₃S (M+H)⁺ a m/z = 476.

45 Ejemplo 81

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida



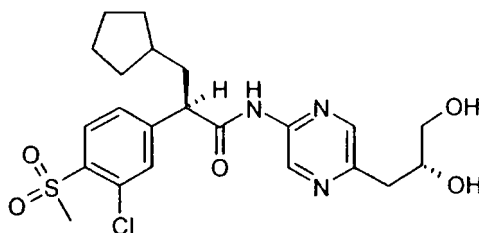
La mezcla de 2-amino-5-bromopirazina (1,00 g, 5,746 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (132 mg, 0,114 mmol), aliltri-n-butilestaño (2,2 mL, 7,096 mmol), cloruro de litio (875,0 mg, 20,64 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,6 mL, 14,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (29 mL) se agitó a 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y entonces se trató con una solución saturada acuosa de fluoruro potásico (20 mL). La mezcla se agitó durante 3 h, se trató con una solución de agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 5-alil-pirazin-2-ilamina (378,2 mg, 48,7%) como un sólido amarillo: LRMS para C₇H₅N₃ (M+H)⁺ a m/z = 136.

Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 800,0 mg, 2,418 mmol) en cloruro de metileno (12 mL) se enfrió a 0°C bajo nitrógeno se trató con cloruro de oxalilo (0,64 mL, 7,336 mmol), seguido por N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min y entonces se agitó a 25°C durante 1,25 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (12 mL), se enfrió a 0°C bajo nitrógeno, y entonces se trató con una solución de 5-alil-pirazin-2-ilamina (0,37 g, 2,737 mmol) y piridina (0,59 mL, 7,295 mmol) en cloruro de metileno (12 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron durante sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH, 40L, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la N-(5-alil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentilpropionamida (965 mg, 89,1%) como una espuma blanca: LRMS para $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$ (M-H)⁺ a m/z = 446.

Una solución de color amarillo de ferricianuro potásico (1,00 g, 3,037 mmol), carbonato potásico (430,0 mg, 3,111 mmol), y (DHQ)₂FAL (19,0 mg, 0,0244 mmol) en alcohol terc-butílico/agua (16,0 mL, 1:1) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (0,048 mL, 0,0096 mmol) seguido por la N-(5-alil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentilpropionamida (446,0 mg, 0,996 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y metabisulfito sódico (0,45 g, 2,37 mmol) y se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 15 min. La mezcla entonces se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 2/3 hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo) proporcionando la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida (370,2 mg, 77,1%) como una espuma blanca: pf 61-65°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_5S$ (M+H)⁺ 482,1511, obtenido 482,1516.

Ejemplo 82

2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(R),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida



Una solución de color amarillo de ferricianuro potásico (1,00 g, 3,037 mmol), carbonato potásico (430,0 mg, 3,111 mmol), y (DHQD)₂FAL (19,0 mg, 0,0244 mmol) en alcohol terc-butílico/agua (16,0 mL, 1:1) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (0,048 mL, 0,0096 mmol) seguido de N-(5-alil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentilpropionamida (preparada tal como en el Ejemplo 81, 446,0 mg, 0,996 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y metabisulfito sódico (0,45 g, 2,37 mmol) y se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 2/3 hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(R),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida (469,2 mg, 89%) como una espuma blanca: pf 64-69°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_5S$ (M+H)⁺ 482,1511, obtenido 482,1511.

Actividad biológica

Ejemplo A

Actividad de la Glucoquinasa *In Vitro*

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

5



15

20

30

40

45

50

55

55

60

65

ES 2 291 697 T3

adicionales a 1, 2, 4 y 6 horas post dosis de la misma herida de la cola. Los resultados se interpretan comparando los valores promedio de glucosa en sangre de seis ratones tratados con vehículo con seis ratones tratados con activador de GK durante una duración del estudio de seis horas. Los compuestos preferidos son considerados aquellos que exhiben un descenso estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) de la glucosa en sangre en comparación con un vehículo durante dos puntos de tiempo del ensayo consecutivos.

Ejemplo Galénico A

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

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

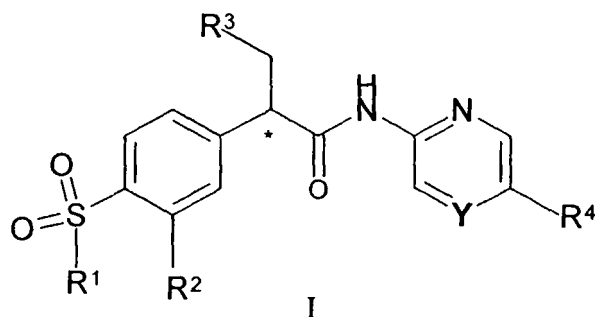
Ejemplo Galénico B

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

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I



en donde

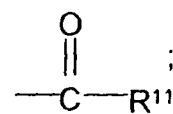
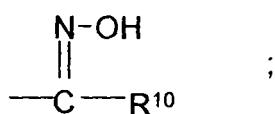
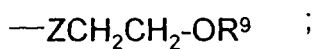
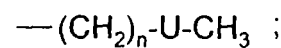
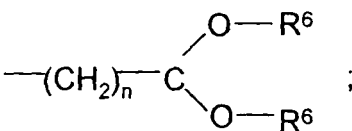
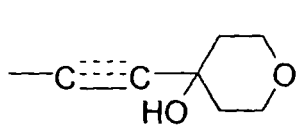
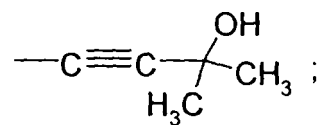
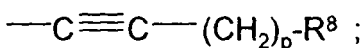
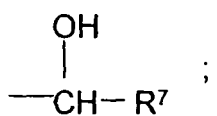
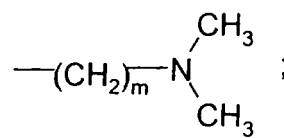
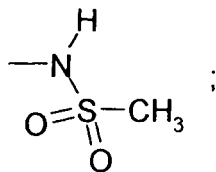
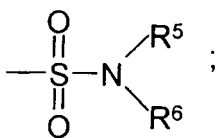
R^1 es un alquilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

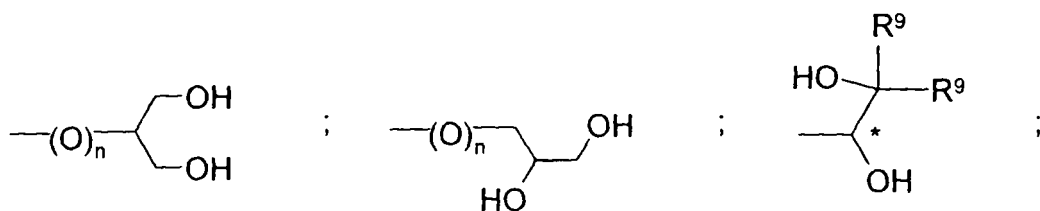
R^2 es hidrógeno, halo, nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, o metoxilo;

R^3 es cicloalquilo con de 4 a 6 carbonos;

Y se selecciona independientemente del grupo de CH y N para formar un anillo de piridina o pirazina, respectivamente;

R^4 es un sustituyente en la posición 5 del anillo de piridina o pirazina seleccionado de





-(CH₂)_n-Q, en donde Q es un anillo heterocíclico sustituido, saturado de 5 miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico conteniendo dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y sustituido en cada uno de los dos carbonos del anillo con un grupo oxo, y opcionalmente sustituido en el carbono del anillo enlazante con un sustituyente que es metilo o amino;

-(CH₂)_n-V, en donde V es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros sin sustituir o monosustituido unido por un carbono del anillo, cuyo dicho anillo heterocíclico contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno; dicho anillo heterocíclico mono-sustituido siendo un anillo heterocíclico que está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo e hidroxilo;

o un anillo heterocíclico bicíclico de nueve o diez miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico bicíclico contiene un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en oxígeno, nitrógeno o azufre;

o un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo, dicho arilo mono-sustituido estando mono-sustituido en una posición en otro átomo de carbono del anillo que no sea el átomo de carbono enlazante del anillo con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo, e hidroxilo con 1 a 7 átomos de carbono;

R⁵ es hidrógeno o alquilo inferior;

R⁶ es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono;

R⁷ es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, ciano, o -C(=O)NH₂;

R⁸ es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina;

R⁹ es hidrógeno o metilo;

R¹⁰ es alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, ciano, o -NH₂;

R¹¹ es hidrógeno, alquilo inferior con 1 a 7 átomos de carbono, o NHOH;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 1 ó 2;

U es S, SO, ó SO₂;

Z es O, S, ó NH;

---- denota un enlace opcional;

* denota un átomo de carbono asimétrico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es metilo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es hidrógeno o halo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde halo es cloro.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ es ciclopentilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es -(CH₂)_n-U-CH₃.

ES 2 291 697 T3

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde U es S.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, que se selecciona de

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida; y

3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde U es SO.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfinil-pirazin-2-il)-propionamida.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde U es SO₂.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es -ZCH₂CH₂-OR⁹.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R⁴ es -SCH₂CH₂OH.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es -NHSO₂CH₃.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el compuesto se selecciona de

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida; y

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-pirazin-2-il)-propionamida.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es -(CH₂)_m-N(CH₃)CH₃.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es -C(=O)R¹¹.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, que es

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, que es

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, que es

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-isobutiril-pirazin-2-il)-propionamida.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es

-(CH₂)_n-C(OCH₃)OCH₃.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida.

ES 2 291 697 T3

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-C(OH)R^7$.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, que se selecciona de

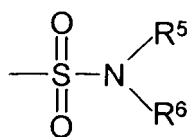
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida; y

N-[5-(Carbamoyl-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es

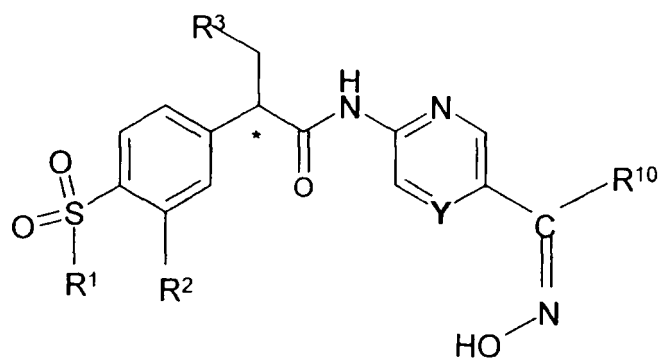


30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, que se selecciona de

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfamoyl-pirazin-2-il)-propionamida; y

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilsulfamoyl-pirazin-2-il)-propionamida.

31. El compuesto de la reivindicación 1 de acuerdo con la fórmula II,



II

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R^{10} es metilo o $-\text{NH}_2$.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamida.

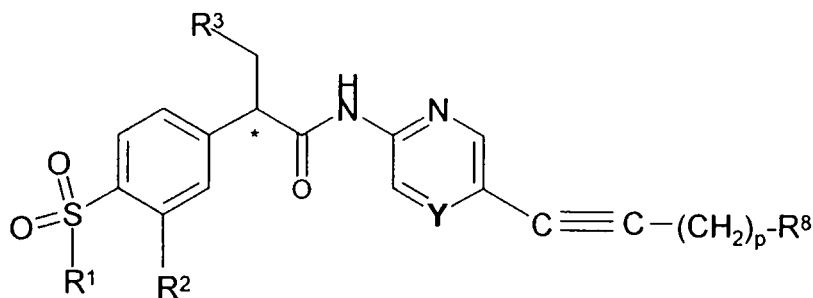
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, que es

3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida.

37. El compuesto de la reivindicación 1, de acuerdo con la fórmula III,



III

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en donde p es 1.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en donde R⁸ es hidroxilo o dimetilamina.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, que es

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida.

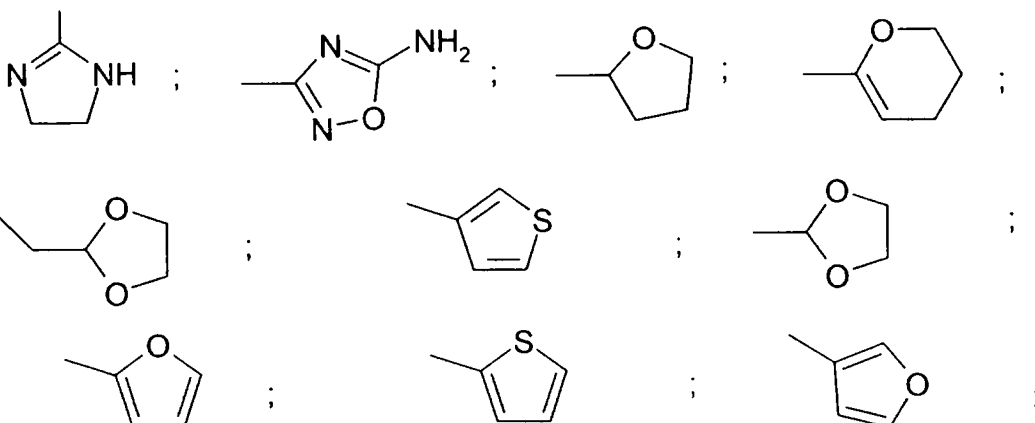
42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ se selecciona de

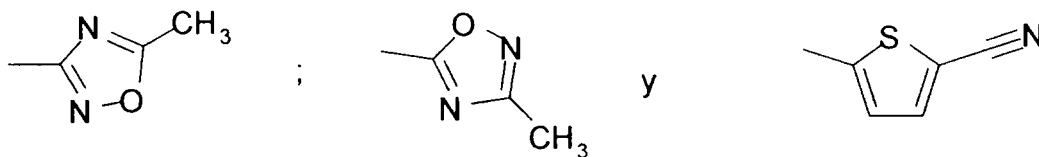
un heterociclo aromático sin sustituir de cinco o seis miembros unido por un átomo de carbono del anillo, con dicho heterociclo aromático de cinco o seis miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno o nitrógeno;

o un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo arilo mono-sustituido estando mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea la de dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en cloro, bromo, nitro, amino, metilo, metoxilo o hidroxilo.

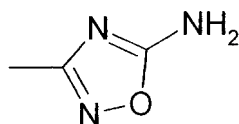
43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en donde R⁴ es un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido seleccionado del grupo que consiste de arilo sin sustituir, arilo sustituido con metoxilo y arilo sustituido con hidroxilo.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R⁴ es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en:





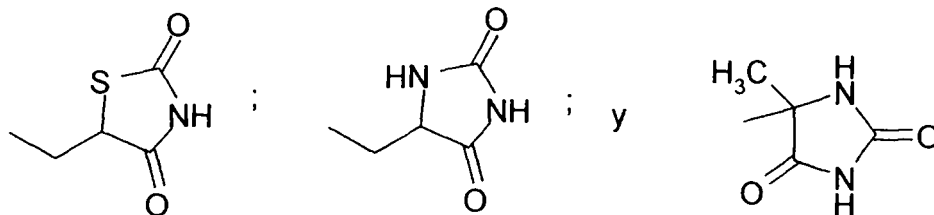
45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^4 es



46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, que es

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es un heterociclo aromático sustituido seleccionado del grupo que consiste en:



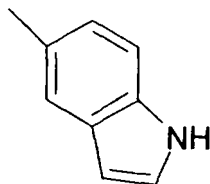
48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 47, que es

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxotiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida.

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 47, que es

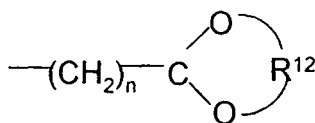
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida.

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es un heterociclo aromático bicíclico que es



51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^6 es metilo o etilo.

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es



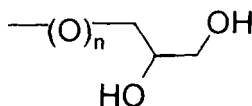
en donde R^{12} es una cadena alquilo no ramificada de 2 ó 3 átomos de carbono en donde la cadena, en combinación con los átomos de oxígeno a los que está unida, forman un anillo de cinco o seis miembros.

ES 2 291 697 T3

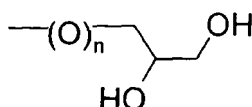
53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla racémica en el carbono quiral en el que CH_2R^3 es un sustituyente.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está en la configuración R en el carbono quiral en el que $-\text{CH}_2\text{R}^3$ es un sustituyente.

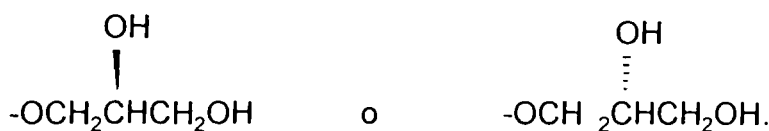
55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla racémica sobre el carbono quiral de R^4 donde R^4 es



56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R^4 es

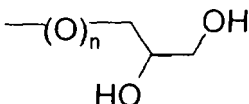


y n es 1, la configuración es



57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 56, en donde R^4 está en la configuración R.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R^4 es

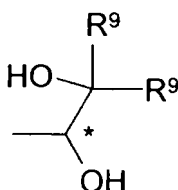


y n es cero, la configuración es

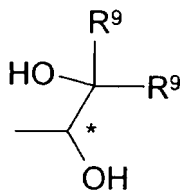


59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 58, en donde R^4 está en la configuración R.

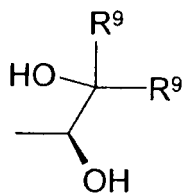
60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla racémica en el carbono quiral de R^4 donde R^4 es



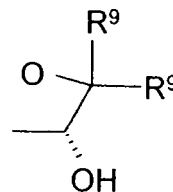
61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R^4 es



la configuración es

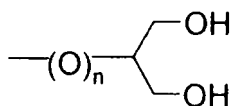


o



62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 61, en donde R^4 está en la configuración S.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es



64. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de un grupo que consiste en:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamida,

3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida,

2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida,

3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanesulfonil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

ES 2 291 697 T3

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-isobutiril-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida,

N-[5-(Carbamoil-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

Hidroxiamida del ácido 5-[2(R)-(3-Cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamida,

3-Ciclopentil-N-[5-(1-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidro-xiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanesulfinilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-[1,3]dioxolan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-5-(2-metoxietoxi-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-2(R),3-dihidroxi-propoxi]-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

3-Ciclopentil-N-5-[(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

ES 2 291 697 T3

3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-metoxiprop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroxi-propoxi)-pirazin-2-il]-propionamida,

5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-propionamida,

10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-1(R),2-dihidroxi-etil]-pirazin-2-il]-propionamid,

20 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida,

25 3-Ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida,

3-Ciclopentil-N-[5-1(S),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida,

30 3-Ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-iletinil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida,

3-Ciclopentil-N-[5-1(R),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida,

3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

35 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida,

40 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

45 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(R),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

50 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-il]-propionamida,

55 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-furan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamida,

60 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida,

65 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-il]-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-tiofen-2-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-tiofen-3-il-pirazin-2-il)-propionamida,

ES 2 291 697 T3

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-furan-3-il-pirazin-2-il)-propionamida,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(5-ciano-tiofen-2-il)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida,

5 Sal del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-{5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-il}-propionamida trifluoroacético,

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

10 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(R),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

65. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de un grupo que consiste en:

15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxycarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida;

3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxycarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida;

20 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanesulfonil-pirazin-2-il)-propionamida;

25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

30 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida;

35 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida;

40 N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida;

45 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida;

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

50 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

55 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida,

60 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

66. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es el compuesto 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es el compuesto 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 291 697 T3

68. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

69. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 68 donde el compuesto se selecciona de:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida;

3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanesulfonil-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida;

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida;

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetil-pirazin-2-il)-propionamida;

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

70. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida;

3-Ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida,

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

71. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida; y

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

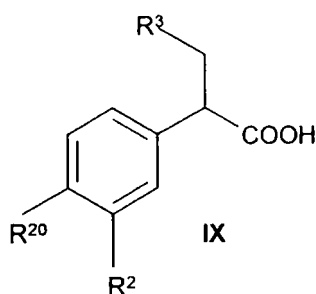
72. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 para su uso como una sustancia terapéutica activa.

73. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes tipo II.

74. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 para la preparación de un medicamento para la profilaxis de diabetes de tipo II.

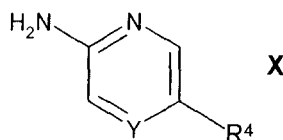
75. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67, cuyo procedimiento comprende:

la reacción de un compuesto de fórmula IX



en donde R^{20} es sulfonil alquilo inferior o un grupo funcional que será convertido en una alquil inferior sulfona, R^2 y R^3 son tal como se definen en la reivindicación 1;

con un compuesto de fórmula X



en donde Y y R^4 son tal como se definen en la reivindicación 1, para producir un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1.