



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-105761

54. TÍTULO

Fenilacetamidas sustituidas y sus usos como actuadores
de la Glucoquinasa

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 307/16 AGIK 31/335

71. SOLICITANTE

F. Hoffmann-La Roche AG

DOMICILIO

Basilea, Suiza.

74. APODERADO

Alicia Lloreda Ricarte
T.P 53 215

22. BOGOTÁ, D. C.,

21 Oct 2004



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 04185761 60000000 Folios: 200
 Fecha (IMP): 2004-10-21 16:06:41
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
 PCT
 ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
 (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
 APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
 (72)

Nombre: CORBETT, Wendy, Lea; GRIMSBY, Joseph, Samuel; HAYNES, Nancy-Ellen; KESTER, Robert, Francis; MAHANEY, Paige, Erin; RACHA, Jagdish, Kumar; SARABU, Ramakanth y WANG, Ka.

Dirección: 1012 Stanton-Lebanon Road, Lebanon, New Jersey 08833; 21 Sandburg Drive, Morganville, NJ 07751; 508 Linden Place, Cranford, NJ 07016; 162 Forest Hill Road, West Orange, NJ 07052; 4 Freigh Lane, Pottstown, PA 19465; 17 Aberdeen Avenue, Iselin, NJ 08830; 3 Candlewick Drive, Towaco, NJ 07082 y 37 Tammy Terrace, Wayne, NJ 07470.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP03/03844

Fecha: 14/04/03

Publicación Internacional No. WO 03/095438 A1

Fecha: 20/11/03

⑥

Título (54) "FENILACETAMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS USOS COMO ACTIVADORES DE LA GLUCOQUINASA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 307/16

AGIK 31/325

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

26/04/02

(31) Número de Solicitud

60/376,161

⑨

Comprobante de Pago No. 04 - 81.708

Fecha: 15-10-04

3

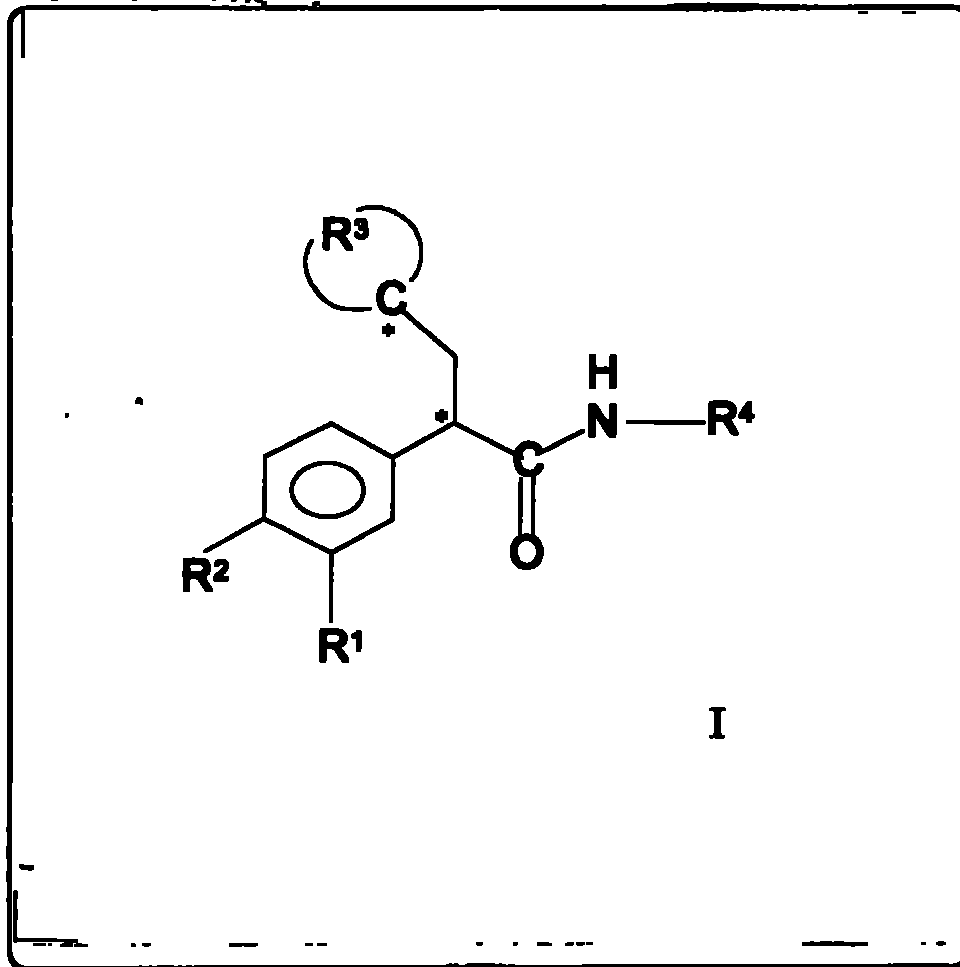
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión de los Inventores a Hoffmann-La Roche Inc y documento de cesión de Hoffmann-La Roche Inc a F. Hoffmann-La Roche AG.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción y Publicación con su traducción.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

[Handwritten signature]

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 84185761 88988888 Folios: 288
Fecha (GID): 2004-10-21 16:06:41
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACL 411 PRESENTAC
Dependencia: 2528 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 899176989-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 81,706
FECHA : OCTUBRE 15 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28713711	15/10/2004	5,208,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231



abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG,
una sociedad organizada y existente de conformidad
con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA
y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá,
Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No.
5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y
verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir
notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al
párrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de
1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO
TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos
designa, quedan especialmente facultados para
representarnos ante las autoridades colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en todos los
trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo
efecto les facultamos para dar ante dichas
autoridades todos los pasos necesarios al objeto
indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos,
recursos y presentar desistimientos; formular
descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las
solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones;
instaurar cancelaciones, renunciar total o
parcialmente a los registros, abonar todos los
impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago
determinado por la ley; recibir todos los documentos
y valores, dando el descargo respectivo; llenar
cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas
las medidas que creyeren conducentes al resguardo
de nuestros intereses; y en caso de producirse
oposición, pasando los antecedentes a los tribunales,
quedan facultados para tomar intervención como
demandantes o demandados ante los jueces que
sean competentes, pudiendo transar, someter a
árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las
demás facultades que resulten necesarias, y por el
presente declaramos desde ahora válido y bueno
cuanto dichos representantes y/o los apoderados que
cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro
beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA
LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO
SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para
solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la
protocolización de este documento y de cualquier
poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre
nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.H. FFMANN-LA ROCHE AG, a
corporation organized and existing under the laws of
Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or
GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA
and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia,
with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth
Floor, our true and legal representatives in Bogotá,
with power to receive notifications and to appoint
judicial or extrajudicial agents, so as to comply with
paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO
TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or
ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of
them appointed, are especially empowered to
represent us before the administrative, judicial or
police authorities of Colombia, in all proceedings
pertaining to industrial property, for which purpose we
authorize them to take before the said authorities all
the necessary steps for the said end; to file petitions,
declarations, claims, recourses and withdrawals, to
draw up specifications; to file applications to limit
the scope of applications; to file oppositions; to file
cancellations total or partially waive registrations, to
pay all installments and, effect all other payments
prescribed by law; to receive proper receipts, to
comply with all other requirements and, in short, to
take all those measures which they may deem fit for
the protection of our interests; and in case of
opposition, where the proceedings be passed over to
the courts, we authorize said agents to act on our
behalf, as complainants as well as defendants, before
the competent judges, with full powers to make
arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to
collect, to appeal and, in short, with all such further
powers as may be required, and we hereby declare
from now on as valid and good all that said
representatives and/or the agents by any one of them
appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA
and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO
SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply
for protocolization of this document and of any power
of attorney by any one of them conferred in our name,
before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2004.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

NOTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy de de 200 , compareció a quien conozco y de quien consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es de F.H. FFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August , 2004 , personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997 , and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests to.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of August two thousand and four)

[Signature]
Dr. Peter Kuster

Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

17.08.2004

2 Fr.

Dr. PETER KUSTER

Allg. Prot. - 4

NOTArio PUBLICO DEL CIRCULO
LE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
AUTENTICACION HECHO POR EL JUDICIAL
QUE SE HIZO A LA VISTA

03 SET 2004

PAULO HENDEZ BARRAJE

[Handwritten mark]

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kuch

3. in his/her function as Att. Notar

4. and certified by the seal of the Gmünd

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

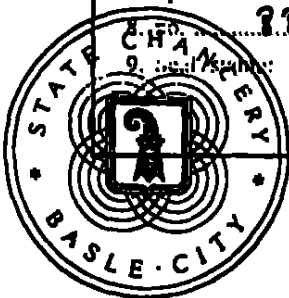
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

3335 / 13 226

8. No.

10. Signature:

P. Kuch



COPIA DEL FOLIO (E) DEL LIBRO DE
DE FOLIO 1100 CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON LA FOTOCOPIA
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

07 SET 2004

PABLO MEJIDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)



COPIA DEL FOLIO (E) DEL LIBRO DE
DE FOLIO 1100 CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 SET 2004

PABLO MEJIDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster**3. Actuando en calidad de notario público****4. Lleva el sello del mencionado notario**

Certificado

5. en Basel (Basilea)**6. el 18 de agosto 2004****7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt****8. bajo el No 8835/13376****9. Sello****10. Firma**

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

DE BOGOTÁ, HACE CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE SE TIENE A LA VISTA

03 SET 2004

ASIS MERCEDES URICOECHA T.
NOTARIA

ASIS Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

**NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO-**

7004 SET - 3 P 12:12

258651

King Uncoached

JEFF DELEGAZACIONES
BOGOTÁ D.C.

**CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS**

**BOMBA DE ALTA PRESSION EN EL CIRCULO
DE LA RASCA, HAYO COMITADO DEL LA
INTERCOMUNICACION CON LA FUERZA
MILITAR A LA OTRA**

07 SET 2004

MEHDEZ DARAJAS
(NOT. 5131E)

ALL INFORMATION CONTAINED
HEREIN IS UNCLASSIFIED
DATE 08-11-2001 BY 60322 UCBAW/SJS
AUTHORITY 50 USC 3024

03 SEP 2024

Expediente No		No de unidades	No de Folio
Item			
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03844

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D307/16, C07D309/04 C07D417/12 C07D405/12 C07D241/20
C07D409/12 C07D277/46 C07D213/75 C07C 275/52 A61K 31/335
A61K31/38 A61K31/425 A61K31/4965 A61K31/44 A61P3/10

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X,Y	W0 00 58293 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 de Octubre de 2000 (2000-10-05) , todo el documento	1-23
Y	W0 02 08209 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 31 de Enero de 2002 (2002-01-31) todo el documento, particularmente ejemplos 4 y 15	1-23

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

25 de Julio de 2003

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

13/08/2003

Nombre y dirección del correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Allard, M

CONTINUACION DE INFORMACIONAL ADICIONAL DE PCT/ISA/ 210

Continuación de la Casilla I.2

Reivindicaciones Nos. 24

El alcance de la reivindicación 24 no es nada clara (Artículo 6 PCT), lo que hace imposible una búsqueda internacional significativa con respecto a esta reivindicación.

Se llama la atención del solicitante al hecho que las reivindicaciones, o partes de las reivindicaciones, que relacionan las invenciones con respecto de las cuales ningún reporte de búsqueda internacional ha establecido la necesidad de que sea objeto de un examen preliminar internacional (Regla 66.1 (e) PCT), Se advierte al solicitante que normalmente la política EPO cuando se actúa como una Autoridad de Examen Preliminar normalmente no lleva a cabo un examen preliminar sobre el asunto que se está investigando. Este es el caso, sin importar si las reivindicaciones son o no modificadas posterior al recibo del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/03844

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

El Reporte de Búsqueda Internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

- ☒ Reivindicaciones Nos.:
 porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 19 y 21 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.
- ☒ Reivindicaciones Nos.: 24

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

VER INFORMACION ADICIONAL HOJA PCT/ISA/210
- ☐ Reivindicaciones No.:
 porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

- ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
- ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
- ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
- ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/EP 03/03844

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
W0	0058293	A	05-10-2000	AU	3963000	A	16-10-2000
				BR	0009486	A	02-01-2002
				CA	2368347	A1	05-10-2000
				CN	1349519	T	15-05-2002
				CZ	20013490	A3	17-04-2002
				W0	0058293	A2	05-10-2000
				EP	1169312	A2	09-01-2002
				HU	0200396	A2	29-07-2002
				JP	2002540196	T	26-11-2002
				NO	20014671	A	26-09-2001
				NZ	514038	A	28-09-2001
				PL	350669	A1	27-01-2003
				TR	200102805	T2	22-04-2002
				US	2001039344	A1	08-11-2001
				US	6528543	B1	04-03-2003
W0	0208209	A	31-01-2002	AU	8760001	A	05-02-2002
				BR	0112658	A	24-06-2003
				CA	2416229	A1	31-01-2002
				WO	0208209	A1	31-01-2002
				EP	1305301	A1	02-05-2003
				US	2002198200	A1	26-12-2002
				US	2002042512	A1	11-04-2002

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/03844

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D307/16 C07D309/04 C07D417/12 C07D405/12 C07D241/20
C07D409/12 C07D277/46 C07D213/75 C07C275/52 A61K31/335
A61K31/38 A61K31/425 A61K31/4965 A61K31/44 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	WO 00 58293 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 October 2000 (2000-10-05) the whole document	1-23
Y	WO 02 08209 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 31 January 2002 (2002-01-31) the whole document, particularly examples 4 and 15	1-23

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2003

Date of mailing of the international search report

13/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 681 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8016

Authorized officer

Allard, M

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 24

The scope of claim 24 is so unclear (Article 6 PCT) that a meaningful international search is impossible with regard to this claim.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

13

14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/03844

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 19 and 21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.: 24
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP 03/03844

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0058293 A	05-10-2000	AU 3963000 A	16-10-2000
		BR 0009486 A	02-01-2002
		CA 2368347 A1	05-10-2000
		CN 1349519 T	15-05-2002
		CZ 20013490 A3	17-04-2002
		WO 0058293 A2	05-10-2000
		EP 1169312 A2	09-01-2002
		HU 0200396 A2	29-07-2002
		JP 2002540196 T	26-11-2002
		NO 20014671 A	26-09-2001
		NZ 514038 A	28-09-2001
		PL 350669 A1	27-01-2003
		TR 200102805 T2	22-04-2002
		US 2001039344 A1	08-11-2001
		US 6528543 B1	04-03-2003
WO 0208209 A	31-01-2002	AU 8760001 A	05-02-2002
		BR 0112658 A	24-06-2003
		CA 2416229 A1	31-01-2002
		WO 0208209 A1	31-01-2002
		EP 1305301 A1	02-05-2003
		US 2002198200 A1	26-12-2002
		US 2002042512 A1	11-04-2002

15

76

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

20 de Noviembre de 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 03/095438 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 307/16
309/04, 417/12, 405/12, 241/20, 409/12, 277/46, 213/75,
C07C 275/52, A61K 31/335, 31/38, 31/425, 31/4965,
31/44, A61P 3/10

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/03844

(22) Fecha de Registro Internacional: 14 de Abril de 2003
(14.04.2003)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad: 60/376,161 26 de Abril 2002 (26.04.2002) US

(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventores: CORBETT, Wendy, Lea; 36 Ridgewood
Drive, Randolph, NJ 07869 (US). GRIMSBY, Joseph,
Samuel; 21 Sandburg Drive, Morganville, NJ 07751 (US).
HAYNES, Nancy-Ellen; 508 Linden Place, Cranford, NJ
07016 (US). KESTER, Robert, Francis; 162 Forest Hill
Road, West Orange, NJ 07052 (US). MAHANEY, Paige,
Erin; 4 Freigh Lane, Pottstown, PA 19465 (US). RACHA,
Jagdish, Kumar; 17 Aberdeen Avenue, Iselin, NJ 08830
(US). SARABU, Ramakanth; 3 Candlewick Drive,
Towaco, NJ 07082 (US). WANG, Ka; 37 Tammy Terrace,
Wayne, NJ 07470 (US).

(74) Agente: BRODBECK, Michel; 124 Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basle (CH).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

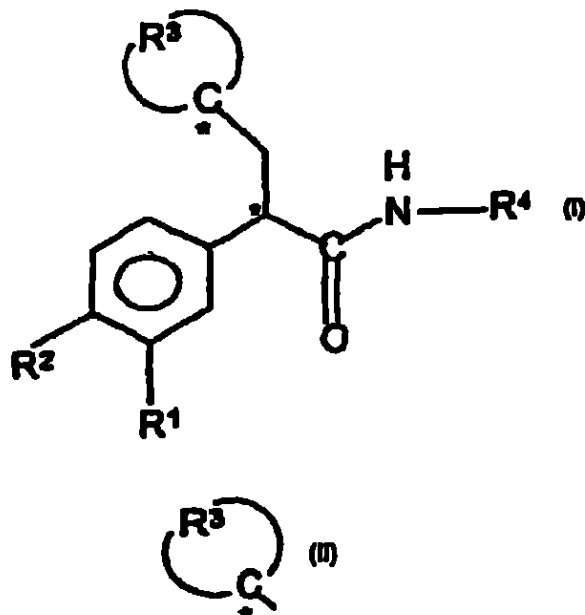
(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM) patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas,
refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada
emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "FENILACETAMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS USOS COMO ACTIVADORES DE LA GLUCOQUINASA"



(57) Resumen: Las 2,3-Di-sustituidas N-heteroaromatico
propionamidas siendo dicha sustitución en la posición 2 un
grupo fenilo sustituido y en la posición 3 un anillo polar,
dichas propionamidas son activadores de la glucoquinasa
que aumenta la secreción de insulina en el tratamiento de la
diabetes tipo II.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



17

(43) International Publication Date
20 November 2003 (20.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/095438 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 307/16,
309/04, 417/12, 405/12, 241/20, 409/12, 277/46, 213/75,
C07C 275/52, A61K 31/335, 31/38, 31/425, 31/4965,
31/44, A61P 3/10

Drive, Towaco, NJ 07082 (US). WANG, Ka; 37 Tammy
Terrace, Wayne, NJ 07470 (US).

(21) International Application Number: PCT/EP03/03844

(74) Agent: BRODBECK, Michel; 124 Grenzacherstrasse,
CH-4070 Basle (CH).

(22) International Filing Date: 14 April 2003 (14.04.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Priority Data:
60/376,161 26 April 2002 (26.04.2002) US

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
124, grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

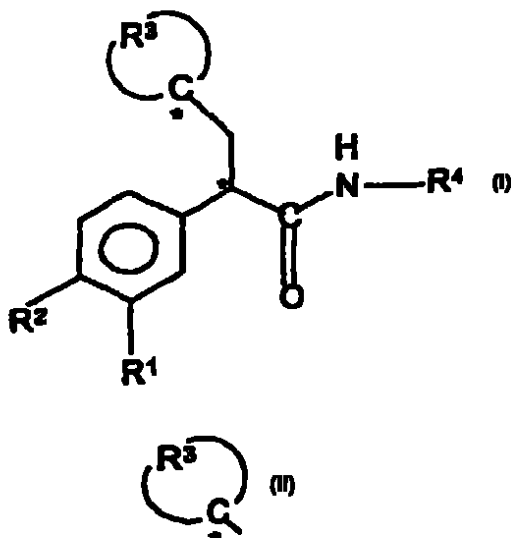
(72) Inventors: CORBETT, Wendy, Lea; 36 Ridgewood
Drive, Randolph, NJ 07869 (US). GRIMSBY, Joseph,
Samuel; 21 Sandburg Drive, Morganville, NJ 07751 (US).
HAYNES, Nancy-Elles; 508 Linden Place, Cranford,
NJ 07016 (US). KESTER, Robert, Francis; 162 Forest
Hill Road, West Orange, NJ 07052 (US). MAHANEY,
Paige, Erin; 4 Freigh Lane, Pottstown, PA 19465 (US).
RACHA, Jagdish, Kumar; 17 Aberdeen Avenue, Iselin,
NJ 08830 (US). SARABU, Ramakanth; 3 Candlewick

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: SUBSTITUTED PHENYLACETAMIDES AND THEIR USE AS GLUCOKINASE ACTIVATORS



(57) Abstract: Compounds of the formula (I); wherein formula (II) represents a substituted group, an oxa-cycloalkyl group or a thia-cycloalkyl group, are glucokinase activators useful in the treatment of type II diabetes.

WO 03/095438 A1

18

18

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21100	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/03844	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 14.04.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 26.04.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D307/16		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.		
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación . VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional		
Fecha de presentación de la demanda 22.10.2003	Fecha de terminación de este reporte 12.07.2004	
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office-P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk- Pays Bas Tel. +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-3016	Funcionario autorizado Allard, M Teléfono No. +31 70 340-2002	

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presenta originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas

1-155 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.

1-24 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas ya sea que la invención reivindicada aparezca como novedad, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐
 toda la solicitud internacional,
- ☒
 las reivindicaciones Nos. 19, 21 (ambas con referencia únicamente a la aplicabilidad industrial), 24 porque:

☒
 dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 19, 21 se relacionan con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar internacional (especificar):

☐
 la descripción, reivindicaciones o dibujos (indique elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐
 las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☒
 no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 24

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐
 el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐
 la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si : Reivindicaciones 1-23
	No : Reivindicaciones _
Nivel inventivo (IS)	Si : Reivindicaciones 1-23
	No : Reivindicaciones _
Aplicabilidad industrial (IA)	Si : Reivindicaciones 1-18, 20, 22, 23
	No : Reivindicaciones _

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 00 58293 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 de octubre 2000 (2000-10-05)

D2: WO 02 08209 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 31 de enero 2002 (2002-01-31)

Re Item III

No-establecimiento de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial

Las reivindicaciones 19 y 21 hacen referencia al objeto tenido en cuenta por esta Autoridad a ser cubierto por la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (I) PCT)

Re Item V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo aplicabilidad Industrial y explicaciones que apoyan dicha declaración.

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

La técnica anterior disponible no revela fenilacetamidas sustituidas de la fórmula I, en donde R¹ es como se indica en la reivindicación 1: el objeto de las reivindicaciones 1-23 es por lo tanto novedosa.

Nivel Inventivo (Artículo 33(3) EPC)

El D1, el cual se considera representa la técnica anterior más cercana, describe fenilacetamidas sustituidas útiles como activadores de glucoquinasas, ver reivindicación 1 y página 2, líneas 22-24. En particular el D1 revela dichos compuestos alfa-sustituidos por un grupo cicloalquilmetil, ver definición de R³ en la reivindicación 1.

A la luz de las enseñanzas de D1, y en vista de los datos suministrados que apoyan una tolerancia cardíaca superior de los compuestos de la presente solicitud en comparación con aquellos del D1, se puede observar el problema resaltado y resuelto por la presente solicitud en el suministro de fenilacetamidas sustituidas con un perfil biológico mejorado.

Para resolver este problema, la presente solicitud propone sustituir además el grupo cicloalquilo de los compuestos revelados en D1, o reemplazar dicho grupo por un grupo oxa o cicloaquil-
tia

Ni las enseñanzas del D1, ni del D2, las cuales revelan estructuralmente activadores glucoquinasa relacionados, sugieren dicha modificación para mejorar la tolerancia cardiaca de los compuestos.

Por lo tanto, el objeto de las reivindicaciones 1-23 implica un nivel inventivo.

Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT

Los compuestos, composiciones y procesos de las reivindicaciones 1-18, 20, 22 y 23 son útiles en la industria farmacéutica.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21100	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/EP 03/03844	International filing date (day/month/year) 14.04.2003	Priority date (day/month/year) 26.04.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D307/16		
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 22.10.2003	Date of completion of this report 12.07.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Allard, M Telephone No. +31 70 340-2002 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/03844**

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-155 as originally filed

Claims, Numbers

1-24 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/03844**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 19, 21 (both with regard to industrial applicability only), 24

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19, 21 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 24

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-23
	No: Claims	-
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-23
	No: Claims	-
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18, 20, 22, 23
	No: Claims	-

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/03844

Reference is made to the following documents:

D1: WO 00 58293 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 5 October 2000 (2000-10-05)

D2: WO 02 08209 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 31 January 2002 (2002-01-31)

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 19 and 21 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Novelty (Article 33(2) PCT)

The available prior art does not disclose substituted phenylacetamides of formula I wherein R³ is as recited in claim 1: the subject-matter of claims 1-23 is therefore novel.

Inventive step (Article 33(3) EPC)

D1, which is considered to represent the closest prior art, describes substituted phenylacetamides useful as glucokinase activators, see claim 1 and page 3, lines 22-24. In particular, D1 discloses such compounds alpha-substituted by a cycloalkylmethyl group, see definition of R³ in claim 1.

In the light of the teachings of D1, and in view of the submitted data substantiating a superior cardiac tolerance of the compounds of the present application in comparison with those of D1, the problem underlying and solved by the present application can be seen in the provision of substituted phenylacetamides with an improved biological profile.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/EP 03/03844

To solve this problem, the present application proposes to further substitute the cycloalkyl group of the compounds disclosed in D1, or to replace said group by an oxa- or thia-cycloalkyl group.

Neither the teachings of D1, nor the teachings of D2, which discloses structurally related glucokinase activators, suggest such modification to improve the cardiac tolerance of the compounds.

The subject-matter of claims 1-23 involves therefore an inventive step.

Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

The compounds, compositions and processes of claims 1-18, 20, 22 and 23 are useful in the pharmaceutical industry.

28

**FENILACETAMIDAS SUSTITUIDAS Y SUS USOS COMO
ACTIVADORES DE LA GLUCOQUINASA**

RESUMEN -OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Las 2,3-Di-sustituidas N-heteroaromatico propionamidas siendo dicha sustitución en la posición 2 un grupo fenilo sustituido y en la posición 3 un anillo polar, dichas propionamidas son activadores de la glucoquinasa que aumenta la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes tipo 11.

~~29~~

[0001] 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 posee una distribución celular limitada, encontrándose principalmente en las células β pancreáticas y en las células parenquimáticas del hígado. Además, GK es un enzima controlador de la tasa del metabolismo de la glucosa en estos dos tipos celulares que son conocidos por tener un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo [Chipkin, S.R., Kelly, K.L., y Ruderman, N.B. en *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan y G.C. Wier, Eds.), Lea y Febiger, Philadelphia, PA, páginas 97-115, 1994]. La concentración de glucosa en la que GK demuestra la mitad de su actividad máxima es aproximadamente 8 mM. Las otras tres hexoquinasas se saturan con glucosa a concentraciones mucho menores (<1 mM). Por lo tanto, el flujo de glucosa a través de la ruta de GK aumenta a medida que los niveles de glucosa en la sangre aumenta desde los niveles de ingesta (5 mM) a los niveles postprandiales ($\approx$ 10-15 mM) tras una comida que contiene carbohidratos [Printz, R.G., Magnuson, M.A., y Granner, D.K. en *Ann. Rev. Nutrición* Vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier, y D.B. McCormick, Eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, Ca, páginas 463-496, 1993]. Estos hallazgos contribuyeron hace una década a la hipótesis de

29

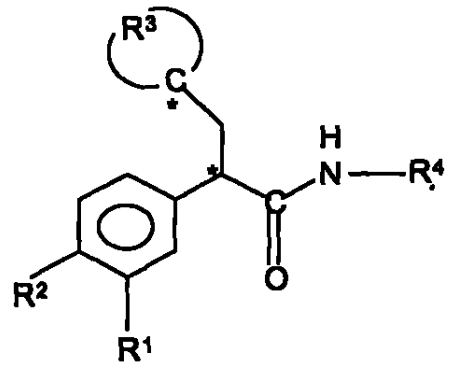
30

que las funciones de la GK como un sensor de glucosa en las células β y hepatocitos (Meglasson, M.D. y Matschinsky, F.M. *Amer. J. Physiol.* 246, E1-E13, 1984). En estos últimos años, los estudios en animales transgénicos han confirmado
5 que GK juega en sí un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo. Los animales que no expresan GK mueren a los pocos días de nacer por diabetes severa mientras que los animales que sobreexpresan GK poseen una tolerancia a la glucosa mejorada (Grupe, A., Hultgren, B.,
10 Ryan, A. et al., *Cell* 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. et al., *Faseb J.*, 10, 1213-1218, 1996). Un aumento en la exposición de la glucosa se acopla a través de GK en las células β para aumentar la secreción de insulina y en hepatocitos para incrementar la deposición de
15 glucógeno y puede que así disminuya la producción de glucosa.

[0002] El hallazgo de que la diabetes que comienza con la madurez de los jóvenes de tipo II (MODY-2) está causada por mutaciones de pérdida de función en el gen de la GK
20 gene suggests that GK también funciona como un sensor en humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al., *Biochem. J.* 309, 167-173, 1995). Una evidencia adicional que apoya el papel importante de la GK en la regulación del metabolismo de la glucosa en humanos se proporcionó por la
25 identificación de los pacientes que expresan una forma mutante de GK con actividad enzimática aumentada. Estos pacientes presentan una hipoglicemia de ingesta asociada con un nivel inapropiadamente elevado de insulina en plasma

(Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. et al., *New England J. Med.* 338, 226-230, 1998). Mientras que las mutaciones del gen de la GK no se encuentran en la mayoría de los pacientes con la diabetes de tipo II, los compuestos que activan la GK, y por tanto aumentan la sensibilidad del sistema sensor GK, será todavía útil en el tratamiento de la hiperglicemia característica de todas las diabetes de tipo II. Los activadores de la glucoquinasa aumentan el flujo de glucosa del metabolismo en células β y hepatocitos, que estará acoplado a un aumento de la secreción de insulina. Tales agentes serán útiles para el tratamiento de la diabetes de tipo II.

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



I

en donde R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno, halo, amino, hidroxiamino, ciano, nitro, alquilo inferior, $-OR^5$, $-COR^6$, perfluoro-alquilo inferior, alquilo inferior, perfluoro-tio alquilo inferior, sulfonil alquilo inferior, perfluoro-sulfonil alquilo inferior, sulfinil alquilo inferior, o

32

sulfonamido;

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

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

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

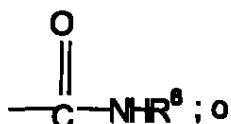
15 cuando la cadena contiene un heteroátomo O,

la cadena no está sustituida, y

cuando la cadena contiene un heteroátomo S,

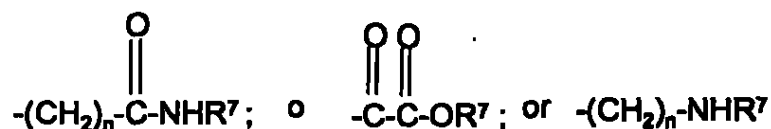
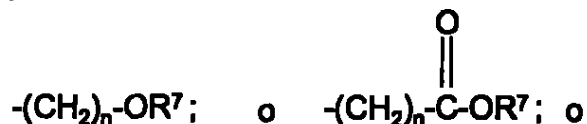
la cadena no está sustituida o el heteroátomo S de la cadena está sustituido por un grupo oxo;

20 R⁴ es



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

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



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

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

* denota un átomo de carbono asimétrico;

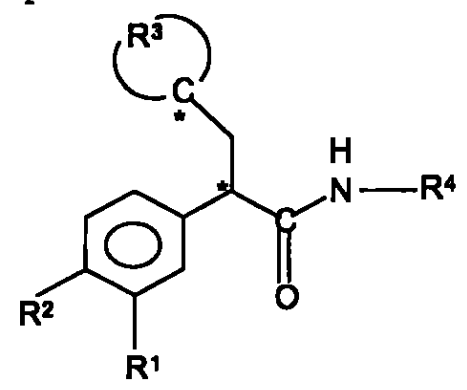
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0004] Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I
15 activan la glucoquinasa in vitro. Los activadores de la glucoquinasa son útiles para incrementar la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes de tipo II.

[0005] La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de
20 fórmula I y un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o adyuvante. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos como sustancias terapéuticamente

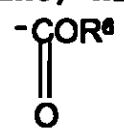
activas así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de la diabetes de tipo II. La presente invención además se refiere a procesos para la preparación de compuestos de fórmula I. Además, la presente
5 invención se refiere a un método para la prevención o tratamiento terapéutico de la diabetes de tipo II, comprendiendo tal método la administración de un compuesto de fórmula I a un ser humano o un animal.

[0006] En más detalle, esta invención proporciona un
10 compuesto, que comprende una amida de fórmula:



I

en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halo, amino, hidroxiamino, ciano, nitro, alquilo inferior, -OR⁵,
-COR⁶



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

R³ es una cadena alquilo no ramificada de 4-5 átomos de carbono o una cadena heteroalquilo no ramificada de 3-4
20 átomos de carbono más un átomo de oxígeno o azufre en donde

.....

~~34~~

la cadena, en combinación con el átomo de carbono al que está unido, forma un anillo de cinco o seis miembros, y cuando la cadena no contiene heteroátomos,

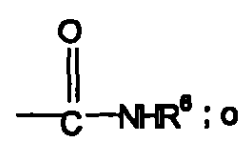
5 un miembro de carbono de la cadena es sustituido con una porción seleccionada por el grupo consistente de hidroxí, oxo, hidroxíimino, metoxíimino, halo, metoxí, y acetoxí o

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

cuando la cadena contiene un heteroátomo O, la cadena no está sustituida, y

cuando la cadena contiene un heteroátomo S, la cadena no está sustituida o el heteroátomo S de la 15 cadena está sustituido por un grupo oxo;

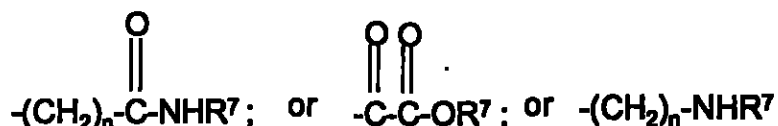
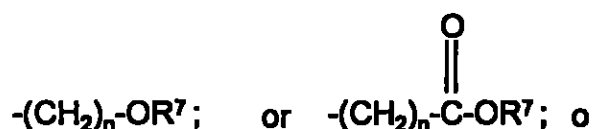
R⁴ es



un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o mono-sustituido conectado por un anillo de átomos de carbon al grupo amina mostrando, que el anillo 20 heteroaromático de cinco o seis miembros contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno, con un heteroátomo siendo nitrógeno que está adyacente al átomo de carbono del anillo conector; dicho anillo heteroaromático mono-sustituido siendo mono-sustituido en 25 una posición en el átomo de carbono del anillo diferente del adyacente a dicho átomo de carbono conector con un

36

sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, halo, nitro, ciano, perfluoro-alquilo inferior, amidooxima, o



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

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

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

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0007] En el compuesto de fórmula I, el "." ilustra los átomos de carbono que son asimétricos en la mayoría o todas las especies de fórmula I. El compuesto de fórmula I puede estar presente tanto como un racemato o en configuraciones
15 aisladas "R" o "S" en los carbonos asimétricos mostrados. Los enantiómeros "R" son preferidos.

- [0008] Tal como se una durante esta solicitud, el término "alquilo inferior" incluye ambas cadenas de grupos alquilo rectas y ramificadas con 1 a 7 átomos de carbono,
20 tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, preferiblemente metilo y etilo. Tal como se utiliza aquí, el término "halógeno o halo" a menos que se indique lo

37

contrario, se refiere a los cuatro halógenos, es decir flúor, cloro, bromo, y yodo. Tal como se utiliza aquí, "perfluoro-alquilo inferior" indica cualquier grupo alquilo inferior en donde todos los hidrógenos del grupo alquilo inferior está sustituido o reemplazado por flúor. Los grupos perfluoro-alquilo inferior preferidos son trifluorometilo pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc., siendo el trifluorometilo especialmente preferido.

[0009] Tal como se utiliza aquí, el término "arilo" indica grupos de hidrocarburos aromáticos arilo mononucleares tales como fenilo, tolilo, etc. que puede estar sustituido o no sustituido en una o más posiciones con sustituyentes halógeno, nitro, alquilo inferior, o alcóxilo inferior y grupos arilo polinucleares, tales como naftilo, antrilo, y fenantrilo, que puede estar sustituido o no sustituido con uno o más de los grupos mencionados antes. Grupos arilo preferidos son los grupos arilo mononucleares sustituidos y no sustituidos, particularmente fenilo. Tal como se utiliza aquí, el término "alcóxilo inferior" incluye ambas cadenas de grupos alcóxilo rectas y ramificadas con 1 a 7 átomos de carbono, tales como metóxilo, etóxilo, propóxilo, isopropóxilo, preferiblemente metóxilo y etóxilo. El término "arilalquilo" denota un grupo alquilo, preferiblemente alquilo inferior, en que uno de los átomos de hidrógeno puede ser reemplazado por un grupo arilo. Ejemplos de grupos arilalquilo son bencilo, 2-feniloetilo, 3-fenilopropilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo y similares.

38

[0010] Tal como se utiliza aquí, el término "ácido alcanoico inferior" denota ácidos alcanoico inferiores que contienen de 2 a 7 átomos de carbono tales como ácido propiónico, ácido acético y similares. El término "alcanoílo inferior" denota grupos alcanoílo monovalentes con 2 a 7 átomos de carbono tales como propionoílo, acetilo y similares. El término "ácidos aroicos" denota ácidos arilo alcanoicos donde arilo es como se ha definido antes y alcanoico contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "aroílo" denota ácidos aroicos en donde arilo es as como se ha descrito hasta aquí, con el grupo hidrógeno de la fracción COOH se elimina. Entre los grupos aroílo es preferido el benzoílo.

[0011] Durante el curso de las reacciones sintéticas, los diferentes grupos funcionales tales como los grupos ácido carboxílico o hidroxí libres deben estar protegidos a través de grupos protectores éster o éter convencionales hidrolizables. Tal como se utiliza aquí, el término "grupos protectores éster o éter hidrolizables" designa cualquier éster o éter convencionalmente utilizados para ácidos carboxílicos protectores o alcoholes que pueden hidrolizarse para proporcionar los respectivos grupos carboxi o hidroxí. Ejemplos de grupos éster útiles para estos propósitos son aquellos en que las fracciones acilo se derivan a partir de un alcanoico inferior, arilo alcanoico inferior, o ácido dicarboxílico alcane inferior. Entre los ácidos activados que pueden utilizarse para formar tales grupos son ácidos anhídridos, haluros ácidos,

...

39

preferiblemente cloruros ácidos o bromuros ácidos derivados de arilo o ácidos alcanoicos inferiores. Ejemplos de anhídridos son anhídridos derivados de ácidos monocarboxílicos tales como anhídrido acético, ácido benzoico anhídrido, y anhídridos de ácido dicarboxílico alcano inferior, pe. anhídrido succínico así como cloroformatos pe. siendo preferido cloroformiato de triclorometilo y cloroformiato de etilo. Un grupo protector de éter para alcoholes son, por ejemplo, los éteres de tetrahidropiraniilo tales como éteres de 4-metoxi-5,6-dihidroxi-2H-piraniilo. Otros son aroílmethyléteres tales como bencilo, éteres de benzhidriilo o tritilo o éteres de α -alcoxilo inferior alquilo inferior, por ejemplo, metoximetilo o éteres alílicos o alquil silil éteres tales como trimetilosilileter.

[0012] El término "grupo amino protector" designa cualquier grupo protector amino convencional que puede escindirse para proporcionar el grupo amino libre. Los grupos protectores preferidos son los grupos amino protectores convencionales utilizados en la síntesis de péptidos. Especialmente preferidos son aquellos grupos amino protectores que son escindibles bajo condiciones medianamente acídicas con un pH de alrededor de 2 a 3. Grupos amino protectores particularmente preferidos incluyen t-butil carbamato (BOC), bencil carbamato (CBZ), y 9-fluorenilmetil carbamato (Fmoc).

[0013] El anillo heteroaromático definido por R⁴ puede ser un anillo heteroaromático no sustituido o mono-

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

[0014] Cuando R^4 es un anillo heteroaromático de cinco
20 miembros no sustituido o mono-sustituido, los anillos preferidos son aquellos que contienen un heteroátomo de nitrógeno adyacente al anillo de carbono conector y un segundo heteroátomo adyacente al carbono del anillo conector o adyacente a dicho primer heteroátomo. Los
25 anillos heteroaromáticos de cinco miembros preferidos contienen 2 o 3 heteroátomos siendo especialmente preferidos tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, y tiadiazolilo. Cuando el anillo heteroaromático es uno de

41

seis miembros, el anillo está conectado por un carbono del anillo al grupo amina mostrado, con un heteroátomo de nitrógeno siendo adyacente al átomo de carbono del anillo conector. Los anillos heteroaromáticos preferidos de seis miembros incluyen, por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, y triazinilo.

[0015] El término "sales farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza aquí incluye cualquier sal con ambos ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido para-tolueno sulfónico y similares. El término "sales farmacéuticamente aceptable" también incluye cualquier sal básica farmacéuticamente aceptable tales como sales de amina, sales de trialquil amina y similares. Tales sales pueden formarse fácilmente por aquellos entendidos en el campo utilizando las técnicas estándar.

[0016] El anillo de cinco o seis miembros formado por la combinación de R^3 y el átomo de carbono R^3 al que está unido, referido de aquí en adelante como $-CH<R^3$, es un grupo polar. El anillo de cinco o seis miembros puede consistir en todos los átomos de carbono o contener un heteroátomo seleccionado de oxígeno o azufre. Si el anillo de cinco o seis miembros contiene un heteroátomo, todos los átomos de carbono en el anillo estarán saturados con átomos de hidrógeno. Si el heteroátomo es S, entonces el átomo de S

.
.
.
.
.
.
.

42

está opcionalmente sustituido con un grupo oxo. Si el anillo de cinco o seis miembros no contiene heteroátomos, un miembro de carbono de la cadena está sustituido con una fracción seleccionada del grupo consistente en hidroxilo, oxo, hidroximinio, metoximinio, halo, metoxilo, y acetoxilo o un miembro de carbono de la cadena está disustituido con un hidroxilo y un alquilo inferior o está disustituido con halógeno. Tales anillos de cinco o seis miembros incluyen tetrahidrofuranos, tetrahidropiranos, tetrahidrotiopiranos, 1-oxo-tetrahidro-1-tiopiranos, ceto-cicloalquilos, hidroxicicloalquilos, metoxi-cicloalquilos, hidroximinio-cicloalquilos, metoximinio-cicloalquilos, halo-cicloalquilos, y dihalo-cicloalquilos.

[0017] De acuerdo con una realización de la invención, llamado compuesto I-A,

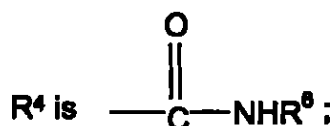
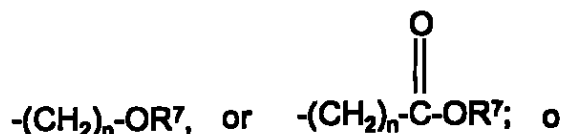
R^1 es hidrógeno, halo, o perfluoro-alquilo inferior;

R^2 es halo o alquilo sulfonilo inferior;

R^3 es como se ha definido antes;

R^4 es un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros conectado por un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de azufre o nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno que está adyacente al átomo de carbono del anillo conector; siendo dicho anillo heteroaromático mono-sustituido, mono-sustituido en una posición sobre un átomo de carbono del anillo diferente del adyacente a dicho átomo de carbono conector con un

sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, alcoxilo inferior, halo, nitro, ciano, perfluoroalquilo inferior, amidooxima, o



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

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

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0018] En otras realizaciones preferidas del compuesto
 10 I-A, R⁴ es -CO-NH-R⁶ y R³ es uno de: a) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, b) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de azufre, c) una cadena de 4 átomos de carbono, d) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, e) una cadena de 4 átomos de carbono y
 15 un átomo de azufre, o f) una cadena de 5 átomos de carbono. Los grupos -CH<R³ pueden opcionalmente estar además sustituidos como se ha definido antes.

[0019] En otras realizaciones preferidas del compuesto
 20 I-A, R⁴ es un tiazóilo no sustituido y R³ es uno de: a) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, b) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de azufre, c) una cadena de 4 átomos de carbono, d) una cadena de 4 átomos de

~~43~~

carbono y un átomo de oxígeno, e) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de azufre, o f) una cadena de 5 átomos de carbono . Los grupos $-CH<R^3$ pueden opcionalmente estar además sustituidos como se ha definido antes.

5 [0020] En una realización preferida del compuesto I-A, R^4 es un pirazinil no sustituido o mono-sustituido y R^3 es uno de: a) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, b) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de azufre, c) una cadena de 4 átomos de carbono, d) una cadena
10 de 4 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, e) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de azufre, o f) una cadena de 5 átomos de carbono. Los grupos $-CH<R^3$ puede estar además opcionalmente sustituidos como se ha definido antes.

[0021] En aún otra realización preferida del compuesto
15 I-A, R^4 es un piridinilo sustituido y R^3 es uno de: a) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, b) una cadena de 3 átomos de carbono y un átomo de azufre, c) una cadena de 4 átomos de carbono, d) una cadena de 4 átomos de carbono y un átomo de oxígeno, e) una cadena de 4 átomos de
20 carbono y un átomo de azufre, o f) una cadena de 5 átomos de carbono. Los grupos $-CH<R^3$ pueden opcionalmente estar además sustituidos como se ha definido antes.

[0022] En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en donde R^1
25 y R^2 son independientemente hidrógeno, halo tales como cloro, perfluoro-alquilo inferior tales como trifluorometilo o sulfonil alquilo inferior tales como Metilsulfonilo; R^3 es una cadena alquilo no ramificada de 4-

45

5 átomos de carbono o una cadena heteroalquilo no
ramificada de 3-4 átomos de carbono más un oxígeno o átomo
de azufre, en donde la cadena, en combinación con el átomo
de carbono al que está unido, forma un anillo de cinco o
5 seis miembros, y (1) cuando la cadena no contiene
heteroátomos, un miembro de carbono de la cadena está
sustituido con una fracción seleccionada del grupo
consistente en hidroxilo, oxo, hidroxiimino, metoxiimino,
halo tales como fluoro, metoxilo, y acetoxilo; o un miembro
10 de carbono de la cadena está disustituido con un hidroxilo
y un alquilo inferior tales como metilo o está disustituido
con halógeno tales como flúor; (2) cuando la cadena
contiene un heteroátomo O, la cadena no está sustituida; y
(3) cuando la cadena contiene un heteroátomo S, la cadena
15 no está sustituida o el heteroátomo S de la cadena está
sustituido por un grupo oxo; R^4 es $-C(O)NHR^6$ o un anillo
heteroaromático de cinco o seis miembros no sustituido o
mono-sustituido conectado por un átomo de carbono del
anillo del grupo amina mostrado, cuyo anillo
20 heteroaromático de cinco o seis miembros contiene 1 o 2
heteroátomos seleccionados de azufre y nitrógeno, siendo un
heteroátomo de nitrógeno que está adyacente al átomo de
carbono del anillo conector; dicho anillo heteroaromático
mono-sustituido siendo mono-sustituido en una posición en
25 un átomo de carbono del anillo diferente al adyacente a
dicho átomo de carbono conector con un sustituyente
seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior
tales como metilo, halo tales como cloro y bromo, ciano,

;

76

amidooxima, o $-(CH_2)_n-OR^7$ o $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$; n es 0 o 1; R^6 es alquilo inferior tal como metilo; R^7 es hidrógeno o alquilo inferior tal como metilo; * denota un átomo de carbono que es asimétrico en todos o la mayoría de compuestos de fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0023] Preferiblemente, R^1 y R^2 son cada uno independientemente hidrógeno, halo tal como cloro, perfluoro-alquilo inferior tal como trifluorometilo o alquil sulfonil inferior tal como Metilsulfonilo. Más preferiblemente, R^1 es hidrógeno, halo tal como cloro, o perfluoro-alquilo inferior tal como trifluorometilo y R^2 es halo tal como cloro, o alquil sulfonil inferior tal como metilsulfonil.

[0024] Anillos de cinco o seis miembros preferidos formados por la combinación de R^3 y el átomo de carbono R^3 al que está unido son tetrahydrofuranilos tales como tetrahydrofuran-2-ilo y tetrahydrofuran-3-ilo, tetrahidropiranilo tales como tetrahidropiran-2-ilo y tetrahidropiran-3-ilo, tetrahydro-tiopiranilos tales como tetrahydro-tiopiran-3(R)-ilo y 1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-3(R)-ilo, y cicloalquilo tales como ciclopentilo, 2-hidroxí-ciclopentilo, 3-hidroxí-ciclopentilo, 4-hidroxí-ciclopentilo, 2-oxo-ciclopentilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclopentilo, 2-hidroxíimino-ciclopentilo, 3-hidroxíimino-ciclopentilo, 4-hidroxíimino-ciclopentilo, 2-metoxíimino-ciclopentilo, 3-metoxíimino-ciclopentilo, 4-metoxíimino-ciclopentilo, 2-fluorociclopentilo, 3-metoxí-ciclopentilo, 3-acetoxí-ciclopentilo, 2,2-difluoro-

47

ciclopentilo, 3,3-difluoro-ciclopentilo, 3-hidroxi-3-metil-ciclopentilo.

[0025] En una realización preferible, R^4 es un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o .
5 seis miembros conectado por un átomo de carbono del anillo del grupo amina mostrado, dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de azufre y nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno que está adyacente al átomo de carbono del anillo
10 conector; dicho anillo heteroaromático mono-sustituido siendo mono-sustituido en una posición diferente al átomo de carbono del anillo adyacente a dicho átomo de carbono conector con un sustituyente seleccionados del grupo consistente en alquilo inferior, tales como halo metilo, tales como cloro o bromo, ciano, amidooxima, $-(CH_2)_n-OR^7$ o
15 $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$. en otra realización preferible, R^4 es un grupo $-C(O)NHR^6$, en donde R^6 es alquilo inferior tal como metilo.

[0026] Anillos heteroaromáticos de cinco o seis miembros
20 más preferidos R^4 son tiazolilo, tales como tiazol-2-ilo, pirazinilo, tales como pirazin-2-ilo, y piridinilo, tales como piridin-2-ilo. Dichos anillos heteroaromáticos de cinco o seis miembros pueden opcionalmente ser mono-sustituidos en una posición diferente al átomo de carbono
25 del anillo adyacente al átomo de carbono conector con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior tales como halo metilo tales como cloro y bromo, ciano, amidooxima, $-(CH_2)_n-OR^7$ y $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$, en donde n

48

es 0 o 1 y R⁷ es hidrógeno, o alquilo inferior tales como metilo.

[0027] En otra realización preferida, R⁵ es hidrógeno, alquilo inferior tal como metilo o perfluoro-alquilo inferior tales como trifluorometilo.

[0028] En otra realización preferida, R⁶ es alquilo inferior, tal como metilo.

[0029] En otra realización preferida, R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior tal como metilo.

10 [0030] En otra realización preferida, n es 0 o 1.

[0031] Compuestos preferibles de acuerdo con la presente invención están seleccionados del grupo consistente en:

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

15 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,

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

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

20 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea,

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

25 1-[2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propionil]-3-metil-urea,

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

⋮
⋮
⋮

~~48~~

- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 5 3-(2-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-
- 10 2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 3-(3-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 15 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilocarbamoilo)-etilo]-ciclopentil éster,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-
- 20 propionamida,
- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 25 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,

50

- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida,
5 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
10 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de
15 metilo,
ácido 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico,
N-(5-Hidroxiethyl-piridin-2-il)-2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-
20 propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida,

51

- 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionamida,
- 5 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-furan-3-il)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 20 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 25 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

7

- N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 5 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-
- 10 3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
- 15 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxycarbamimidóilo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
- 20 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-tiopiran-3(R)-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-3(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-N-
- 25 pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-

- fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
10 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
20 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-propionamida,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- [0032] Compuestos más preferibles de acuerdo con la presente invención están seleccionados del grupo
25 consistente en:
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-

- 11)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-
hidroxicarbamimidóilo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahidro-piran-
4-il)-propionamida,
- 5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-
ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-
ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-
10 ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida,
- 15 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-
ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-
20 fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-
il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
- 25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-
il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,

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

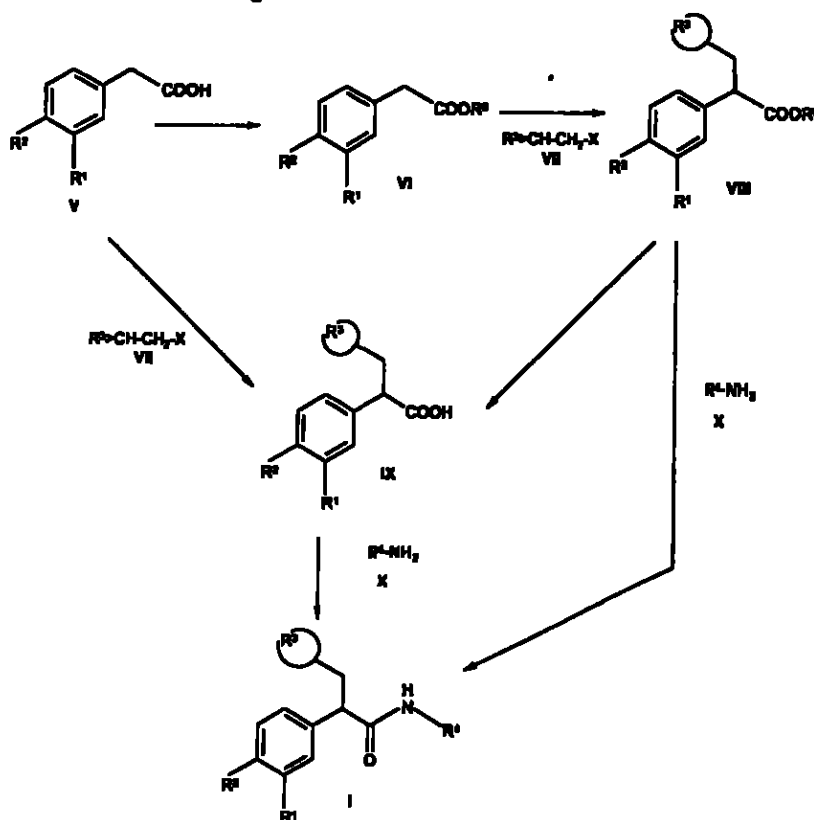
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,

5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0033] Compuestos más preferibles de acuerdo con la presente invención son 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida o 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida y opcionalmente sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0034] El compuesto de fórmula I puede prepararse comenzando con el compuesto de fórmula V mediante el
15 siguiente Esquema de reacción:

Esquema de reacción



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^6 son como antes.

[0035] Los ácidos carboxílicos o sus ésteres de alquilo inferior de fórmula V y VI en donde uno de R^1 y R^2 es hidrógeno, nitro, mercapto, tiometilo, tiotri fluorometilo, metilsulfonilo, amino, fluoro, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxilo, trifluorometoxilo, metilo, trifluorometilo y carboxilo, y el otro es hidrógeno están comercialmente disponibles. En casos donde sólo los ácidos carboxílicos están disponibles, y si es necesario para mayor modificación química para producir las sustituciones necesarias en R^1 y R^2 , los ácidos carboxílicos pueden convertirse en los correspondientes ésteres de alquilo alcoholes inferiores utilizando cualquier método convencional de esterificación.

[0036] Todas las reacciones de aquí en adelante son para llevarse a cabo sobre los ésteres de alquilo inferior de los ácidos carboxílicos de fórmula VI o VIII o pueden llevarse a cabo sobre los propios ácidos carboxílicos de fórmula V o IX.

[0037] Los compuestos de fórmula V en donde uno de R^1 y R^2 es amino puede convertirse a otros sustituyentes tanto antes como después de la conversión a los compuestos de fórmula I. Respecto a esto, los grupos amino pueden ser diazotizados para proporcionar el correspondiente compuesto diazonio, que puede reaccionar in situ con el tiol alquilo inferior o tiol perfluoro-alquilo inferior (ver por ejemplo, Baleja, J.D. *Synth. Comm.* 1984, 14, 215; Giam, C. S.; Kikukawa, K., *J. Chem. Soc, Chem. Comm.* 1980, 756; Kau,

D.; Krushniski, J. H.; Robertson, D. W, *J. Labelled Compd Rad.* 1985, 22, 1045; Oade, S.; Shinhama, K.; Kim, Y. H., *Bull Chem Soc. Jpn.* 1980, 53, 2023; Baker, B. R.; et al, *J. Org. Chem.* 1952, 17, 164) para proporcionar los

5 correspondientes compuestos de fórmula V donde uno de los sustituyentes es tio alquilo inferior o tio perfluoro-alquilo inferior y el otro es hidrógeno. Si se desea, los compuestos tio alquilo inferior o tio perfluoro-alquilo inferior pueden entonces convertirse a los correspondientes

10 compuestos sustituidos sulfonil alquilo inferior o sulfonil perfluoro-alquilo inferior de fórmula V por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de sustituyentes tioalquilo a sulfonas puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro lado, los compuestos tio alquilo

15 inferior pueden también convertirse en los correspondientes compuestos sulfinil alquilo inferior de fórmula V por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de sustituyentes tio alquilo a sulfóxidos puede utilizarse para efectuar esta conversión.

20 [0038] Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es hidrógeno y el otro es sulfonamido, el sustituyente mercapto puede oxidarse en el grupo $-SO_3H$ que entonces puede convertirse en $-SO_2Cl$, que, reacciona entonces con amonio para formar el sustituyente

25 sulfonamida, $-SO_2-NH_2$.

[0039] Si se desea producir compuestos con grupos alquilo inferior o perfluoro-alquilo inferior de compuestos de fórmula V, los correspondientes compuestos halo

S

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

[0040] Para compuestos de fórmula V en donde uno o ambos de R^1 y R^2 es hidroxiamino, los correspondientes compuestos nitro pueden utilizarse como materiales de partida y pueden convertirse en los correspondientes compuestos donde R^1 y/o R^2 son hidroxiamino. Cualquier método convencional de convertir un grupo nitro en el correspondiente compuesto aromático hidroxiamino puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0041] Los ácidos carboxílicos o ésteres de fórmula V o VI en donde ambos R^1 y R^2 son cloro, flúor, hidroxilo, y metoxilo están comercialmente disponibles. El ácido carboxílico de fórmula V en donde R^1 es trifluorometilo y R^2 es flúor, y el ácido carboxílico de fórmula V en donde R^1 es nitro y R^2 es cloro están también comercialmente disponibles. En los casos, en que sólo los ácidos

carboxílicos están disponibles, estos pueden convertirse en los correspondientes ésteres de alquil alcoholes inferiores utilizando cualquier método convencional de esterificación.

[0042] Para producir el compuesto de fórmula V donde
5 ambos R^1 y R^2 son nitro, 3,4-dinitrotolueno pueden utilizarse como materiales de partida. Este compuesto puede convertirse en el correspondiente ácido 3,4-dinitrofenil acético. Cualquier método convencional de convertir un grupo metil arilo en el correspondiente ácido aril acético
10 puede utilizarse para efectuar esta conversión (ver por ejemplo, Clark, R. D.; Muchowski, J. M.; Fisher, L. E.; Flippin, L. A.; Repke, D. B.; Souchet, M, *Synthesis*, 1991, 871). Los compuestos de fórmula V donde ambos sustituyentes R^1 y R^2 son amino pueden obtenerse a partir del
15 correspondiente compuesto dinitro de fórmula V, descrito antes. Cualquier método convencional de reducir un grupo nitro a una amina puede ser utilizado para efectuar esta conversión.

[0043] El compuesto de fórmula V donde ambos R^1 y R^2 son
20 grupos amina pueden utilizarse para preparar el correspondiente compuesto de fórmula V donde ambos R^1 y R^2 son yodo o bromo a través de una reacción de diazotización. Cualquier método convencional de convertir un grupo amino en un grupo yodo o bromo (ver por ejemplo, Lucas, H. J.;
25 Kennedy, E. R. *Org. Synth. Coll. Vol, II* 1943, 351) puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0044] Si se desea producir compuestos de fórmula V donde ambos R^1 y R^2 son grupos tioalquilo inferior o

perfluoro-tioalquilo inferior, el compuesto de fórmula V donde R^1 y R^2 son amino pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de convertir un grupo aril amino a un tioalquil arilo inferior o a un grupo

5 perfluoro-tioalquilo inferior puede utilizarse para efectuar esta conversión. Si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^1 y R^2 son sulfonil alquilo inferior o perfluoro sulfonil alquilo inferior, los compuestos correspondientes de fórmula V donde R^1 y R^2 son tioalquilo

10 inferior o perfluoro-tioalquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de sustituyentes tioalquilo a sulfonas puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^1 y R^2 son

15 sulfinil alquilo inferior, los compuestos correspondientes de fórmula V donde R^1 y R^2 son tioalquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de sustituyentes tio alquilo a sulfóxidos puede utilizarse para efectuar esta conversión.

20 [0045] Si se desea producir compuestos de fórmula V donde ambos R^1 y R^2 están sustituidos con grupos alquilo inferior o perfluoro-alquilo inferior, los compuestos halo sustituidos correspondientes de fórmula V pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional

25 de convertir un grupo halo aromático en el correspondiente grupo alquilo inferior o perfluoro-alquilo inferior puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0046] Los ácidos carboxílicos correspondientes a los

compuestos de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es nitro y el otro es halo son conocidos de la literatura (ver para ácido 4-cloro-3-nitrofenil acético: Tadayuki, S.; Hiroki, M.; Shinji, U.; Mitsuhiro, S. patente Japonesa, JP 71-99504, 5 *Chemical Abstracts* 80:59716; ver para ácido 4-nitro-3-clorofenilo acético: Zhu, J.; Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Chastanet, J.; Rousssi, G. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6389; Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 1279). Estos ácidos carboxílicos pueden 10 convertirse en los correspondiente ésteres de alquilo inferior utilizando cualquier método convencional de esterificación. Por lo tanto, si se desea producir el compuesto de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es nitro y el otro es tioalquilo inferior o perfluoro-tioalquilo 15 inferior, el correspondiente compuesto donde uno de R^1 y R^2 es nitro y el otro es cloro pueden utilizarse como materiales de partida. en esta reacción, cualquier método convencional de desplazamiento nucleofílico de un grupo aromático cloro con un tioalquilo inferior o perfluoro- 20 tioalquilo inferior pueden utilizarse (ver por ejemplo, Singh, P.; Batra, M. S.; Singh, H, *J. Chem. Res.-S* 1985 (6), S204; Ono, M.; Nakamura, Y.; Sata, S.; Itoh, I, *Chem. Lett*, 1988, 1393; Wohrle, D.; Eskes, M.; Shigehara, K.; Yamada, A, *Synthesis*, 1993, 194; Sutter, M.; Kunz, W, 25 patente estadounidense, US 5169951). Cuando los compuestos de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es nitro y el otro es tioalquilo inferior o perfluoro-tioalquilo inferior están disponibles, estos pueden convertirse en el correspondiente

2

compuesto de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es nitro y el otro es alquilsulfonilo inferior o perfluoro-alquilsulfonilo inferior utilizando procedimientos convencionales de oxidación. Si se desea producir

5 compuestos de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es amino y el otro es tioalquilo inferior o perfluoro-tioalquilo inferior, el correspondiente compuesto donde uno de R^1 y R^2 es nitro y el otro es tioalquilo inferior o perfluoro-tioalquilo inferior pueden utilizarse como materiales de

10 partida. Cualquier método convencional de reducir un grupo nitro aromático a una amina puede utilizarse para efectuar esta conversión. Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es tioalquilo inferior y el otro es perfluoro-tioalquilo inferior, el correspondiente compuesto

15 donde uno de R^1 y R^2 es amino y el otro es tioalquilo inferior o perfluoro-tioalquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de diazotización de un grupo amino aromático y reacción en situ con el tioalquilo inferior deseado puede utilizarse

20 para efectuar esta conversión. Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es alquilsulfonilo inferior y el otro es perfluoro-alquil sulfonilo inferior, los compuestos correspondientes donde uno de R^1 y R^2 es tioalquilo inferior y el otro es

25 perfluoro-tioalquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de un grupo tio aromático en el correspondiente grupo sulfona puede utilizarse para efectuar esta

conversión.

- [0047] Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es halo y el otro es tioalquilo inferior o perfluoro-tioalquilo inferior, los compuestos correspondientes donde uno de R^1 y R^2 es amino y el otro es tioalquilo inferior o perfluoro-tioalquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de diazotizar un grupo amino aromático y conversión de este *in situ* en un haluro aromático puede utilizarse para efectuar esta conversión. Si se desea producir compuestos de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es halo y el otro es alquilsulfonilo inferior o perfluoro-sulfonilalquilo inferior, los compuestos correspondientes donde uno de R^1 y R^2 es halo y el otro es tioalquilo inferior o perfluoro-tioalquilo inferior pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de un grupo aromático tío en la correspondiente sulfona puede utilizarse para efectuar esta conversión.
- [0048] Si uno desea preparar el compuesto de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es nitro y el otro es amino, el compuesto de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es nitro y el otro es cloro pueden utilizarse como a materiales de partida. El sustituyente cloro en le anillo fenilo puede convertirse en un sustituyente yodo (ver por ejemplo, Bunnett, J. F.; Conner, R. M.; *Org. Synth. Coll Vol V*, 1973, 478; Clark, J. H.; Jones, C. W. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987, 1409), que en cambio puede reaccionar con

agente transferente de azida para formar la correspondiente azida (ver por ejemplo, Suzuki, H.; Miyoshi, K.; Shinoda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1980, 53, 1765). Esta azida puede reducirse entonces de una forma convencional para formar el
5 sustituyente amina reduciéndolo con agentes reductores comúnmente utilizados para convertir azidas en aminas (ver por ejemplo, Soai, K.; Yokoyama, S.; Ookawa, A. *Synthesis*, 1987, 48).

[0049] Si se desea producir el compuesto de fórmula V
10 donde ambos R^1 y R^2 son ciano, este compuesto puede prepararse como se ha descrito hasta aquí a partir de compuestos donde R^1 y R^2 son amino a través de diazotización para producir la sal de diazonio seguida por la reacción con un agente transferente de grupo ciano. Si se desea
15 producir compuestos de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es ciano y el otro no es ciano, el compuesto de fórmula V donde uno de R^1 y R^2 es nitro y el otro es cloro pueden utilizarse como materiales de partida. Utilizando estos materiales de partida, el nitro se reduce primero al
20 derivado amino. Cualquier método convencional de reducción de un grupo nitro a una amina puede utilizarse para efectuar esta conversión. El grupo amino se convierte entonces en el grupo ciano a través de una diazotización para producir la sal de diazonio seguida por la reacción
25 con un agente transferente de grupo ciano. El halo puede entonces convertirse en cualquier otro sustituyente R^1 y R^2 deseado como se ha descrito hasta aquí.

[0050] Si se desea producir el compuesto de fórmula V en

donde uno de R^1 o R^2 es un $-C(O)-OR^6$, este compuesto puede formarse a partir del correspondiente compuesto donde uno de R^1 y R^2 es un grupo amino por conversión del grupo amino en una sal de diazonio, reaccionando la sal de diazonio con un ácido hidrohálico para formar el correspondiente haluro, formando el reactivo de Grignard a partir del correspondiente haluro, y finalmente reaccionando el reactivo de Grignard con una fuente de carboxilato para producir el correspondiente ácido que puede entonces ser esterificado. Por otro lado, si uno quiere producir el compuesto de fórmula V donde ambos R^1 y R^2 son $-C(O)-OR^6$, este compuesto puede producirse como se ha descrito antes a partir del correspondiente compuesto de fórmula V donde ambos R^1 y R^2 son grupos amino. De la misma forma, los grupos amino en el compuesto de fórmula V pueden convertirse en el correspondiente compuesto donde tanto R^1 o R^2 o ambos de R^1 y R^2 es OR^5 reaccionando simplemente el grupo amino con nitrato sódico en ácido sulfúrico para convertir el grupo amino en un grupo hidroxilo y después de esto esterificando, si se desea, el grupo hidroxilo.

[0051] Si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^1 es hidrógeno y R^2 es sulfonilalquilo inferior, el ácido 4-mercaptofenilo acético conocido puede utilizarse como material de partida. El compuesto de fórmula V donde R^1 es hidrógeno y R^2 es mercapto puede ser alquilado por métodos convencionales (por ejemplo, con un haluro de alquilo) en los correspondientes compuestos tioalquilo inferior de fórmula V. Los compuestos tioalquilo inferior

pueden entonces convertirse en los correspondientes compuestos alquilsulfonilo inferior de fórmula V por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tio alquilo en el correspondiente grupo sulfona puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0052] Por otro lado, si se desea producir los compuestos de fórmula V donde R^1 es trifluorometilo y R^2 es sulfonilalquilo inferior, el ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenilo acético conocido puede utilizarse como un material de partida. En esta reacción, cualquier método convencional de desplazamiento nucleofílico de un grupo flúor aromático con un tioalquilo inferior puede utilizarse para efectuar esta conversión (ver por ejemplo, Boswell, G. E.; Licause, J. F. *J. Org. Chem.* 1995, 6592; Sheikh, Y. M. et al. *J. Org. Chem.* 1982, 4341; Brown, F. C. et al. *J. Org. Chem.* 1961, 4707). Cuando los compuestos de fórmula V donde R^1 es trifluorometilo y R^2 es tioalquilo inferior están disponibles, estos pueden convertirse en los correspondientes compuestos de fórmula V donde R^1 es trifluorometilo y R^2 es alquilsulfonilo inferior utilizando procedimientos convencionales de oxidación.

[0053] Si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^1 es halo y R^2 es sulfonil alquilo inferior, los 2-halotiofenoles conocidos pueden también utilizarse como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el grupo mercapto puede ser alquilado por métodos convencionales (por ejemplo, con un haluro alquilo inferior) en los correspondientes 2-halo-1-tioalquilo

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

[0054] Para la reacción de alquilación utilizando el haluro de alquilo de fórmula VII, los ácidos carboxílicos de fórmula V pueden alquilarse directamente o convertirse primero en los correspondientes ésteres de alquilo alcoholes inferiores de fórmula VI utilizando cualquier método convencional de esterificación y luego alquilados.

~~68~~

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
5 compuesto de fórmula VIII. Los compuestos de fórmula V y VI representan un ácido orgánico y un derivado de ácido orgánico con un átomo de carbono alfa, y el compuesto de fórmula VII es un haluro de alquilo con lo que la alquilación ocurre en el átomo de carbono alfa de este
10 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
15 con el dianión del ácido acético o el anión generado a partir de un éster de ácido acético. El anión puede generarse utilizando una fuerte base orgánica tal como diisopropilamida de litio o *n*-butil litio así como otras bases orgánicas de litio. Al llevar a cabo esta reacción,
20 se utilizaron solventes éter de bajo punto de ebullición tales como tetrahidrofurano a bajas temperaturas, de -80°C a alrededor de -10°C más preferible. No obstante, cualquier temperatura de -80°C a temperatura ambiente puede utilizarse. Si es necesario, las reacciones de alquilación
25 se pueden realizar utilizando una subunidad de alquilación triflato en lugar de una subunidad de alquilación halo del compuesto VII. Estas reacciones de alquilación triflato pueden realizarse de acuerdo con los procedimientos bien

conocidos en el campo de la síntesis de química orgánica.

[0055] Si se desea producir el compuesto de fórmula I donde R^4 es CONH-R^6 y R^6 es alquilo inferior, el éster de metilo de fórmula VIII reacciona con una alquil urea inferior para producir el compuesto de fórmula I. Esta reacción se lleva a cabo utilizando cualquier método convencional de reaccionar un éster de metilo con una alquil urea inferior para formar el correspondiente producto de condensación. Las alquil ureas inferiores necesarias están comercialmente disponibles (por ejemplo, metilurea, etilurea *n*-propilurea, *n*-butilurea) o son conocidas en la bibliografía química.

[0056] Cuando se desea producir el compuesto de fórmula I donde R^4 es un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros, el compuesto de fórmula VIII puede convertirse en el compuesto de fórmula IX por cualquier procedimiento convencional de convertir un éster de ácido carboxílico en un ácido. El compuesto de fórmula IX es condensado entonces con los compuestos de fórmula X a través de un péptido convencional de acoplamiento para producir los compuestos de fórmula I. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro lado, el compuesto de fórmula VIII puede también condensarse con el compuesto de fórmula X a través de procedimientos convencionales para producir el compuesto de fórmula I. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método

convencional de condensación de una amina primaria con un éster de ácido carboxílico puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0057] Los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X están comercialmente disponibles, o son conocidos en la literatura química, o pueden prepararse por aquellos entendidos en el campo utilizando adaptaciones de las transformaciones sintéticas estándar descritas en la literatura química. Por ejemplo, los heteroaromáticos de fórmula X, en donde una de las sustituciones es $-(CH_2)_nCOOR^7$, donde $n = 1, 2, 3, \text{ o } 4$ y R^7 es hidrógeno o alquilo inferior puede prepararse a partir del correspondiente ácido carboxílico $-(CH_2)_nCOOR^7$ ($n = 0$ y R^7 es hidrógeno). Cualquier método convencional de homologación de carbono puede utilizarse para convertir un ácido carboxílico inferior en sus homólogos superiores (ver por ejemplo, Skeean, R. W.; Goel, O. P. *Synthesis*, 1990, 628), que en cambio pueden convertirse en los correspondientes ésteres alquilo inferior utilizando cualquier método convencional de esterificación. Los heteroaromáticos de fórmula X, en donde una de las sustituciones es $-(CH_2)_nC(=O)NHR^7$, donde $n = 0, 1, 2, 3, \text{ o } 4$ y R^7 es hidrógeno o alquilo inferior puede en cambio realizarse por los ácidos carboxílicos mencionados anteriormente. Cualquier método convencional de convertir ácidos carboxílicos en las correspondientes amidas puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por contra, las alquil amidas inferiores pueden convertirse en las correspondiente aminas de fórmula X, en

donde una de las sustituciones es $-(CH_2)_nNHR^7$, por cualquier método convencional de reducción de amidas. Los heteroaromáticos de fórmula X, en donde una de las sustituciones reivindicadas es $-(CH_2)_nOR^7$, donde $n = 1, 2, 3, \text{ o } 4$ puede prepararse a partir de los anteriormente mencionados correspondientes ésteres de alquilo inferior. Los ésteres de alquilo inferior pueden convertirse en los correspondientes alcoholes utilizando cualquier método convencional de reducción de ésteres.

10 [0058] Tales aminas y alcoholes descritos anteriormente deberán ser protegidos selectivamente antes de llevar a cabo el paso de condensación. El grupo amino y el grupo alcohol pueden protegerse con cualquier grupo ácido convencional eliminable. Los grupos protectores se eliminan
15 entonces de los grupos amina y alcohol tras el paso de acoplamiento para producir los compuestos deseados de fórmula I.

[0059] Los heteroaromáticos de fórmula X, en donde uno de los sustituyentes es $-C(O)C(O)OR^7$ o $-C(O)-OR^7$ y R^7 es alquilo inferior, puede prepararse a partir del
20 correspondiente halógeno. Puede utilizarse cualquier método convencional de acilación para convertir un halógeno aromático o heteroaromático a su éster inferior de oxoácido acético o derivado de éster (ver por ejemplo, Hayakawa, K.;
25 Yasukouchi, T.; Kanematsu, K. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28, 5895). Por otro lado, si se desea producir compuestos con grupos alquilo inferior o perfluoro-alquilo inferior de compuestos de fórmula X, los correspondiente compuestos

halo sustituidos de fórmula X pueden utilizarse como materiales de partida. Cualquier método convencional de convertir un grupo halo aromático en el correspondiente grupo alquilo inferior o grupo perfluoro-alquilo inferior
5 puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0060] Si se desea producir el heteroaromático de fórmula X en donde una de las sustituciones es ciano o el compuesto de fórmula I en donde una de las sustituciones en el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros es
10 ciano, luego puede utilizarse el correspondiente halógeno (especialmente bromo) como materiales de partida. Puede utilizarse cualquier método convencional de convertir un halógeno en un cianuro para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir el compuesto de fórmula I
15 en donde una de las sustituciones en el anillo heteroaromático de cinco o seis miembros es amidooxima, es mejor formar este grupo funcional después del paso de condensación del correspondiente grupo ciano. Cualquier método convencional de formación de amidooxima a partir de
20 un ciano puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0061] El anillo de cinco o seis miembros formado por la combinación de R^3 y el átomo de carbono R^3 al que está unido, al que se referirá de aquí en adelante como $-CH<R^3$, es un grupo polar. El anillo de cinco o seis miembros puede
25 consistir en todos los átomos de carbono o contener un heteroátomo seleccionado de oxígeno o azufre.

[0062] Si se desea producir el compuesto de fórmula VIII o IX en que $-CH<R^3$ es 2-tetrahidrofurano, los materiales de

~~13~~

partida comercialmente disponibles, 2-bromometil-tetrahidrofurano, puede utilizarse como haluro de alquilo para el paso de alquilación. Puede utilizarse cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono

5 alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico para efectuar esta conversión. Otro métodos químicos para producir el compuesto de fórmula VIII o IX en que $-CH<R^3$ es 2-tetrahidrofurano es a partir de alcoholes comercialmente disponibles, (tetrahydro-furan-2-

10 il)-metanol. El alcohol puede convertirse en el yoduro. Puede utilizarse cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro para efectuar esta conversión. El haluro de alquilo puede, en cambio, utilizarse para el paso de cómo se ha descrito antes.

15 [0063] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-CH<R^3$ es 2(R)-tetrahidrofuran, el material de partida comercialmente disponible, (R)-(+)-tetrahydro-2-furic ácido, puede utilizarse. en esta secuencia de reacción, the ácido puede reducirse en el correspondiente

20 alcohol. Cualquier método convencional de convertir un ácido carboxílico a un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol resultante puede convertirse entonces en el correspondiente triflato por el paso de alquilación. Cualquier método convencional de

25 convertir un alcohol en un triflato puede utilizarse para efectuar esta conversión, y cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido

carboxílico con un alquilo triflato puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0064] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-CH<R^3$ es 3-tetrahidrofurano, puede utilizarse el material de partida comercialmente disponible, tetrahidro-3-furanmetanol. En esta secuencia de reacción, el alcohol puede convertirse primero en el correspondiente tosilato. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un tosilato puede utilizarse para efectuar esta conversión. El tosilato resultante puede convertirse entonces en el correspondiente yoduro. Cualquier método convencional de convertir un tosilato en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La subsiguiente reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico.

[0065] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-CH<R^3$ es 2-tetrahidropirano, el material de partida comercialmente disponible, 2-bromometil-tetrahidropirano, puede utilizarse como el haluro alquilo. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico.

[0066] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-CH<R^3$ es 3(R)-tetrahidrotiopirano, puede utilizarse el material de partida comercialmente

disponible, 3,3'-tiodipropionato. En esta secuencia de reacción, el diéster puede ciclarse utilizando una base. Cualquier método convencional de ciclación promovida por una base puede utilizarse para efectuar esta conversión. El

5 tiopirano resultante puede reducirse enzimáticamente. Cualquier método convencional de reducción quiral puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol resultante puede reducirse en el correspondiente hidrocarburo. Cualquier método convencional de reducción de

10 alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El éster sobrante puede entonces reducirse en el alcohol. Cualquier método convencional de convertir un éster en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol puede entonces convertirse en el yoduro de alquilo.

15 Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de

20 alquilo inferior de un ácido carboxílico.

[0067] Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-CH<R^3$ es 3-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-3(R)-ilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 3(R)-tetrahydro-tiopirano en -

25 $CH<R^3$. El tioéter puede oxidarse en el sulfóxido. Cualquier método convencional de oxidación de sustituyentes tio alquilo en sulfóxidos puede utilizarse para efectuar esta conversión.

- [0068] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-CH<R^3$ es 4-tetrahidropirano, puede utilizarse el material de partida conocido, (tetrahidro-piran-4-il)-metanol. En esta secuencia de reacción, el alcohol puede
- 5 convertirse en tosilato. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un tosilato puede utilizarse para efectuar esta conversión. El tosilato se convierte entonces en un yoduro. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta
- 10 conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico.
- 15 [0069] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-CH<R^3$ es 2-hidroxí-ciclopentilo, puede utilizarse el material de partida comercialmente disponible, 2-oxo-ciclopentano carboxilato de etilo. En esta secuencia de reacción, la cetona puede reducirse a alcohol.
- 20 Cualquier método convencional de reducir una cetona en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol resultante puede protegerse entonces utilizando un grupo protector estándar para un alcohol. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un alcohol
- 25 protegido puede utilizarse para efectuar esta conversión. El éster puede reducirse en el correspondiente alcohol primario. Cualquier método convencional de reducir un éster en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta

conversión. El alcohol resultante puede convertirse en un yoduro. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces

5 llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico. Alternativamente, si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-CH<R^3$ es 2-oxo-ciclopentilo,

10 el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 2-hidroxi-ciclopentilo en $-CH<R^3$. El alcohol puede oxidarse en una cetona. Cualquier método convencional de oxidación de un alcohol en una cetona puede utilizarse para efectuar esta conversión.

15 De una forma análoga:

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

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

20 [0070] Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-CH<R^3$ es 2-hidroxiimino-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 2-oxo-ciclopentilo en $-CH<R^3$. La cetona puede convertirse entonces en un hidroxiimino. Cualquier método

25 convencional de convertir una cetona en un hidroxiimino puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-CH<R^3$ es 2-metoxiimino-ciclopentilo, el material de partida

...

✓

puede también estar en forma de fórmula I conteniendo la subunidad 2-oxo-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse en un metoxiimino. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un metoxiimino
5 puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0071] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 2,2-difluoro-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula VIII conteniendo una subunidad 2-oxo-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede
10 convertirse entonces en un difluoro. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un difluoro puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0072] Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-hidroxi-ciclopentilo, puede utilizarse el
15 material de partida, 3-yodometil-ciclopentanona (*J. Org. Chem.* 1981, 46, 2412-2414). La cetona puede reducirse en un alcohol. Cualquier método convencional de reducir una cetona en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol puede estar protegido utilizando un
20 grupo protector estándar para un alcohol. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un alcohol protegido puede utilizarse para efectuar esta conversión.

La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del
25 átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico. El compuesto de fórmula VIII es condensado con el compuesto de fórmula X a través de métodos convencionales para producir el compuesto

~~78~~

de fórmula I. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un éster de ácido carboxílico puede utilizarse para efectuar esta conversión. El grupo protector de alcohol
5 puede eliminarse entonces. Cualquier método convencional para eliminar grupos protectores de alcohol puede utilizarse.

[0073] Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-CH<R^3$ es 3-metoxi-ciclopentilo, el material de partida
10 puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 3-hidroxi-ciclopentilo en $-CH<R^3$. El alcohol puede convertirse en un éter de metilo. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un éter de metilo puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro
15 lado, si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-CH<R^3$ es 3-acetoxi-ciclopentilo, el material de partida puede también estar en forma de fórmula I conteniendo la subunidad 3-hidroxi-ciclopentilo en $-CH<R^3$. El alcohol puede convertirse en un grupo acetoxi. Cualquier método
20 convencional de convertir un alcohol en un acetoxi puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0074] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII en que $-CH<R^3$ es 3-fluoro-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula VIII conteniendo
25 una subunidad 3-hidroxi-ciclopentilo en $-CH<R^3$. El alcohol puede convertirse en un flúor. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un flúor puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0075] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-CH<R^3$ es 3-oxo-ciclopentilo, el material de partida 3-yodometil-ciclopentanona (*J. Org. Chem.* 1981, 46, 2412-2414) puede utilizarse. La cetona puede protegerse utilizando un grupo protector estándar para una cetona. Cualquier método convencional de convertir una cetona en una cetona protegida puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico. El grupo protector de la cetona puede entonces eliminarse. Cualquier método convencional para eliminar un grupo protector de una cetona puede utilizarse para efectuar esta conversión. Si se desea producir un compuesto en que la estereoquímica en la ramificación del anillo 3-oxo-ciclopentilo se define tanto como R o S, el material de partida puede estar en la forma apropiada chiral-protegida de 2-ciclopenteno-1-ona. Este material puede entonces convertirse en el yoduro apropiadamente protegido mediante métodos estándar.

[0076] Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-CH<R^3$ es 3-hidroxiimino-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 3-oxo-ciclopentilo en $-CH<R^3$. La cetona puede convertirse en un hidroxiimino. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un hidroxiimino puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro

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

[0077] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3,3-difluoro-ciclopentilo, el material de
10 partida puede estar en forma de fórmula VIII conteniendo una subunidad 3-oxo-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse entonces en un difluor. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un difluor puede utilizarse para efectuar esta conversión.

15 [0078] Si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-hidroxi-3-metil-ciclopentilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 3-oxo-ciclopentilo en $-\text{CH}<\text{R}^3$. La cetona puede convertirse entonces en el compuesto 3-hidroxi-3-metilo
20 mediante cualquier método convencional de convertir una cetona en un alcohol terciario de alquilo inferior.

[0079] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 4-oxo-ciclohexilo, puede utilizarse el material de partida comercialmente disponible, 4-
25 ciclohexanono carboxilato de etilo. La cetona puede estar protegida utilizando un grupo protector estándar. Cualquier método convencional de proteger una cetona puede utilizarse para efectuar esta conversión. El éster resultante puede

72

entonces reducirse en un alcohol. Cualquier método convencional de reducir un éster en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol puede convertirse en un yoduro. Cualquier método convencional de
5 convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un
10 ácido carboxílico. El grupo protector cetona puede eliminarse entonces. Puede utilizarse cualquier método convencional para eliminar un grupo protector de una cetona.

[0080] Si se desea producir un compuesto de fórmula I en
15 que $-CH<R^3$ es 4-hidroxiimino-ciclohexilo, el material de partida puede estar en forma de fórmula I conteniendo una subunidad 4-oxo-ciclohexil en $-CH<R^3$. La cetona puede convertirse entonces en un hidroxiimino. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un hidroxiimino
20 puede utilizarse para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir un compuesto de fórmula I en que $-CH<R^3$ es 4-metoxiimino-ciclohexilo, el material de partida puede también estar en forma de fórmula I conteniendo la subunidad 4-oxo-ciclohexil en $-CH<R^3$. La cetona puede
25 convertirse entonces en un metoxiimino. Cualquier método convencional de convertir una cetona en un metoxiimino puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0081] Si se desea producir un compuesto de fórmula I en

83

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

[0082] Si se desea producir un compuesto de fórmula VIII o IX en que $-\text{CH}<\text{R}^3$ es 3-tetrahidropirano, puede utilizarse el material de partida comercialmente disponible, dihidro-
10 piran-3-ona. En esta secuencia de reacción, la cetona puede reducirse en un alcohol. Cualquier método convencional de reducir una cetona en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol se convierte en un mesilato. Cualquier método convencional de convertir un
15 alcohol en un mesilato puede utilizarse para efectuar esta conversión. El mesilato puede desplazarse entonces por un grupo ciano. Cualquier método convencional de convertir un mesilato en un ciano puede utilizarse para efectuar esta conversión. El ciano resultante puede convertirse entonces
20 en un ácido. Cualquier método convencional de hidrólisis de un ciano en un ácido puede utilizarse para efectuar esta conversión. El ácido es entonces reducido en un alcohol. Cualquier método convencional de reducir un ácido en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El
25 alcohol puede convertirse entonces en un yoduro. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante

84

De una forma análoga:

- Figure 1**



conversión. El ciano resultante puede convertirse entonces en un ácido. Cualquier método convencional de hidrólisis de un ciano en un ácido puede utilizarse para efectuar esta conversión. El ácido es entonces reducido en un alcohol.

- 5 Cualquier método convencional de reducir un ácido en un alcohol puede utilizarse para efectuar esta conversión. El alcohol puede convertirse entonces en un yoduro. Cualquier método convencional de convertir un alcohol en un yoduro puede utilizarse para efectuar esta conversión. La reacción
- 10 de alquilación puede entonces llevarse a cabo mediante cualquier método convencional de alquilación del átomo de carbono alfa de un ácido carboxílico o un éster de alquilo inferior de un ácido carboxílico.

- [0084] El compuesto de fórmula I posee un átomo de
- 15 carbono asimétrico a través del cual el grupo $-\text{CH}_2-\text{CH}<\text{R}_3$ y los sustituyentes de amida ácida están conectados. De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración preferida de este grupo es R.

- [0085] Si se desea producir el isómero R o S de los
- 20 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 un quiral auxiliar para la alquilación asimétrica de los fenilácidos acéticos de
- 25 fórmula V (ver por ejemplo, Myers, A.G. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 6496). Para formar los ácidos R deseados de fórmula IX, los compuestos de fórmula V son convertidos primero en las amidas pseudoefedrinas utilizando 1R,2R-(-)-

pseudoefedrina como el enantiómero deseado de pseudoefedrina. Cualquier método convencional de convertir un ácido carboxílico en una carboxamida puede utilizarse para efectuar esta conversión. Las amidas de pseudoefedrina
5 pueden sufrir alquilaciones altamente diastereoselectivas con haluros de alquilo para proporcionar los productos amida α -sustituídos correspondientes a la fórmula IX. Estas amidas enriquecidas de forma altamente diastereomérica pueden convertirse en los ácidos carboxílicos R de fórmula
10 IX enriquecidos de forma altamente enantiomérica mediante métodos de hidrólisis ácida convencional para convertir una carboxamida en un ácido carboxílico. Estos ácidos carboxílicos R de fórmula IX pueden convertirse en los isómeros R de fórmula I. Al llevar a cabo esta reacción,
15 cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico puede utilizarse para efectuar esta conversión.

[0086] Otros métodos químicos para producir el isómero R o S de los compuestos de fórmula I es reaccionar el
20 compuesto de fórmula IX con una base ópticamente activa. Cualquier base convencional ópticamente activa puede utilizarse para llevar a cabo esta resolution. Entre las bases preferidas ópticamente activas están las bases de amina ópticamente activas tales como alfa-metilbencilamina,
25 quinina, dehidroabietilamine y alfa-metilnaftilamina. Cualquiera de las técnicas convencionales utilizadas para determinar ácidos orgánicos con bases de amina ópticamente activas puede utilizarse para llevar a cabo esta reacción.

~~87~~

87

En el paso de resolución, el compuesto de fórmula IX reacciona con la base ópticamente activa en un solvente orgánico, inerte para producir sales de las aminas ópticamente activos con ambos isómeros R y S del compuesto de fórmula IX. En la formación de estas sales, las temperaturas y presión no son críticas y la formación de sales pueden tener lugar a temperatura ambiente y presión atmosférica. Las sales R y S pueden separarse mediante cualquier método convencional tales como cristalización fraccional. Tras la cristalización, cada una de las sales pueden convertirse en los respectivos compuestos de fórmula IX en la configuración R y S mediante hidrólisis con un ácido. Entre los ácidos preferidos están los ácidos acuosos diluidos, es decir, ácidos acuosos de alrededor de 0,001 N a 2 N, tales como ácidos acuosos sulfúrico o clorhídrico. La configuración de fórmula IX que se produce mediante este método de resolución se lleva a cabo a través del esquema completo de reacción para producir los isómeros R o S deseados de fórmula I.

[0087] La resolución de racematos de los compuestos de fórmula IX pueden también alcanzarse mediante la formación de los correspondientes ésteres o amidas diastereoméricos. Estos ésteres o amidas diastereoméricos pueden prepararse por acoplamiento de los ácidos carboxílicos de fórmula IX con un alcohol quiral o una amina quiral. Esta reacción puede llevarse a cabo utilizando cualquier método convencional de acoplamiento de un ácido carboxílico con un alcohol o una amina. Los correspondientes diastereómeros de

.
*
.
.
.

87

compuestos de fórmula IX puede entonces separarse utilizando cualquier método de separación convencional. Los ésteres diastereoméricos puros resultantes o amidas pueden entonces hidrolizarse para proporcionar el correspondiente

5 isómero puro R o S. La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo utilizando métodos convencionales conocidos para hidrolizar un éster o una amida sin racemización. Finalmente, la separación de los isómeros R y S puede también alcanzarse utilizando una hidrólisis enzimática de

10 éster de cualquier éster de alquilo inferior correspondiente al compuesto de fórmula VIII (ver por ejemplo, Ahmar, M.; Girard, C.; Bloch, R, *Tetrahedron Lett*, 1989, 7053), que resulta en la formación del correspondiente éster y ácido y quiral. El éster y el ácido

15 pueden separarse mediante cualquier método convencional de separación de un ácido de un éster. La configuración de fórmula VIII que es producida por este método de resolución se lleva a cabo a través del esquema completo de reacción para producir los isómeros deseados R o S de fórmula I.

20 [0088] Todos los compuestos de fórmula I que incluye los compuestos publicados en los Ejemplos, glucoquinasa activada in vitro mediante los procedimientos de la Actividad Biológica del Ejemplo A. De esta forma, aumentan el flujo del metabolismo de glucosa, que provoca el aumento

25 de la secreción de insulina. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I son activadores de glucoquinasa útiles para el aumento de la secreción de insulina.

[0089] Los siguientes compuestos se probaron y se

encontró que tenían una excelente actividad activadota de la glucoquinasa in vivo cuando se administra oralmente de acuerdo con el ensayo descrito en Actividad Biológica del Ejemplo B:

- 5 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxycarbamimidóilo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida
- 10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida
- 15 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
- 20 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida
- 25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-

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

[0090] Basándonos en su capacidad de activar
glucoquinasa, los compuestos de la anterior fórmula I
pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento de
la diabetes de tipo II. Por lo tanto, tal como se ha
10 mencionado antes, los medicamentos que contienen un
compuesto de fórmula I son también objeto de la presente
invención, así como un proceso para la elaboración de tales
medicamentos, que comprende traer uno o más compuestos de
fórmula I y, si se desea, uno o más sustancias
15 terapéuticamente valiosas en una forma de administración
galénica, pej. mediante la combinación de un compuesto de
fórmula I con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o
adyuvante.

[0091] Las composiciones farmacéuticas pueden
20 administrarse oralmente, por ejemplo en forma de
comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de
gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o
suspensiones. La administración también puede llevarse a
cabo rectalmente, por ejemplo utilizando supositorios;
25 localmente o percutáneamente, por ejemplo utilizando
ungüentos, cremas, geles o soluciones; o parenteralmente,
pej. intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente,
intratecalmente o transdérmicamente, utilizando por ejemplo

76

soluciones inyectables. Además, la administración puede llevarse a cabo sublingualmente o como un aerosol, por ejemplo en forma de un espray. Para la preparación de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas o cápsulas de gelatina dura los compuestos de la presente invención pueden administrarse con excipientes farmacéuticamente inertes, orgánicos o inorgánicos. Ejemplos de excipientes adecuados para comprimidos, grageas o cápsulas de gelatina dura incluye lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco o ácido esteárico o sales de las mismas. Excipientes adecuados para utilizar con cápsulas de gelatina blanda incluye por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos o semi-sólidos etc.; de acuerdo con la naturaleza de los ingredientes activos puede no obstante ser el caso de que no sea necesario ningún excipiente para las cápsulas de gelatina blanda. Para la preparación de soluciones y jarabes, excipientes que pueden utilizarse incluye por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Para soluciones inyectables, excipientes que pueden utilizarse incluye por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerina, y aceites vegetales. Para supositorios, y aplicaciones locales o percutáneas, los excipientes que pueden utilizarse incluyen por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles líquidos o semisólidos. Las composiciones farmacéuticas pueden también contener agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes,

~~97~~

aromas, sales para la variación de la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento o antioxidantes. Tal como se ha mencionado antes, también pueden contener otros agentes terapéuticamente valiosos. Es un prerequisite que todos los adyuvantes utilizados en la elaboración de las preparaciones no sean tóxicas.

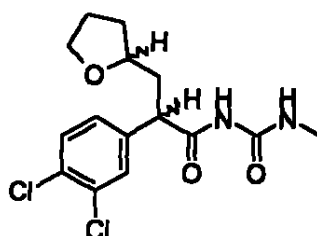
[0092] Formas preferidas de utilización son administración oral intravenosa, o intramuscular, más preferida es la administración oral. Las dosis en que los compuestos de fórmula I se administran en cantidades efectivas dependen de la naturaleza del ingrediente activo específico, la edad y los requisitos del paciente y el modo de aplicación. En general, se tienen en cuenta las dosis de alrededor de 1-100 mg/kg de peso corporal por día.

[0093] Esta invención se entenderá mejor a partir de los siguientes ejemplos, que están a modo de ilustración y no para limitar la invención definida en las reivindicaciones, que siguen al final.

Ejemplos

Ejemplo 1

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



[0094] Una solución de trifenilfosfina (11,90 g, 45,41 mmol) y imidazol (6,18 g, 90,82 mmol) en cloruro de

~~82~~

metileno (80 mL) enfriado a 0°C se trató lentamente con yodina (11,53 g, 45,41 mmol) seguido por la adición gota a gota de una solución de (tetrahydro-furan-2-il)-metanol (4,0 mL, 41,28 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La
5 mezcla de reacción resultante se dejó calentar a 25°C, y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (25 mL), y la mezcla de reacción se extrajo además con cloruro de metileno (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y
10 se concentraron al vacío a 25°C. El sólido resultante se lavó con pentano (4 x 50 mL) y se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 80/20 pentano/éter) proporcionó 2-yodometil-
15 tetrahydro-furano (2,09 g, 25%) como un líquido incoloro claro: EI-HRMS m/e calculado para C_5H_9IO (M^+) 211,9698, encontrado 211,9708.

[0095] Una solución de ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (14,0 g, 0,07 mol) en metanol (71 mL) se trató con
20 una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h. La reacción se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó (3,4-dicloro-fenil)-acetato de metilo
25 (15,0 g, cant.) como un sólido blanco: pf 30-32°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_9H_8Cl_2O_2$ (M^+) 217,9901, encontrado 217,9907.

[0096] Una solución de diisopropilamina (0,59 mL, 4,51

...

64

mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de argón y luego se trató con una solución 2,5M de *n*-butillitio en hexanos (1,8 mL, 4,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, tras dicho tiempo, una solución de (3,4-dicloro-fenil)-acetato de metilo (825 mg, 3,76 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1 mL) se añadió lentamente a través de una cánula. La solución amarillo brillante se dejó agitar a -78°C durante 1 h, tras dicho tiempo, una solución de 2-yodometil-tetrahidro-furano (798 mg, 3,76 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0,5 mL) se añadió a través de una cánula. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y luego se dejó calentar a 25°C , donde se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90/10 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionato de metilo (501 mg, 44%) como un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{O}_3$ (M^+) 302,0477, encontrado 302,0464.

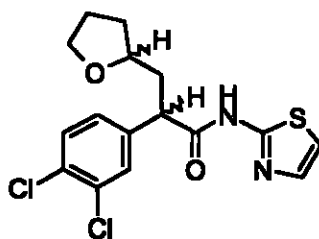
[0097] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionato de metilo (617 mg, 2,04 mmol), metilurea (302 mg, 4,07 mmol), y una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4 % peso, 4,63 mL, 3,06

95

mmol) se calentó a 100°C durante 8 h. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo (50 mL), y luego se filtró a través de un lecho de gel de sílice. Los orgánicos se concentraron entonces al vacío para proporcionar el producto bruto. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 80/20 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionil]-3-metil-urea como un sólido blanco: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_3$ (M^+) 344,0694, encontrado 344,0699.

Ejemplo 2

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



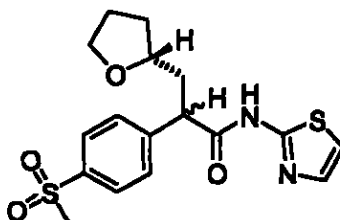
[0098] Una solución de diisopropilamida de litio recién preparada (23 mL de una solución stock 0,31 M, 7,13 mmol) enfriado a -78°C se trató con ácido (3,4-dicloro-fenil)-acético (696 mg, 3,39 mmol) en tetrahidrofurano/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (8,5 mL, 3:1). La solución resultante se agitó a -78°C durante 45 min. Durante este tiempo, la reacción se trató con una solución de 2-bromometil-tetrahidrofurano (672 mg, 4,07 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. La reacción se calentó entonces a 25°C y se agitó a 25°C

durante 18 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición gota a gota de solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El solvente en exceso se eliminó al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se trató con una
5 solución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta que la solución fue ácida. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de litio (1 x 100 mL), secado sobre sulfato sódico, filtrado, y concentrado
10 al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo con ácido acético glacial) proporcionó ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propiónico (692,3 mg, 70,8%) como un sólido blanco: pf 100-102°C; FAB-HRMS m/e calculado para
15 $C_{13}H_{14}Cl_2O_3$ (M+H)⁺ 289,0399, encontrado 289,0404.
[0099] Una solución de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2-il)-propiónico (204,5 mg, 0,70 mmol), 2-aminotiazol (71 mg, 0,70 mmol), y benzotriazol-1-ilooxitris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (314 mg,
20 0,70 mmol) en *N,N*-dimetiloformamida (3,55 mL) se trató con *N,N*-diisopropiletiloamina (260 µL, 1,49 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 25°C durante 18 h. Tras este tiempo, la reacción se diluyó con agua (50 mL). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los orgánicos se
25 secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-

furan-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (232,2 mg, 88,4%)
como un sólido blanco: pf 69-71°C; EI-HRMS m/e calculado
para $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_2S$ (M^+) 370,0309, encontrado 370,0309.

Ejemplo 3

5 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



[0100] Una solución de ácido (R)-(+)-tetrahydro-2-furoico (8,0 g, 68,9 mmol) en tetrahydrofurano seco (100 mL) bajo argón, enfriado en un baño de hielo, se trató gota a gota con dimetilsulfuro de boro (19,6 mL, 207,0 mmol). La
10 reacción se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 2 h, y se reenfrío entonces a 0°C en un baño de hielo. La reacción se paró entonces por la adición gota a gota de agua. La reacción se diluyó con más agua (100 mL) y se
15 extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 25/75 hexanos/acetato de etilo) proporcionó (R)-(tetrahydro-
20 furan-2-il)-metanol (5,91 g, 84%) como un aceite incoloro: $[\alpha]^{23}_{D_{89}} = -16,69^\circ$ (c=5,2, cloroformo).

[0101] Una solución de (R)-(tetrahydro-tiopiran-3-il)-metanol (1,0 g, 9,8 mmol) en cloruro de metileno (35 mL) se enfrió a -78°C y se trató entonces con 2,6-lutidina (1,71

- mL, 14,7 mmol) seguido por anhídrido trifluorometanosulfónico (1,98 mL, 11,76 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 40 min y se diluyó entonces con hexanos (40 mL). La mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar ácido trifluorometanosulfónico (R)-tetrahydro-furan-2-ilo metil éster como un aceite en bruto.
- 10 [0102] Una solución de ácido 4-(tiometil)fenilacético (6,91 g, 37,9 mmol) en metanol (100 mL) se trató lentamente con ácido sulfúrico concentrado (1 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 19 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se
- 15 concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (3 x 300 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre
- 20 sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar (4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (7,28 g, 98%) como un líquido amarillo que se utilizó sin más purificación: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$ (M^+) 196,0558, encontrado 196,0559.
- 25 [0103] Una solución de diisopropilamina (1,21 mL, 8,62 mmol) en tetrahydrofurano seco (30 mL) se enfrió a -78°C bajo argón y se trató entonces con una solución 2,5 M de *n*-butillitio en hexanos (3,3 mL, 8,25 mmol). La mezcla de

- reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego tratado gota a gota con una solución de (4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (1,47 g, 7,5 mmol) en tetrahydrofurano seco (10 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (3,34 mL). La mezcla de reacción se volvió de color dorado y se dejó agitar a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución de ácido trifluorometanosulfónico éster (R)-tetrahydro-furan-2-il metilo (2,30 g, 9,8 mmol) en tetrahydrofurano seco (10 mL).
- La mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C , donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se paró con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se concentró entonces al vacío para eliminar el tetrahydrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 9/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionato de metilo (0,810 g, 39%) como un aceite amarillo pálido: $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -10,87^{\circ}$ ($c=0,46$, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{S}$ (M^+) 280,1133, encontrado 280,1130.
- [0104] Una solución del 2-(4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionato de metilo (0,693 g, 2,47 mmol) en metanol (10 mL) se trató con una solución de litio acuosa 0,8M (4,01 mL, 4,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 h y luego se concentró al vacío para extraer metanol. La fase acuosa remanente fue

acidificado a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico al 10% y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 10 mL),
5 secado sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido 2-(4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propiónico (0,653 g, 99%) como un aceite amarillo pálido que cristalizó mientras perduraba: pf 105-107°C; $[\alpha]_{589}^{23} = -$
10 14,93° (c=0,75, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{18}O_3S$ (M^+) 266,0976, encontrado 266,0976.
[0105] Una solución del ácido 2-(4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propiónico (0,075 g, 0,28 mmol), benzotriazol-1-ilooxi-tris(dimetilamino) fosfonio
15 hexafluorofosfato (0,186 g, 0,42 mmol), y 2-aminotiazol (0,042 g, 0,42 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) a 25°C se trató con trietiloamina (0,12 mL, 0,84 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (10 mL) y se
20 extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas secuencialmente con agua (1 x 10 mL), una solución de hidróxido de sodio acuosa 1N (1 x 10 mL), una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (1 x 10 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro
25 sódico (1 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía de biotage (FLASH 40S, Sílice, 2/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2-(4-metanosulfanil-fenil)-3-

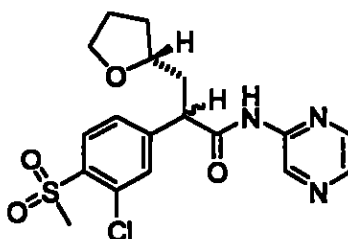
(10)

(tetrahidro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida
(0,068 g, 70%) como una espuma amarilla pálida: $[\alpha]^{23}_{589} = -32,91^\circ$ (c=0,24, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$ (M^+) 348,0966, encontrado 348,0968.

- 5 [0106] Una solución de 2-(4-metanosulfanil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (0,061 g, 0,18 mmol) en ácido fórmico (0,20 mL, 5,25 mmol) se enfrió a 0°C y luego se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,10 mL, 0,875 mmol).
- 10 La solución resultante se agitó a 0°C durante 5 min y se calentó entonces a 25°C, donde se agitó durante 1 h. La reacción se reenfrió a 0°C y luego se paró con una solución de bisulfito de sodio acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo
- 15 (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40S, Sílice, 2/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-N-
- 20 tiazol-2-il-propionamida (0,062 g, 70%) como una espuma blanca: $[\alpha]^{23}_{589} = -33,0^\circ$ (c=0,20, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{20}N_2O_4S_2$ (M^+) 380,0864, encontrado 380,0873.

Ejemplo 4

- 25 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionamida



[0107] Una solución de de tricloruro de aluminio (54,9 g, 412 mmol) en cloroformo (180 mL) bajo argón enfriado a 0°C se trató gota a gota con una solución de clorooxoacetato de metilo (24,3 mL, 264 mmol) en cloroformo (180 mL). La
5 mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se trató gota a gota con una solución de 2-clorotioanisol (39,4 g, 247 mmol) en cloroformo (180 mL). La mezcla de reacción se volvió de color rojo. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 4
10 h. La mezcla de reacción luego se vertió lentamente sobre el hielo (700 mL). La mezcla amarilla resultante se agitó durante 15 min y luego se filtró a través de celite para extraer las sales de aluminio. El filtrado se extrajo luego con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas
15 combinadas fueron lavadas con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 50 mL). Los orgánicos se secaron luego sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acetato de metilo (36,4 g, 60%)
20 como un aceite amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_9ClO_3S$ (M^+) 243,9961, encontrado 243,9958.

[0108] Una solución de (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo- acetato de metilo (61,7 g, 252 mmol) en tolueno (120

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

[0109] Un frasco de reacción equipado con agitador mecánico se cargó con hidrato de hidrazina (8,5 mL, 273 mmol). El hidrato de hidrazina se enfrió a -50°C y luego se trató con el ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acético (12,6 g, 54,6 mmol) en una porción. Se efectuó una reacción exotérmica que aumentó la temperatura. La mezcla lechosa blanca resultante se calentó luego a 80°C. Después de alcanzar 80°C, el elemento calentado se extrajo, y la mezcla de reacción se trató entonces con hidróxido de potasio (2,09 g, 31,7 mmol) en una porción. Se observó una

reacción exotérmica. La reacción se agitó luego a 25°C hasta que la temperatura de reacción se enfrió hasta 80°C. Tras este tiempo, se añadió otra porción de hidróxido de potasio (2,09 g, 31,7 mmol). Otra vez, se observó una reacción

5 exotérmica, y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar a 80°C. Una vez a 80°C, una tercera porción de hidróxido de potasio (2,09 g, 31,7 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. Otra reacción exotérmica se observó, y después de enfriarse a 80°C, se añadió la cuarta y final

10 porción de hidróxido de potasio (2,09 g, 31,7 mmol). En este punto, se añadió el elemento calentador, y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción homogénea resultante se enfrió a 25°C y luego se diluyó con agua (12 mL). La mezcla de reacción fue luego

15 transferida a un embudo de separación, aclarando con agua adicional (12 mL) y éter dietílico (40 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se transfirió a un frasco. La fase orgánica se extrajo con agua (2 x 15 mL) Las fases acuosas se combinaron y se trataron con heptano (20 mL), y

20 la mezcla de reacción resultante se agitó vigorosamente. Esta solución agitada se trató luego gota a gota con ácido clorhídrico concentrado (26 mL) durante 30 min mientras la temperatura se mantuvo bajo 50°C con un baño de hielo. Una suspensión turbia se formó, y esta suspensión se agitó a

25 25°C durante 3 h. El sólido que se formó se recogió por filtración y luego se lavó secuencialmente con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (2 x 6 mL), heptano (1 x 12 mL), y una solución de heptano/éter dietílico (15 mL, 4:1).

El sólido resultante se secó bajo alto vacío para proporcionar el ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil) acético (10,48 g, 89%) como un sólido grisáceo: pf 105,6-108,4°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_9H_9ClO_2S$ (M^+) 216,0012, encontrado 216,0022.

[0110] Una solución del ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil) acético (7,00 g, 32,30 mmol) en metanol (150 mL) se trató lentamente con ácido sulfúrico concentrado (2,8 mL, 52,65 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se concentró al vacío para extraer el metanol. El residuo se diluyó con acetato de etilo (500 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 200 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 200 mL), secado sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (7,41 g, 99,4%) como un aceite amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{11}ClO_2S$ (M^+) 230,0168, encontrado 230,0166.

[0111] Una solución de (R)-(tetrahydro-tiopiran-3-il)-metanol (preparada como en el Ejemplo 3, 0,418 g, 4,095 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se enfrió a -78°C y se trató entonces con 2,4,6-colidina (830 μ L, 6,3 mmol) seguido por anhídrido trifluorometanosulfónico (830 μ L, 4,91 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 40 min y se diluyó entonces con hexanos (20 mL). La mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 10 mL), y

los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el (R)-tetrahydro-furan-2-il trifluorometano-sulfonato de metilo como un aceite en bruto.

- 5 [0112] Una solución de diisopropilamina (0,55 mL, 3,94 mmol) en tetrahydrofurano seco (10 mL) se enfrió a -78°C bajo argón y se trató entonces con una solución 2,5M de *n*-butyllitio en hexanos (1,51 mL, 3,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego se trató
- 10 gota a gota con una solución del (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (0,72 g, 3,15 mmol) en tetrahydrofurano seco (3,5 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (1,2 mL). La mezcla de reacción se volvió de color dorada y se dejó agitar a -78°C
- 15 durante 1 h. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución de (R)-tetrahydro-furan-2-ilo trifluorometanosulfonato de metilo (0,959 g, 4,10 mmol) en tetrahydrofurano seco (2 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 52 h. La mezcla de
- 20 reacción se paró con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 mL) y luego se concentró al vacío para extraer tetrahydrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y
- 25 se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 9/1 hexanos/acetato de etilo eluido con 85/15 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-

(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionato de metilo (0,519 g, 52%) como un aceite amarillo pálido: $[\alpha]^{23}_{589} = -19,02^\circ$ (c=0,51, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{19}ClO_3S$ (M^+) 314,0743, encontrado 314,0743.

- 5 [0113] Una solución del éster del ácido 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propiónico (0,519 g, 1,65 mmol) en metanol (7 mL) se trató con una solución de hidróxido de litio acuosa (40,7 mL, 33,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante
- 10 1,5 h y luego se concentró al vacío para extraer el metanol. La fase acuosa restante se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico al 10% y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada
- 15 de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propiónico bruto (0,495 g, 95,8%) como un aceite amarillo pálido que cristalizó
- 20 mientras perduraba: pf 93-96°C; $[\alpha]^{23}_{589} = -23,70^\circ$ (c=0,46, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{17}ClO_3S$ (M^+) 300,0587, encontrado 300,0579.

- [0114] Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propiónico (60 mg, 0,2
- 25 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con N,N-dimetilformamida (3 gotas) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (110 μ L, 0,22

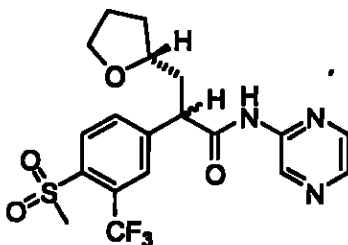
mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y luego se dejó calentar a 25°C. La reacción se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahidrofurano seco (5 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-aminopirazina (57 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y piridina (65 µL, 0,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 45 min. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (2 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 1/4 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-pirazin-2-il-3(R)-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida (50 mg, 66,1%) como una goma incolora: $[\alpha]_{589}^{23} = -43,33^{\circ}$ (c=0,45, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{20}ClN_3O_2S$ (M^+) 377,0965, encontrado 377,0979.

[0115] Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionamida (0,060 g, 0,16 mmol) en ácido fórmico (0,19 mL, 4,8 mmol) se enfrió a 0°C y luego tratado con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,10 mL, 0,8 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min y luego se paró con una solución de bisulfito de sodio acuoso al 10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y extraído con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se

filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en metanol (1 mL) y se trató gota a gota con una solución de permanganato de potasio (0,028 g, 0,176 mmol) en agua (0,5 mL). La solución marrón oscura se agitó a 25°C durante 30 min, y se diluyó entonces con metanol (10 mL). La mezcla de reacción se filtraron para extraer los sólidos, y el filtrado se concentró al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo a 1/4 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida (44 mg, 67,1%) como una goma incolora: $C_{18}H_{20}ClN_3O_4S$ (M^+) 409,0863, encontrado 409,0868.

Ejemplo 5

2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida



[0116] Una solución de ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acético (4,90 g, 22,06 mmol) en metanol (40 mL) se trató con ácido sulfúrico concentrado (7 gotas). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h. La reacción se concentró luego al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 mL). Las

110

fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar el (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetato de metilo (5,02 g, 96%) como un aceite incoloro.

- 5 [0117] Una solución de diisopropilamina (1,86 mL, 13,29 mmol) en tetrahydrofurano seco (45 mL) enfriado a -78°C bajo argón se trató con una solución de *n*-butillitio 2,5 M en hexanos (5,10 mL, 12,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego se trató
- 10 gota a gota con una solución de (4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-acetato de metilo (2,51 g, 10,63 mmol) en tetrahydrofurano seco (15 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (6,5 mL). La mezcla de reacción se volvió de color dorado y se dejó agitar a -78°C
- 15 durante 1 h. Tras este tiempo, la reacción se trató con una solución del éster de metilo del ácido (R)-tetrahydrofuran-2-il trifluorometanosulfónico (preparado como en el Ejemplo 3, 3,23 g, 13,81 mmol) en tetrahydrofurano seco (15 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C, donde se
- 20 agitó durante 16 h. La mezcla de reacción luego se paró con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 mL) y se concentró luego al vacío para extraer el tetrahydrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre
- 25 sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 85/15 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-

propionato de metilo (2,50 g, 39%) como un aceite incoloro:
[α]_D²³₅₈₉ = -18,62° (c=0,29, cloroformo); EI-HRMS m/e
calculado para C₁₅H₂₀O₃S (M+Na)⁺ 343,0928, encontrado
343,0927.

- 5 [0118] Una solución del 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-
fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionato de metilo
(1,97 g, 6,15 mmol) en *N,N*-dimetiloformamida seca (20 mL) a
25°C bajo argón se trató cuidadosamente con tiometóxido de
sodio (0,680 g, 9,27 mmol) y se calentó luego a 100°C
10 durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró luego al
vacío para extraer la *N,N*-dimetiloformamida. El residuo
remanente se suspendió en una solución acuosa saturada de
cloruro de amonio (100 mL) y se extrajo con acetato de
etilo (2 x 200 mL). Los extractos orgánicos combinados se
15 secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se
concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió
luego en metanol (40 mL) y se trató con una solución de
hidróxido de litio acuosa (20,60 mL, 16,7 mmol). La mezcla
de reacción se agitó a 25°C durante 16 h y luego se
20 concentró al vacío para extraer el metanol. La fase acuosa
remanente fue acidificada a pH=2 con una solución de ácido
clorhídrico al 10% y luego se extrajo con acetato de etilo
(2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas
con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100
25 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se
concentraron al vacío para proporcionar el ácido 2-(4-
metilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-
2(R)-il)-propiónico puro (1,71 g, 83%) como un aceite

...

22

amarillo pálido: $[\alpha]_{D}^{23} = -23,26^\circ$ ($c=0,49$, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{17}F_3O_3S$ $(M-H_2O)^+$ 316,0744, encontrado 316,0749.

[0119] Una solución de ácido 2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propiónico (67 mg, 0,20 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con *N,N*-dimetiloformamida (3 gotas) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,11 mL, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se dejó calentar a 25°C, y luego se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahydrofurano seco (5 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-aminopirazina (57 mg, 0,60 mmol) en tetrahydrofurano (2 mL) y piridina (0,065 mL, 0,80 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida (51 mg, 61%) como goma descoloreada: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{20}F_3N_3O_2S$ $(M)^+$ 411,1228, encontrado 411,1229.

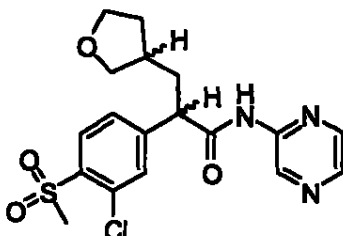
[0120] Una solución de 2-(4-metilsulfanil-3-trifluoro-

metil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahydro-furan-2(R)-il)-
propionamida (0,054 g, 0,13 mmol) en ácido fórmico (0,16
mL, 3,0 mmol) enfriado a 0°C se trató con una solución de
peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,08 mL, 0,65 mmol).
5 La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min y luego
se paró con una solución de bisulfito de sodio acuoso al
10%. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL) y se
extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Las fases
orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se
10 filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo
resultante se disolvió en metanol (1 mL) y se trató gota a
gota con una solución de permanganato de potasio (0,023 g,
0,143 mmol) en agua (0,5 mL). La solución marrón oscura se
agitó a 25°C durante 30 min y luego se diluyó con metanol
15 (10 mL). La mezcla de reacción se filtró para extraer los
sólidos, y el filtrado se concentró al vacío. Cromatografía
de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 7/3 hexanos/acetato de etilo
to 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-
metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-
20 (tetrahydro-furan-2(R)-il)-propionamida (33 mg, 57,3%) como
goma descoloreada: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{20}F_3N_3O_4S$
(M)⁺ 443,1127 found 443,1137.

Ejemplo 6

25 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-
(tetrahydro-furan-3-il)-propionamida

114



[0121] Una solución de tetrahidro-3-furanmetanol (3,0 g, 29,4 mmol) en cloruro de metileno (45 mL) at 25°C se trató con 4-(dimetilamino)piridina (3,99 g, 32,31 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (5,60 g, 29,37 mmol), y la mezcla de
5 reacción se pudo agitar a 25°C toda la noche. La reacción fue luego transferida en un embudo de separación y se lavó luego con una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N (30 mL) y una solución acuosa de bicarbonato sódico (20 mL). La fase orgánica se secó luego sobre sulfato sódico, se
10 filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 60/40 hexanos/acetato de etilo) proporcionó tolueno-4-sulfonato tetrahidro-furan-3-il de metilo (6,57 g, 97%) como un aceite incoloro: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₂H₁₆O₄S (M+Na)⁺ 279,0661, encontrado
15 279,0664.

[0122] Una solución del tolueno-4-sulfonato tetrahidro-furan-3-il de metilo (6,50 g, 25,36 mmol), yoduro de sodio (11,02 g, 73,54 mmol), y acetona (200mL) se calentó a 60°C durante 16 h. La suspensión resultante se enfrió luego a
20 10°C y se filtró. Las sales se aclararon con acetona fría (50 mL). El filtrado y los lavados se concentraron luego al vacío hasta formar una lechada densa. A ésta lechada se añadió cloruro de metileno (100 mL), y el precipitado se

eliminó por filtración y se lavó con cloruro de metileno (20 mL). El filtrado y los lavados se secaron luego sobre sulfato magnésico, se filtró a través de rejilla de gel de sílice, y luego se concentraron al vacío para proporcionar
5 el 3-yodometil-tetrahydro-furano como un aceite amarillo pálido.

[0123] Una solución de diisopropilamina (0,84 mL, 5,98 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de argón y luego se trató con una solución de n-
10 butillitio 2,5M en hexanos (2,29 mL, 5,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. Tras este tiempo, la reacción se trató lentamente con una solución del (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 4, 1,20 g, 5,20 mmol) en
15 tetrahydrofurano (5 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (0,75 mL). La solución amarilla brillante se dejó agitar a -78°C durante 1 h, tras dicho tiempo, una solución de 3-yodometil-tetrahydro-furano (2,21 g, 10,4 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-
20 pirimidinona (0,69 mL) y tetrahydrofurano (5 mL) se añadió a través de una cánula. La mezcla de reacción se dejó luego calentar a 25°C, donde se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (30 mL) y extraído con
25 acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se combinaron luego y lavados con con una solución de ácido sulfúrico acuoso al 10% (25 mL) y una solución acuosa de bicarbonato sódico (25 mL). Las fases orgánicas combinadas

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

[0124] Una solución del 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-3-il-propionato de metilo (663 mg, 2,11 mmol) en ácido fórmico (0,79 mL) y tetrahydrofurano (2,89 mL) se enfrió en un baño de hielo a 0°C y luego se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (1,19 mL, 10,53 mmol). La reacción luego se calentó lentamente a 25°C y se agitó a 25°C durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción se enfrió a 0°C y luego se paró con una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 40S, Sílice, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propionato de metilo (729 mg, 100%) como un sólido ceroso blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{19}ClO_5S$ ($M+Na$)⁺ 369,0534, encontrado 369,0536.

[0125] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propionato de metilo (729 mg, 2,10 mmol) en etanol (20 mL) se trató con una solución

de hidróxido de potasio (694 mg, 10,51 mmol) en agua (7 mL). La reacción se agitó durante 3 h a 25°C, se concentraron al vacío para extraer the etanol, y luego se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico
5 acuosa 1N. La mezcla resultante se extrajo luego con cloruro de metileno (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propiónico
10 ácido (654 mg, 94%) como una espuma blanca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₄H₁₇ClO₅S (M+Na)⁺ 355,0377, encontrado 355,0382.

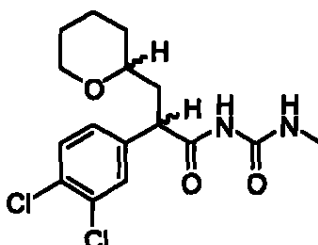
[0126] Una solución de trifenilofosfina (118 mg, 0,45 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) enfriado a 0°C se trató
15 con N-bromosuccinimide (91 mg, 0,51 mmol). Sobre la disolución completa, la solución púrpura enfriada se trató entonces con el ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-furan-3-il)-propiónico (100 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 20 min
20 y luego se calentó a 25°C, donde se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción púrpura se trató entonces con 2-aminopirazina (43 mg, 0,45 mmol) y piridina (0,07 mL, 0,90 mmol) y agitada durante 16 h a 25°C. La reacción se diluyó entonces con agua (10 mL) y extraído con cloruro de
25 metileno (3 x 15 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 1,5/98,5 cloruro de metileno/metanol) proporcionó 2-(3-cloro-4-

metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-furan-3-il)-propionamida (46 mg, 37%) como una espuma amarilla clara: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₈H₂₀ClN₃O₄S (M+H)⁺ 410,0936, encontrado 410,0940.

5

Ejemplo 7

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



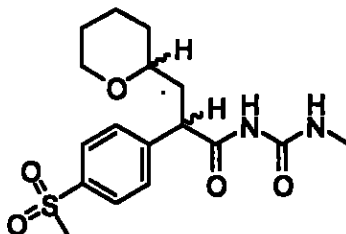
[0127] Una solución de diisopropilamina (2,63 mL, 18,2 mmol) en tetrahidrofurano (120 mL) enfriado a -78°C bajo una atmósfera de argón se trató con una solución de n-butillitio 2,0M en hexanos (9,1 mL, 18,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, tras dicho tiempo, una solución del (3,4-dicloro-fenil)-acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 1, 3,62 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (6 mL) se añadió lentamente a través de una cánula. La solución amarilla brillante se dejó agitar a -78°C durante 1 h, tras dicho tiempo, una solución de 2-bromometil-tetrahidro-piran (2,5 mL, 19,8 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (4 mL) se añadió a través de una cánula. La mezcla de reacción se dejó luego calentar a 25°C, donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de

amonio (30 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90/10 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-tetrahidro-piran-2-il)-propionato de metilo (4,68 g, 89%) como un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2O_3$ (M^+) 316,0633, encontrado 316,0625.

[0128] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-tetrahidro-piran-2-il)-propionato de metilo (374 mg, 1,19 mmol), metilurea (176 mg, 2,38 mmol), y una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4 % p., 2,5 mL, 1,78 mmol) se calentó a 100°C durante 8 h. En un cierto tiempo, la mezcla de reacción se volvió turbio en apariencia. Tras este tiempo, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y luego se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró luego al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 95/5 hexanos/acetato de etilo a 60/40 hexanos/acetato de etilo) proporcionó los dos pares diestereoméricos de 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionil]-3-metil urea (76 mg, 19%) como sólidos blancos: (1) primer par de diastereómeros: pf 172,8-174,2°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (M^+) 358,0851, encontrado 358,0848; (2) segundo par de diasterómeros: EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (M^+) 358,0851, encontrado 358,0848.

Ejemplo 8

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



[0129] Una solución del ácido 4-(metanosulfonil)fenil
5 acético (43,63 g, 0,204 mol) en metanol (509 mL) se trató
lentamente con ácido sulfúrico concentrado (2 mL). La
mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo
durante 19 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y
luego se concentró al vacío para extraer metanol. El
10 residuo se diluyó con acetato de etilo (800 mL). La fase
orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato
sódico (1 x 200 mL) y una solución acuosa saturada de
cloruro sódico (1 x 200 mL), secado sobre sulfato sódico,
filtrado, y concentrado al vacío. La cromatografía flash
15 (Gel de sílice Merck 60, 70-230 malla, 1/1 hexanos/acetato
de etilo) proporcionó el 4-(metanosulfonil)fenil acetato de
metilo (45,42 g, 98%) como un aceite amarillo que
solidificó en un sólido color crema hasta que se asentó en
un cierto tiempo a 25°C: pf 78-80°C; EI-HRMS m/e calculado
20 para C₁₀H₁₂O₄S (M⁺) 228,0456, encontrado 228,0451.

[0130] Una solución de diisopropilamina (0,67 mL, 4,82
mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) enfriado a -78°C bajo una
atmósfera de argón se trató con una solución 2,5M de *n*-
butillitio en hexanos (1,93 mL, 4,82 mmol). La mezcla de

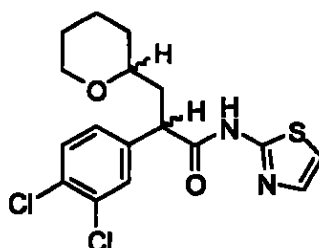
reacción se agitó a -78°C durante 15 min. Tras este tiempo, la reacción se trató con una solución de (4-metanosulfonil-fenil)-acetato de metilo (1,00 g, 4,38 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (2 mL). La solución amarilla brillante se dejó agitar a -78°C durante 1 h, tras dicho tiempo, una solución de 2-bromometil-tetrahidro-piran (0,67 mL, 5,26 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1 mL) se añadió a través de una cánula. La mezcla de reacción se dejó luego calentar a 25°C , donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionato de metilo (157 mg, 11%) como un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$ (M^+) 326,1188, encontrado 326,1189.

[0131] Una solución de 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionato de metilo (75 mg, 0,23 mmol), metilurea (34 mg, 0,46 mmol), y una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4 % peso, 0,49 mL, 0,35 mmol) y metanol (0,5 mL) se calentó a 100°C durante 8 h. En un cierto tiempo, la mezcla de reacción se volvió turbia en apariencia. Tras este tiempo, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (10 mL) y

luego se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 30/70 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 1-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-
5 piran-2-il)-propionil]-3-metil-urea (5 mg, 6%) como un aceite incoloro: FAB-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{24}N_2O_5S$ (M+H)⁺ 369,1484, encontrado 369,1495.

Ejemplo 9

10 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



[0132] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-tetrahidro-piran-2-il)-propionato de metilo (preparado como en el Ejemplo 7, 4,68 g, 14,75 mmol) en etanol (150 mL) se trató con una solución de hidróxido de potasio (1,66 g, 29,50 mmol) en agua (16 mL), y la reacción se agitó for at
15 25°C 1 h. La reacción se diluyó entonces con agua (50 mL), se concentraron al vacío para extraer the etanol, y luego se acidificó to pH=2 con una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N. The product se extrajo luego con cloruro de
20 metileno (3 x 20 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90/10 cloruro de

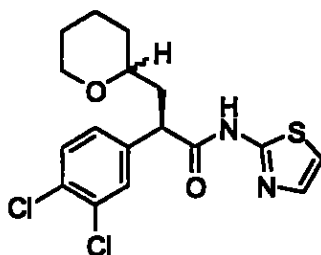
metileno/metanol más 1% ácido acético) proporcionó ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (3,91 g, 87%) como un aceite incoloro claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{14}H_{16}Cl_2O_3$ (M^+) 302,04765, encontrado 302,0473.

[0133] Una solución de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (81 mg, 0,27 mmol) en *N,N*-dimetiloformamida (5 mL) se trató con *O*-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametilouronio hexafluorofosfato (112 mg, 0,29 mmol), *N,N*-diisopropiletiloamina (0,14 mL, 0,80 mmol), y 2-aminotiazol (40 mg, 0,40 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 16 h. Tras este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua (1 x 10 mL), una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (1 x 10 mL), una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N (1 x 10 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 10 mL), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90/10 hexanos/acetato de etilo a 60/40 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-*N*-tiazol-2-il-propionamida (35 mg, 34%) como un aceite amarillo claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ (M^+) 384,0466, encontrado 384,0468.

Ejemplo 10

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

~~124~~



[0134] Una solución de ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (preparado como en el Ejemplo 9, 2,56 g, 8,44 mmol) en tetrahidrofurano (80 mL) enfriado a -78°C se trató con trietilamina (1,30 mL, 9,65 mmol) seguido por cloruro de trimetilacetilo (1,10 mL, 8,84 mmol). La lechada blanca resultante se agitó a -78°C durante 15 min y luego a 0°C durante 45 min. en un frasco separado, una solución de (S)-4-isopropil-2-oxazolidinona (1,04 g, 8,04 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) enfriado a -78°C se trató con una solución 2,5M de *n*-butillitio en hexanos (3,4 mL, 8,44 mmol). La solución se agitó a -78°C durante 10 min y luego se dejó calentar a 25°C , donde se agitó durante 10 minutos adicionales. Tras este tiempo, la primera mezcla de reacción se re-enfrió a -78°C . La segunda mezcla de reacción se añadió a la primera mezcla de reacción durante un periodo de 5 min a través de una cánula. La mezcla de reacción combinada se agitó luego a -78°C durante 15 min y luego se dejó calentar a 25°C , donde se agitó durante 1,5 horas adicionales. Tras este tiempo, la reacción se paró por la adición de una solución acuosa saturada de bisulfito sódico (25 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 15 mL) y una

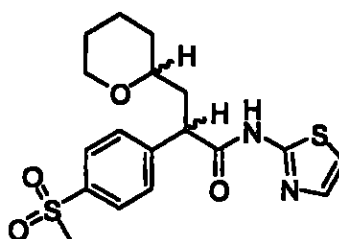
solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x15 mL), se
secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al
vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60,
malla 230-400, hexanos a 80/20 hexanos/acetato de etilo)
5 proporcionó dos productos: (1) 3-[2(S)-(3,4-dicloro-fenil)-
3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionil]-4(S)-isopropil-
oxazolidin-2-ona (506 mg, 15%) como un aceite incoloro
claro; y (2) 3-[2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-
piran-2-il)-propionil]-4(S)-isopropil-oxazolidin-2-ona (560
10 mg, 17%) como un aceite incoloro claro.
[0135] Una solución de 3-[2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-
(tetrahidro-piran-2-il)-propionil]-4(S)-isopropil-
oxazolidin-2-ona (560 mg, 1,40 mmol) en tetrahidrofurano
(30 mL) y agua (10 mL) enfriado a 0°C se trató con una
15 solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,7 mL) e
hidróxido de litio (117 mg, 2,80 mmol). La reacción se
agitó a 0°C durante 1 h. Tras este tiempo, la reacción se
paró con una solución acuosa de sulfito sódico (0,71 g, 5,6
mmol en 4 mL) seguido por la adición de una solución acuosa
20 de bicarbonato sódico 0,5N (13 mL). El tetrahidrofurano se
eliminó entonces al vacío. El residuo se diluyó con agua
(60 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 mL).
La fase acuosa se acidificó a pH=2 con una solución acuosa
5N de ácido clorhídrico y luego se extrajo con acetato de
25 etilo (4 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se
secaron luego sobre sulfato sódico, se filtraron, y se
concentraron al vacío para proporcionar ácido 2(R)-(3,4-
dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (203

mg, 48%) como un aceite incoloro claro.

[0136] Una solución de 2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico ácido (80 mg, 0,26 mmol), benzotriazol-1-ilooxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluoro-fosfato (177 mg, 0,40 mmol), y 2-aminotiazol (40 mg, 0,40 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) at 25°C se trató con trietiloamina (0,11 mL, 0,79 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (10 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas secuencialmente con agua (1 x 10 mL), una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (1 x 10 mL), una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (1 x 10 mL), y una solución saturada de cloruro sódico (1 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 95/5 hexanos/acetato de etilo a 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3,4-dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (57 mg, 57%) como una espuma blanca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ (M^+) 384,066, encontrado 384,1467.

Ejemplo 11

25 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



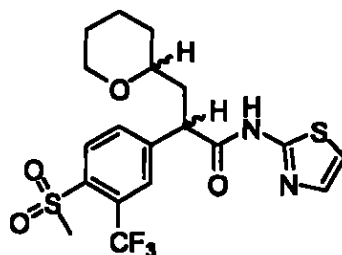
[0137] Una solución de 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionato de metilo (preparado como en el Ejemplo 8, 75 mg, 0,23 mmol) en etanol (5 mL) se trató con una solución de hidróxido de potasio (32 mg, 0,58 mmol) en agua (1 mL). La reacción se agitó durante 3 h a 25°C. La reacción se concentró luego al vacío para extraer el etanol y luego se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N. Esta solución se extrajo luego con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, hexanos to 60/40 hexanos/acetato de etilo más 1% ácido acético) proporcionó ácido 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (60 mg, 85%) como un sólido blanco: FAB-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{20}O_5S$ $(M+H)^+$ 313,1109, encontrado 313,1111.

[0138] Una solución de ácido 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (60 mg, 0,19 mmol), benzotriazol-1-ilooxi-tris(dimetilamino)fosfonio hexafluoro-fosfato (127 mg, 0,29 mmol), y 2-aminotiazol (28 mg, 0,29 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) a 25°C se trató con trietiloamina (0,08 mL, 0,58 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla

de reacción se diluyó entonces con agua (10 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas secuencialmente con agua (1 x 10 mL), una solución acuosa de hidróxido sódico 1N (1 x 10 mL), una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N (1 x 10 mL), y una solución saturada de cloruro sódico (1 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 20/80 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-píran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (54 mg, 71%) como un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_4S_2$ (M^+) 394,1021, encontrado 394,1021.

Ejemplo 12

2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-píran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida



[0139] Una solución de (tetrahydro-píran-2-il)-metanol (3,40 g, 29,26 mmol) en cloruro de metileno seco (140 mL) y 2,6-lutidina (5,23 mL, 45,02 mmol) se enfrió a -78°C bajo argón y luego se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico (5,78 mL, 35,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y luego se diluyó con hexanos (200 mL). La mezcla se lavó luego con una

solución acuosa de bicarbonato sódico al 50% (150 mL), se
secó sobre sulfato magnésico, y se concentró al vacío para
proporcionar trifluorometanosulfonato de tetrahydro-piran-
2-ilo metilo como un aceite en bruto que se utilizó sin más
5 purificación.

[0140] Una solución de diisopropilamina (7,04 mL, 49,97
mmol) en tetrahydrofurano seco (140 mL) enfriado a -78°C
bajo argón se trató con una solución 2,5M de *n*-butyllitio
en hexanos (19,8 mL, 49,5 mmol). La mezcla de reacción se
10 agitó a -78°C durante 30 min y luego se trató gota a gota
con una solución de ácido (4-fluoro-3-trifluorometil-
fenil)-acético (5,00 g, 22,51 mmol) en tetrahydrofurano
seco (25 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-
pirimidinona (8,5 mL). La mezcla de reacción se volvió de
15 color dorado y se dejó agitar a -78°C durante 1 h. Tras este
tiempo, la reacción se trató con una solución de
trifluorometanosulfonato de tetrahydro-piran-2-il metilo
(7,26 g, 29,26 mmol) en tetrahydrofurano seco (100 mL). La
mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C, donde se agitó
20 durante 30 min. La mezcla de reacción se paró entonces con
una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL)
y luego se concentró al vacío para extraer el
tetrahydrofurano. El residuo acuoso se acidificó a pH=2
utilizando una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. La
25 fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x
250 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron
sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al
vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60,

130

5 malla 230-400, 3/7 hexanos/acetato de etilo a 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó ácido 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (5,20 g, 72%) as a yellow gum: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{16}F_4O_3$ (M+Na)⁺ 343,0931, encontrado 343,0928.

[0141] Una solución de ácido 2-(4-fluoro-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (5,20 g, 16,24 mmol) en *N,N*-dimetiloformamida seca (90 mL) a 25°C bajo argón se trató cuidadosamente con hidruro sódico 10 95% (410 mg, 17,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y luego se trató con tiometóxido de sodio (2,40 g, 32,48 mmol). Esta mezcla se calentó a 100°C durante 4,5 h y luego se concentró al vacío para extraer *N,N*-dimetiloformamida. El residuo se diluyó con agua (100 15 mL) y luego se acidificó a pH=2 utilizando una solución de ácido clorhídrico acuosa 1N. La fase acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 600 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía 20 flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 98/2 cloroformo/metanol to 9/1 cloroformo/metanol) proporcionó 2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico ácido (5,70 g, 100%) as a yellow gum: EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{19}F_3O_3S$ (M+Na)⁺ 371,0899, 25 encontrado 371,0902.

[0142] Una solución de ácido 2-(4-metilsulfanil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (348 mg, 1,0 mmol) en ácido fórmico (1,20 mL, 30 mmol) y

tetrahidrofurano (1,0 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (1,34 mL, 10 mmol). La solución resultante se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 24 h. La reacción se reenfrío entonces a 0°C, se paró con una solución acuosa saturada de bisulfito sódico, y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (378 mg, 100%) como goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{13}F_3O_5S$ (M+Na)⁺ 403,0797 found 403,0803.

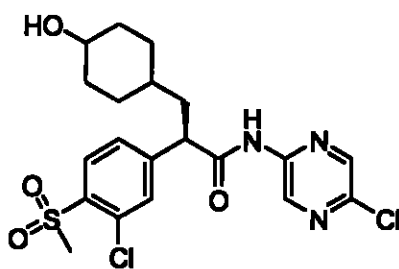
[0143] Una solución de ácido 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (50 mg, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se trató con *N,N*-dimetiloformamida (3 gotas) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,08 mL, 0,156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se dejó calentar a 25°C, y luego se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahidrofurano seco (1 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-aminotiazol (28 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y 2,6-lutidina (0,08 mL, 0,65 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50

mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 7/3 hexanos/acetato de etilo a 6/4 hexanos/acetato de etilo a 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida (37 mg, 61%) como una espuma blanca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{21}F_3N_2O_4S_2$ (M+H)⁺ 463,0968 found 463,0974.

10

Ejemplo 13

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



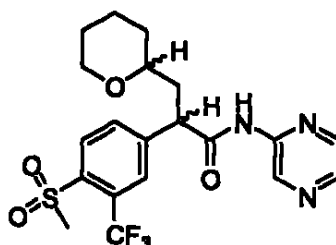
[0144] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparado como en el Ejemplo 61, 30,0 mg, 0,064 mmol) en metanol (0,5 mL) se trató con borhidruro sódico (6,03 mg, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 min. La reacción se diluyó entonces con acetato de etilo (5 mL) y se paró por la adición gota a gota de agua. La reacción se diluyó entonces con más agua (5 mL) y se concentró al vacío para extraer metanol. La lechada resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre

sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. Cromatografía de Biotage (FLASH 12S, Sílice, 3/7 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-

5 hidroxí-ciclohexil)-propionamida (29,0 mg, 96,3%) como una espuma amarilla clara: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ (M+H)⁺ 472,0859, encontrado 472,0866.

Ejemplo 14

2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-
3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida

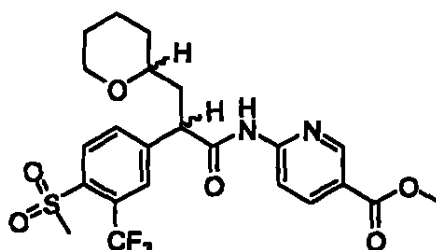


[0145] Una solución del ácido 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiónico (preparado como en el Ejemplo 12, 50 mg, 0,13 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se trató con N,N-dimetiloformamida (3 gotas) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,08 mL, 0,156 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se dejó calentar a 25°C, y luego se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahidrofurano seco (1 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-aminopirazina (15 mg, 0,156 mmol) en

tetrahidrofurano (1 mL) y 2,6-lutidina (0,02 mL, 0,157 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (50 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 7/3 hexanos/acetato de etilo a 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida (13 mg, 22%) como goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}F_3N_3O_4S$ (M+Na)⁺ 480,1175 encontrado 480,1177.

Ejemplo 15

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



[0146] Una mezcla del ácido 6-aminonicotínico (4,0 g, 28,9 mmol), metanol (75 mL), y ácido clorhídrico concentrado (4 mL) se calentó bajo reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se concentró al vacío para extraer el metanol. El sólido resultante se trató con agua (20 mL) y bicarbonato sódico suficiente para ajustar el pH a pH=8. La solución se

extrajo luego con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el 6-aminonicotato de metilo (3,12 g, 71%) como espuma blanca:
5 EI-HRMS m/e calculado para $C_7H_8N_2O_2$ (M^+) 152,0586, encontrado 152,0586.

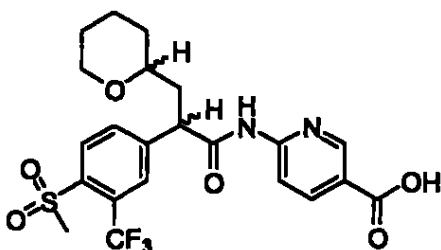
[0147] Una solución del ácido 2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-propiónico (preparado como en el Ejemplo 12, 300 mg, 0,79 mmol) en
10 cloruro de metileno (6 mL) se trató con *N,N*-dimetiloformamida (7 gotas) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató entonces con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,48 mL, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min,
15 se dejó calentar a 25°C, y luego se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahydrofurano seco (6 mL) y se trató gota a gota con una solución 6-aminonicotinato de metilo (252 mg, 1,67 mmol) en
20 tetrahydrofurano (5 mL) y 2,6-lutidina (0,48 mL, 3,95 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre
25 sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40S, Sílice, 7/3 hexanos/acetato de etilo a 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-

fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo (227 mg, 55%) como una espuma blanca: EI-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{25}F_3N_2O_6S$ $(M+H)^+$ 537,1277 encontrado 537,1284.

5

Ejemplo 16

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

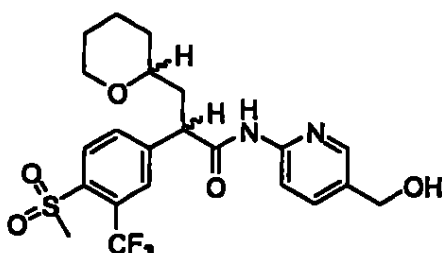


[0148] Una solución del 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo (preparado como en el Ejemplo 15, 21 mg, 0,04 mmol) en metanol (0,40 mL) se trató con una solución de hidróxido sódico acuoso 1N (0,20 mL, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua y se concentró al vacío para extraer metanol. El residuo acuoso resultante se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico bruto (15 mg, 75%) como goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{23}F_3O_6S$ $(M+H)^+$

501,1302, encontrado 501,1305.

Ejemplo 17

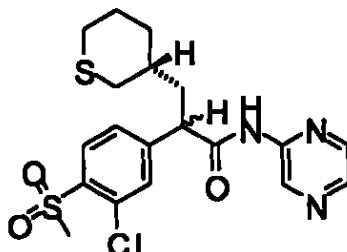
N-(5-Hidroximathyl-piridin-2-il)-2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida



[0149] Una solución del 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de metilo (preparado como en el Ejemplo 15, 129 mg, 0,25 mmol) en éter de etilo (6 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución de hidruro de litio aluminio 1,0M solución en dietiléter (0,30 mL, 0,30 mmol). La mezcla de reacción de color naranja se agitó a 0°C durante 1 h. La reacción se paró entonces por la adición gota a gota de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40S Sílice, 8/2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la N-(5-hidroximathyl-piridin-2-il)-2-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida (44 mg, 36%) como una espuma cremosa: EI-HRMS m/e calculado para C₂₂H₂₅F₃N₂O₅S (M+H)⁺ 487,1509, encontrado 487,1514.

Ejemplo 18

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



[0150] Una lechada del (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-
 5 acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 4, 1,00 g, 4,33 mmol) en ácido fórmico (6,54 mL, 92,30 mmol) se enfrió a 0°C y luego se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (1,47 mL, 13,85 mmol). La solución resultante se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante
 10 15 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo, y el producto se precipitó por la adición de (100 mL) de agua. El sólido se extrajo por filtración, se lavó con agua, y se secó por succión para proporcionar el (3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-acetato de metilo puro (1,11 g, 97,5%) como un sólido blanco: pf 54-57°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₀H₁₁ClO₄S (M⁺) 262,0066, encontrado 262,0060.

[0151] Una solución de 3,3'-tiodipropionato de dimetilo (30,00 g, 144,0 mmol) en etilenglicol dimetil éter (200
 20 mL), bajo nitrógeno, se trató con hidruro sódico (7,00 g, 145,8 mmol), y la reacción se calentó bajo reflujo durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a 25°C y se trató lentamente con una solución acuosa saturada

bicarbonato sódico. El disolvente se extrajo luego al vacío, y el residuo resultante se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron luego con una
5 solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 150 mL) seguido por una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 150 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. Cromatografía de Biotage, realizado en dos series, (FLASH 40M, Sílice, 9/1
10 hexanos/éter dietílico) proporcionó el 4-hidroxi-5,6-dihidro-2H-tiopiran-3-carboxilato de metilo (12,89 g, 51,4%) como un aceite incoloro.

[0152] Una suspensión de levadura de panadero (levadura Saf-Instant, 30 g) en agua (700 mL) se trató con sacarosa
15 (142 g). La mezcla se agitó a 25°C durante 6 h. Tras este tiempo, se añadió el 4-hidroxi-5,6-dihidro-2H-tiopiran-3-carboxilato de metilo (4,06 g, 23,31 mmol). La lechada resultante se agitó a 25°C durante 22 h y luego se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se extrajo con
20 acetato de etilo (5 x 300 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 150 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/1
25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 4(S)-hidroxi-tetrahidro-tiopiran-3(R)-carboxilato de metilo (4,08 g, 99,3%) como un aceite incoloro: $[\alpha]^{23}_{589} = +37,76^\circ$ (c=2,9, metanol)+

[0153] Una solución del carboxilato 4(S)-hidroxitetrahydro-tiopiran-3(R)-de metilo (1,00 g, 5,674 mmol) en tetrahydrofurano seco (50 mL), bajo argón, se trató con 1,1'-tiocarbonildiimidazol (2,085 g, 11,35 mmol) y piridina 5 (6,88 µL, 8,511 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 36 h y se diluyó entonces con acetato de etilo (100 mL). La solución resultante se lavó secuencialmente con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 mL). Los 10 extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40M, Sílice, 4/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 4(S)-(imidazol-1-carbotioiloxi)-tetrahydro-tiopiran-3(R)-carboxilato de 15 metilo (901 mg, 55,4%) como un aceite beige: EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{14}N_2O_3S_2$ (M^+) 286,0446, encontrado 286,0438.

[0154] Una solución de hidruro de tributiltino (1,702 mL, 6,292 mmol) en dioxano (82,59 mL) se trató con 2,2'- 20 azobisisobutironitrilo (110,7 mg, 0,661 mmol). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2 h. La reacción se trató entonces con una solución de 4(S)-(imidazol-1-carbotioiloxi)-tetrahydro-tiopiran-3(R)-carboxilato de 25 metilo (901 mg, 3,146 mmol) en dioxano (3 mL). La reacción se calentó bajo reflujo durante 30 min adicionales y luego se enfrió en un baño de hielo. El disolvente se extrajo al vacío. El residuo resultante se suspendió en acetonitrilo (100 mL) y se lavó con hexanos (3 x 30 mL). La solución

74

resultante se concentró al vacío, se disolvió en tetrahidrofurano seco (18,07 mL) bajo argón, se enfrió en un baño de hielo, y luego se trató con una solución de litio aluminio 1,0M en tetrahidrofurano (3,159 mL, 3,159 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 20 min y se paró entonces por la adición de acetato de etilo (30 mL). La mezcla de reacción se trató entonces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó luego con acetato de etilo (2 x 25 mL), y los extractos orgánicos combinados fueron lavados con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 7/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó (R)-(tetrahidro-tiopiran-3-il)-metanol (291 mg, 69,7%) como un aceite incoloro: $[\alpha]^{23}_{589} = -4,87^\circ$ ($c=0,78$, metanol); EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_{12}OS$ (M^+) 132,0609, encontrado 132,0614.

[0155] Una solución de (R)-(tetrahidro-tiopiran-3-il)-metanol (180 mg, 1,36 mmol) en cloruro de metileno (16,82 mL) se enfrió a -78°C se trató con 2,6-lutidina (192,8 μ L, 1,66 mmol) seguido por anhídrido trifluorometanosulfónico (268,0 μ L, 1,63 mmol). La reacción se agitó a -78°C durante 10 min y se diluyó entonces con hexanos (20 mL). La mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico (1 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetona (17 mL) y se trató con yoduro sódico (612,3 mg, 4,086 mmol). La

AR

mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 10 min y luego se concentró al vacío. El residuo se suspendió en cloruro de metileno (25 mL). Esta mezcla se lavó con agua (1 x 15 mL), secada sobre sulfato magnésico, filtrada, y concentrada al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12S, Sílice, 97/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 3(R)-yodometil-tetrahydro-tiopirano (139 mg, 42,2%) como un aceite amarillo pálido que no se caracterizó pero se usó inmediatamente para la reacción de alquilación.

10 [0156] Una solución de diispropilamida de litio 2,0M en heptano/tetrahydrofurano/etilbenceno (564,0 µL, 1,128 mmol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilenediamina (157,0 µL, 1,040 mmol) en tetrahydrofurano seco (3 mL) se enfrió a -78°C bajo nitrógeno se trató con (3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-

15 acetato de metilo (269,4 mg, 1,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y luego se calentó a 0°C. La reacción se trató entonces con una solución de 3(R)-yodometil-tetrahydro-tiopirano (71,00 mg, 0,293 mmol) en tetrahydrofurano seco (1 mL) y se dejó calentar a 25°C,

20 donde se agitó durante 19 h. La mezcla de reacción luego se paró con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y luego se concentró al vacío para extraer tetrahydrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL), y los extractos orgánicos combinados

25 se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 4/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3(R)-(tetrahydro-

tiopiran-3-il)-propionato de metilo (96 mg, 86,9%) como un aceite incoloro: $[\alpha]^{23}_{589} = +10,93^\circ$ ($c=0,76$, metanol); EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{21}ClO_4S_2$ (M^+) 376,0570, encontrado 376,0574.

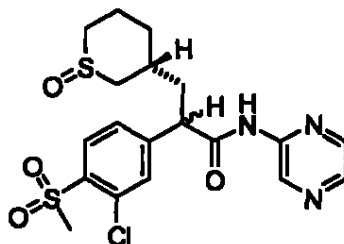
- 5 [0157] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3(R)-(tetrahidro-tiopiran-3-il)-propionato de metilo (247 mg, 0,655 mmol) en metanol (4,75 mL) se trató con una solución de hidróxido de litio acuoso (7,27 mL, 5,895 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1,5 h y
- 10 luego se concentró al vacío para extraer el metanol. La fase acuosa remanente se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico al 10% y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico
- 15 (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar el ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3(R)-(tetrahidro-tiopiran-3-il)-propiónico bruto (227,0 mg, 95,5%) como una espuma amarilla clara: $[\alpha]^{23}_{589} = +12,21^\circ$ ($c=0,79$, metanol).
- 20 [0158] Una solución del ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3(R)-(tetrahidro-tiopiran-3-il)-propiónico (52 mg, 0,143 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) se trató con *N,N*-dimetiloformamida (0,1 mL) y luego se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató con una
- 25 solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (143 µL, 0,286 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se dejó calentar a 25°C, y luego se concentró al vacío para extraer los disolventes y el exceso

de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se redisolvió en tetrahidrofurano seco (1 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-aminopirazina (27,2 mg, 0,286 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL) y piridina (57,8 µL, 0,715 mmol).

- 5 La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó entonces con agua (2 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3(R)-(tetrahidro-tiopiran-3-il)-propionamida (44 mg, 69,8%) como goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{22}ClN_3O_3S_2$ (M+H)⁺ 440,0864, encontrado 440,0867.

15 **Ejemplo 19**

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(1-oxo-hexahidro-1H-tiopiran-3(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida

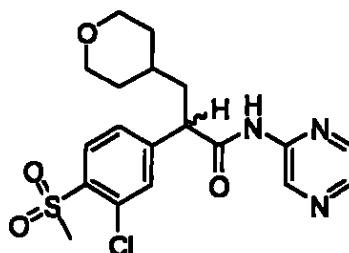


- [0159] Una lechada de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-tiopiran-3(R)-il)-propionamida (preparado como en el Ejemplo 18, 10,0 mg, 0,0227 mmol) en ácido fórmico (68,5 µL, 1,816 mmol) se enfrió a 0°C se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (7,7 µL, 0,068). La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 min. La reacción se

paró por la adición de una solución de sulfito sódico acuoso al 10% (1 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12S, Sílice, 93/7 cloroformo/metanol) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -tiopiran-3(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (10,0 mg, 96,5%) como una goma beige: EI-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₂ClN₃O₄S₂ (M+Na)⁺ 478,0632, encontrado 478,0632.

Ejemplo 20

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



[0160] Una solución de (tetrahidro-piran-4-il)-metanol (1,0 g, 8,61 mmol, preparada de acuerdo a WO 99/00385) en cloruro de metileno (30 mL) a 25°C se trató con 4-(dimetilamino)piridina (1,17 g, 9,47 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo de (1,64 g, 8,61 mmol) y luego se dejó agitar a 25°C toda la noche. La reacción se transfirió luego a un embudo de separación y se lavó con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N (10 mL), una solución acuosa de bicarbonato sódico (10 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía de

Biotage (FLASH 40S, Sílice, 75/25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el tolueno-4-sulfonato de tetrahydro-piran-4-ilo de metilo (1,77 g, 76%) como un aceite incoloro.

[0161] Una solución de tolueno-4-sulfonato de tetrahydro-piran-4-ilo metilo (1,77 g, 6,55 mmol) y yoduro sódico (2,85 g, 18,99 mmol) en acetona (26 mL) se calentó a 60°C durante 16 h. La suspensión resultante se enfrió luego a 10°C y se filtró. Las sales se aclararon con acetona fría (5 mL), y el filtrado y lavados se concentraron al vacío en una lechada densa. Esta lechada se trató con cloruro de metileno (10 mL). El precipitado resultante se extrajo por filtración y se lavó con cloruro de metileno (10 mL). El filtrado y los lavados se secaron luego sobre sulfato magnésico, se filtró a través de un lecho de gel de sílice, y luego se concentraron al vacío para proporcionar 4-yodometil-tetrahydro-pirano como un aceite amarillo pálido.

[0162] Una solución de diisopropilamina (0,33 mL, 2,38 mmol) en tetrahydrofurano (6 mL) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de argón se trató con una solución 2,5M de *n*-butilitio en hexanos (0,95 mL, 2,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, tras dicho tiempo, una solución de (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 4, 500 mg, 2,17 mmol) en tetrahydrofurano (1 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (0,5 mL) se añadió lentamente a través de una cánula. La solución amarilla verdosa se dejó agitar a -78°C durante 1 h, tras dicho tiempo, una solución de 4-yodometil-tetrahydro-pirano (588 mg, 2,60

~~147~~

mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0,5 mL) se añadió a través de una cánula. La mezcla de reacción se dejó luego calentar a 25°C, donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se paró entonces por la
5 adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (30 mL). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido sulfúrico acuoso al 10% (2 x 50 mL) y una solución acuosa de bicarbonato sódico (2
10 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 40S, Sílice, 75/25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de metilo (431 mg, 61%) como un aceite amarillo:
15 EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{21}ClO_3S$ (M^+) 328,0900, encontrado 328,0898.

[0163] Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionato de metilo (200 mg, 0,61 mmol) en ácido fórmico (0,23 mL) y
20 tetrahidrofurano (0,5 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuoso al 30% (0,35 mL, 3,04 mmol). La reacción se calentó a 25°C donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C, parada con una solución acuosa saturada de sulfito sódico,
25 y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía de Biotage (FLASH 12M, Sílice, 60/40 hexanos/acetato de etilo)

proporcionó el 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionato de metilo (190 mg, 87%) como un aceite incoloro: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₆H₂₁ClO₅S (M+Na)⁺ 383,0690, encontrado 383,0692.

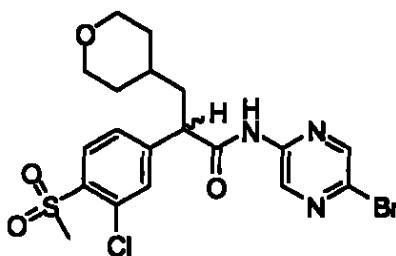
5 [0164] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propionato de metilo (190 mg, 0,53 mmol) en etanol (10 mL) se trató con una solución de hidróxido de potasio (174 mg, 2,64 mmol) en agua (4 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 2,5 h. La reacción se
10 concentró luego al vacío para extraer el etanol y luego se acidificó a pH=2 con una solución de ácido clorhídrico acuoso 1N. La solución resultante se extrajo luego con cloruro de metileno (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y
15 se concentraron al vacío para proporcionar el ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico (167 mg, 92%) como una espuma blanca: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₉ClO₅S (M+Na)⁺ 369,0534, encontrado 369,0536.

20 [0165] Una solución del ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-4-il)-propiónico (165 mg, 0,48 mmol) en cloruro de metileno (12 mL) y N,N-dimetilformamida (1 gota) se enfrió a 0°C se trató gota a gota con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en
25 cloruro de metileno (0,27 mL, 0,55 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras este tiempo, la reacción se concentró al vacío para rendir un aceite amarillo claro. Este aceite se disolvió en tetrahydrofurano (5 mL) y luego

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

Ejemplo 21

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

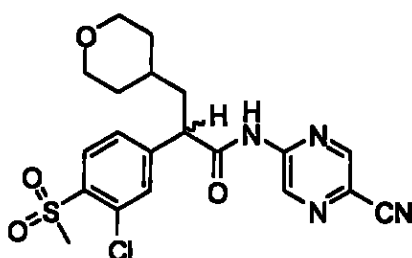


[0166] Una solución del ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propiónico (preparado como en el Ejemplo 20, 470 mg, 1,36 mmol) en 20 cloruro de metileno (25 mL) y N,N-dimetilformamida (1 gota) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,78 mL, 1,56 mmol) y luego se agitó a 0°C durante 30 min. Tras este

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

Ejemplo 22

2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida

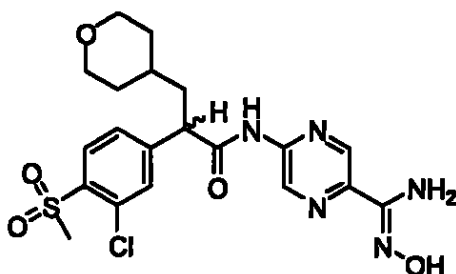


[0167] Una solución de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (preparado como en el Ejemplo 21, 325 mg, 0,65 mmol) en N,N-dimetiloformamida (5 mL) a 25°C se trató con

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

Ejemplo 23

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

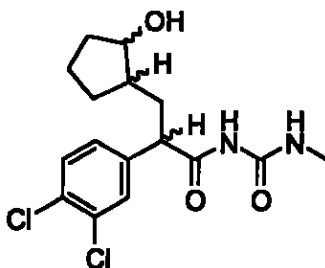


[0168] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida (preparado como en el Ejemplo 22, 151 mg, 0,34 mmol) en etanol (2 mL) y agua (1 mL) se trató con

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

Ejemplo 24

15 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-
propionil]-3-metil-urea



[0169] Una solución del 2-oxo-ciclopentanocarboxilato de
etilo (10 g, 64,0 mmol) en etanol (106,7 mL) se enfrió a 0°C
se trató con hidruro de sodio al 98% (686 mg, 17,78 mmol).
20 La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Tras este tiempo,
la mezcla de reacción se vertió en agua (53 mL) y se
extrajo en etiléter (3 x 100 mL). Los orgánicos se secaron
sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al

vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 2-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (8,5 g, 83,9%) como un líquido claro.

5 [0170] Una solución del 2-hidroxi-ciclopentanocarboxilato de etilo (3,5 g, 22,12 mmol) en cloruro de metileno (147,5 mL) se trató con 3,4-dihidro-2H-pirano (3,03 mL, 33,1 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (556 mg, 2,21 mmol). Esta solución se agitó a 25°C
10 durante 5 h. La reacción se lavó luego con una solución de cloruro sódico acuoso medio saturada (2 x 75 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90 / 10 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-
15 (tetrahidro-piran-2-ilooxi)-ciclopentanocarboxilato de etilo (4,7 g, 87,7%) como un líquido claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{22}O_4$ (M^+) 242,1518 encontrado 242,1521.

[0171] Una lechada de hidruro de litio aluminio (883 mg, 23,27 mmol) en tetrahidrofurano (19,4 mL) se enfrió a 0°C se
20 trató con 2-(tetrahidro-piran-2-ilooxi)-ciclopentanocarboxilato de etilo (4,7 g, 19,59 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 18 h. Tras este tiempo, la reacción se vertió en hielo/agua. Esta mezcla se filtró a través de un lecho de celite (cloruro de metileno como
25 eluyente). Los orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para dar [2-(tetrahidro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-metanol (3,25

g, 83,6%) como un líquido claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{20}O_3$ (M^+) 200,1412 encontrado 200,1412.

[0172] Una solución de trifénilfosfina (1,70 g, 6,49 mmol) y imidazol (884 mg, 12,98 mmol) en cloruro de metileno (8,32 mL) se enfrió a 0°C se trató con yodo (1,64 g, 6,49 mmol). Después que el yodo fuera disuelto completamente, una solución de [2-(tetrahydro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-metanol (1,0 g, 4,99 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y a 25°C durante 2 h. Tras este tiempo, la reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (1 x 30 mL). Los orgánicos se lavaron con una solución de tiosulfato de sodio saturada acuosa (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío a 25°C. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 80/20 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(2-yodometil-ciclopentilooxi)-tetrahidropirano (1,17 g, 75,8%) como un líquido claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{19}IO_2$ (M^+) 309,0352 encontrado 309,0348.

[0173] Una solución de diisopropilamida de litio preparada recientemente (10,4 mL de una solución stock 0,31M, 3,22 mmol) se enfrió a -78°C se trató con 3,4-diclorofeniloacetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 1, 642 mg 2,93 mmol) en tetrahydrofurano/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (7,33 mL, 3:1). La solución resultante se agitó a -78°C durante 45 min. Una solución de 2-(2-yodometil-ciclopentilooxi)-

~~58~~

tetrahidropirano (1,0 g, 3,22 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1 mL) se añadió luego. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. La reacción se calentó entonces a 25°C y se agitó a 25°C durante 16 h.

5 La mezcla de reacción se paró entonces por la adición gota a gota de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (10 mL). Esta mezcla se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se

10 concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 90/10 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (880 mg, 74,8%) como un aceite amarillo pálido: EI-HRMS m/e

15 calculado para $C_{20}H_{26}Cl_2O_4$ (M^+) 400,1208 encontrado 400,1203.

[0174] El 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (400 mg, 0,99 mmol) y metilurea (110,7 mg, 1,49 mmol) en una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4 % p., 2,85 mL, 1,99

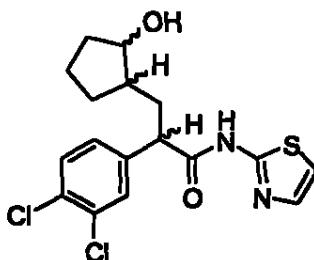
20 mmol) se calentó bajo reflujo a 110°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío y se filtró a través un lecho de celite (acetato de etilo como eluyente). La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 100% acetato de etilo) proporcionó 1-{2-(3,4-dicloro-

25 fenil)-3-[2-(tetrahidro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-propionil}-3-metil-urea (52 mg, 11,8%) como un sólido blanco: pf 68-70°C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_4$ ($M+H$)⁺ 443,1504, encontrado 443,1499.

[0175] Una solución de 1-{2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetrahidro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-propionil}-3-metil-urea (45 mg, 0,10 mmol) en etanol (1,01 mL) se trató con *p*-toluenosulfonato de piridinio (2,5 mg, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55°C durante 5 h. Tras este tiempo, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 100% acetato de etilo) proporcionó el 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (30,4 mg, 83,4%) como un sólido blanco: pf 62-64°C; FAB-HRMS m/e calculado para C₁₆H₂₀Cl₂N₂O₃ (M+H)⁺ 359,0929, encontrado 359,0929.

Ejemplo 25

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



[0176] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[2-(tetrahidro-piran-2-ilooxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (preparado como en el Ejemplo 24, 2,3 g, 5,73 mmol) en etanol (57,3 mL) a 25°C se trató con *p*-toluenosulfonato de piridinio (144 mg, 0,57 mmol). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante 18 h. Tras este tiempo, la reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400,

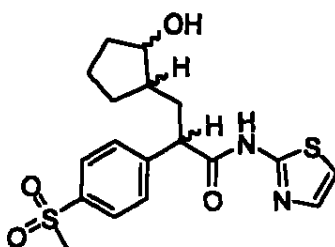
50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (1,84 g, 100%) como un aceite claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{18}Cl_2O_3$ $(M+Na)^+$ 339,0527, encontrado 339,0528.

[0177] Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (262,2 mg, 0,82 mmol) y 2-aminotiazol (165 mg, 1,65 mmol) en una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4 p.%, 2,60 mL, 1,81 mmol) se calentó a 100°C durante 18 h. Tras este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se filtró a través de un lecho celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró luego al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (174 mg, 54,6%) como un sólido blanco: pf 86-88°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{18}Cl_2N_2O_2S$ $(M+Na)^+$ 407,0358, encontrado 407,0361.

20

Ejemplo 26

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



[0178] Una solución de diisopropilamina (846 μ L, 6,04

158

mmol) en tetrahidrofurano seco (4,4 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,4 mL) se enfrió a -78°C y luego tratado con una solución de *n*-butillitio.2,5M en hexanos (2,4 mL, 6,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego se trató con una solución de (4-metanosulfonil-fenil)-acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 8, 1,06 g, 4,64 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,4 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,4 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a -78°C durante 45 min y luego la mezcla de reacción se trató con una solución de 2-(2-yodometil-ciclopentilooxi)-tetrahidropirano (preparado como en el Ejemplo 24, 1,87 g, 6,04 mmol) en una cantidad pequeña de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se agitó a -78°C y luego se dejó calentar a 25°C, donde se agitó durante 68 h. La mezcla de reacción se paró con agua (100 mL) y luego se concentró al vacío para extraer el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, 70-230 malla, 7/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[2-(tetrahidropirano-2-ilooxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (859,2 mg, 45%) como un aceite amarillo pálido: FAB-HRMS m/e calculado para C₂₁H₃₀O₆S (M+H)⁺ 411,1841, encontrado 411,1831.

[0179] El 2-aminotiazol (314,3 mg, 3,14 mmol) y 2-(4-

159

metanosulfonil-fenil)-3-[2-(tetrahidropirano-2-iloxi)-
ciclopentilo]-propionato de metilo (859,2 g, 2,09 mmol) se
trató con una solución de metóxido de magnesio en metanol
(7,4 p.%, 12 mL, 8,37 mmol).. La mezcla de reacción
5 resultante se calentó bajo reflujo durante 24 h. La mezcla
de reacción se dejó enfriar a 25°C y luego se filtró a
través de un lecho celite. El lecho de celite se lavó bien
con acetato de etilo hasta que los lavados indicaron la
ausencia de producto por cromatografía de capa fina. El
10 filtrado se lavó luego con una solución de ácido
clorhídrico al 10% (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó
luego sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se
concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel de
sílice Merck 60, 70-230 malla, 1/1 hexanos/acetato de
15 etilo) proporcionó el 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[2-
(tetrahidropirano-2-iloxi)-ciclopentilo]-N-tiazol-2-il-
propionamida (377,4 mg, 38%) como un aceite amarillo: EI-
HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{30}N_2O_5S_2$ (M^+) 478,1596, encontrado
478,1604.

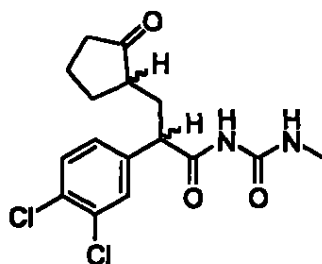
20 [0180] Una solución de la 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-
[2-(tetrahidropirano-2-ilooxi)-ciclopentilo]-N-tiazol-2-il-
propionamida (350,8 mg, 0,73 mmol) en etanol (7,3 mL) se
trató con *p*-toluenosulfonato de piridinio (18,4 mg, 0,073
mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C
25 durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y
luego se concentró al vacío. El residuo amarillo resultante
se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y lavado luego con
una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 100

~~100~~

mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, 70-230 malla, 1/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 3-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (77,0 mg, 27%) como un sólido blanco: pf 205-206°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_4S_2$ (M^+) 394,1021, encontrado 394,1018.

Ejemplo 27

10 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionil]-
3-metil-urea

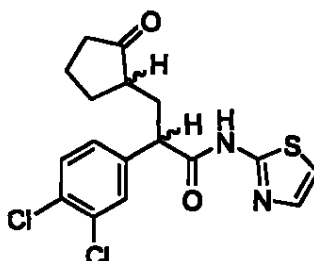


[0181] Una solución de 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (preparado como en el Ejemplo 24, 28,1 mg, 0,07 mmol) en cloruro de metileno (0,78 mL) se trató con clorocromato de piridinio (20 p.% en alumina básica, 101 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4 h. Tras este tiempo, la reacción se filtró a través un lecho de celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 100% acetato de etilo) proporcionó 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (21,9 mg, 78,4%) como una espuma blanca: pf 63-65°C; FAB-HRMS m/e

calculado para $C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_3$ $(M+H)^+$ 357,0773, encontrado 357,0780.

Ejemplo 28

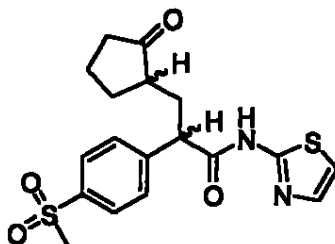
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



[0182] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparado como en el Ejemplo 25, 162,5 mg, 0,42 mmol) en cloruro de metileno (4,2 mL) se trató con clorocromato de piridinio (20 p.% en alumina básica, 545 mg, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2h. Tras este tiempo, la reacción se filtró a través un lecho de celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (64,8 mg, 40,1%) como un sólido bronceado claro: pf 79-81°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{16}Cl_2N_2O_2S$ $(M+H)^+$ 383,0383, encontrado 383,0384.

Ejemplo 29

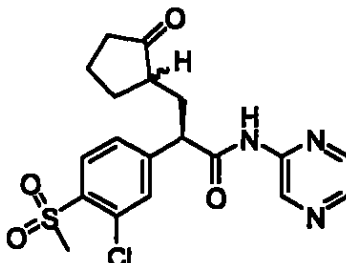
2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



[0183] Una solución de 3-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparado como en el Ejemplo 26, 72,4 mg, 0,184 mmol) en cloruro de metileno (1,8 mL) se trató con clorocromato de piridinio (20 p.º en alumina básica, 237,3 mg, 0,22 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 3 h, en este caso, la cromatografía de capa fina indicó una cantidad pequeña de 3-(2-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida. La mezcla de reacción se trató entonces con una cantidad adicional de clorocromato de piridinio (20 p.º en alumina básica, 237,3 mg, 0,220 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 25°C durante 4 h y luego se filtró a través de un lecho de celite. El lecho de celite se lavó bien con acetato de etilo hasta que los lavados indicaron la ausencia de producto por cromatografía de capa fina. El filtrado se concentró luego al vacío. La cromatografía flash (Gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 3/7 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (10,2 mg, 14%) como un sólido blanco: pf 228-230°C; EI-HRMS m/e calculado para C₁₈H₂₀N₂O₄S₂ (M⁺) 392,0865, encontrado 392,0871.

Ejemplo 30

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



[0184] Una mezcla de ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-
 5 fenil)-acético (preparado tal como en el Ejemplo 4, 10,48 g, 48,4 mmol) y carbonato potásico (20,1 g, 145,1 mmol) en acetona (65 mL) se enfrió a -10°C. La solución de color amarillo pálido entonces se trató gota a gota con cloruro de trimetilacetilo (6,25 mL, 50,8 mmol) mientras se
 10 mantenía la temperatura por debajo de -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -10°C durante 15 min y entonces se dejó enfriar a 0°C donde se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se re-enfrió a -10°C y entonces se trató con (1R,2R)-(-)-pseudoefedrina (11,99 g, 72,5
 15 mmol), resultando en una reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y entonces se dejó enfriar a 25°C, donde se agitó durante 1 h. Transcurrido este tiempo, el análisis por cromatografía en capa fina indicó la finalización de la reacción. La mezcla de
 20 reacción entonces se trató con agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 mL). Las fases acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con acetato de etilo (2

x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se secó en sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. El material bruto se recrystalizó a partir de acetato de etilo (45 mL) y hexanos (80 mL) para obtener 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etilo]-N-metil-acetamida (13,75 g, 78%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: pf 111,5-112,9°C; $[\alpha]_{D}^{23} = -97,2^{\circ}$ (c=0,104, cloroformo); FAB-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{22}ClNSO_2$ (M+H)⁺ 364,1138, obtenido 364,1142.

- 10 [0185] Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilizano (14,5 mL, 68,7 mmol) en tetrahidrofurano (45,8 mL) se enfrió a -45°C, se trató con una solución 2,5M de n-butil-litio en hexanos (25,8 mL, 63,2 mmol). La solución resultante se agitó a -45°C durante 30 min. En ese instante,
- 15 la reacción se trató con una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etilo]-N-metil-acetamida (10,0 g, 27,48 mmol) en tetrahidrofurano (45,86 mL). Una vez completada la adición, la reacción se atemperó a 0°C y se agitó a 0°C durante 30
- 20 min. En ese momento, la reacción se re-enfrió a -45°C y entonces se trató con 2-(2-yodometil-ciclopentiloxi)-tetrahidropirano (preparado tal como en el Ejemplo 24, 12,8 g, 41,22 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (8,4 mL). En ese instante, la reacción se
- 25 atemperó a 0°C, donde se agitó durante 3 h. En ese instante, la reacción se diluyó con una solución de cloruro sódico acuoso saturado (100 mL). Las fases se particionaron. La fase acuosa se extrajo en acetato de etilo (3 x 50 mL). Las

fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de ácido clorhídrico 10% y una solución acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash
5 (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionamida (10,6 g, 70,6%) en forma de espuma de color amarillo: EI-
10 HRMS m/e calculado para $C_{30}H_{40}ClNO_4S$ $(M+Na)^+$ 568,2259, obtenido 568,2262.

[0186] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentil]-propionamida
15 (1,04 g, 1,91 mmol) en etanol (19,1 mL) se trató con p-toluenosulfonato de piridina (48 mg, 0,19 mmol). La solución resultante se calentó a 55°C durante 2 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400,
20 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (0,82 g, 93,0%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{32}ClNO_3S$ $(M+Na)^+$ 484,1684, obtenido
25 484,1674.

[0187] Una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (3,63 g, 7,85

mmol), N-metilomorfolina N-óxido (2,76 g, 23,5 mmol), y tamices moleculares en polvo (7,85 g) en cloruro de metileno (15,7 mL) a 25°C se trató con per-rutenato de tetrapropilamonio (276 mg, 0,78 mmol). La mezcla resultante
5 se agitó a 25°C durante 20 min. En ese instante, la reacción se filtró a través de un filtro de sílice (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-
10 4-metilsulfanil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (2,75 g, 76,5%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{28}ClNO_3S(M^+)$ 457,1478, obtenido 457,1489.
[0188] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-
15 fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (2,75 g, 6,0 mmol) en dioxano (9,38 mL) se trató con una solución 18M acuosa de ácido clorhídrico (9,38 mL). La reacción entonces se calentó a 120°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se enfrió a
20 25°C, se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90/10 (3 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo) proporcionó el ácido 2(R)-
25 (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (1,54 g, 82%) en forma de aceite de color amarillo: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{17}ClO_3S(M^+)$ 312,0587, obtenido 312,0581.

[0189] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (683,2 mg, 2,18 mmol), ácido fórmico (2,47 mL, 65,5 mmol), y agua (0,41 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución
5 de peróxido de hidrógeno acuoso 30% (1,11 mL, 10,9 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. En ese momento, la reacción se trató con una solución de sulfito sódico acuoso saturado. La solución resultante se puso en agua (50 mL) y entonces se extrajo en cloruro de metileno (3 x 50 mL). La
10 fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfinil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propiónico (724 mg, 100%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{17}ClO_4S$ (M+Na)⁺ 351,0428, obtenido
15 351,0433.

[0190] Una solución de permanganato potásico (101 mg, 0,64 mmol) en agua (1,83 mL) se trató con una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfinil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (191,5 mg, 0,58 mmol) en metanol
20 (5,8 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 1 h. En ese instante, la reacción se diluyó con metanol y entonces se filtró a través de un filtro de celite. El filtrado se concentró al vacío y se obtuvo el azeótropo con acetonitrilo. La cromatografía flash (Merck gel de sílice
25 60, malla 230-400, 90/10 coruro de metileno/metanol con ácido acético glacial) proporcionó ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (87 mg, 43%) en forma de una espuma de color blanco apagado:

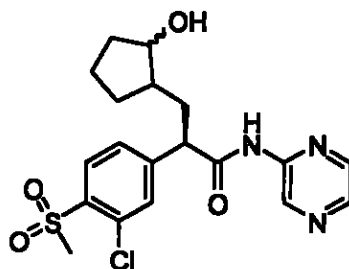
EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{17}ClO_5S$ $(M-H_2O)^+$ 326,0379, obtenido 326,0378.

[0191] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (125 mg, 0,36 mmol) en cloruro de metileno (3,62 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,20 mL, 0,39 mmol) y unas pocas gotas de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y a 25°C durante 20 min. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución de 2-aminopirazina (76 mg, 0,80 mmol) y piridina (0,06 mL, 0,80 mmol) en tetrahidrofurano (1,81 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 1 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-*N*-pirazin-2-il-propionamida (77,6 mg, 50,7%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{20}ClN_3O_4S$ (M^+) 421,0863, obtenido 421,0868.

20

Ejemplo 31

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

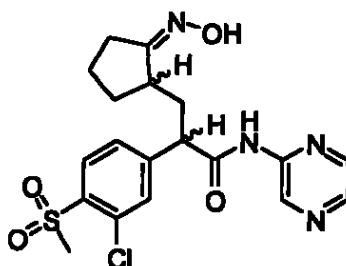


[0192] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-

fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
(preparada tal como en el Ejemplo 30, 13,5 mg, 0,03 mmol)
en etanol (0,32 mL) se enfrió a 0°C, se trató con borhidruro
sódico (1,2 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó
5 a 0°C durante 20 min. En ese instante, la reacción se diluyó
con agua (25 mL). Las fases se separaron. La fase acuosa se
extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases
orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se
filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash
10 (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo)
proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-
hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (10,1 mg,
75,5%) en forma de espuma de color blanco: EIHRMS m/e
calculado para $C_{19}H_{22}ClN_3O_4S$ (M+Na)⁺ 446,0912, obtenido
15 446,0916.

Ejemplo 32

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



[0193] Una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-
20 fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-
metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (preparada tal
como en el Ejemplo 30, 3,63 g, 7,85 mmol), N-metilmorfolina
N-óxido (7,37 g, 15,95 mmol), y tamices moleculares en

polvo (32 g) en cloruro de metileno (63,8 mL) a 0°C se trataron con per-rutenato de tetrapropilamonio (1,12 mg, 3,19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h y a 25°C durante 3 h. En ese instante, la reacción se filtró a través de un filtro de sílice (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionando 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (5,03 g, 68,8%) y 2(R)-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (1,29 g, 16,5%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{28}ClNO_5S$ (M+Na)⁺ 512,1269, obtenido 512,1273.

[0194] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-N-metil-N-(1(R)-metil-2-oxo-2(R)-fenil-etil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionamida (1,29 g, 2,63 mmol) en dioxano (4,43 mL) se trató con una solución 18M acuosa de ácido clorhídrico (4,43 mL). La reacción se calentó a 120°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con agua (50 mL), y se extrajo con una solución 90/10 de cloruro de metileno/metanol (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo) proporcionó el ácido 2-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico racémico (563,3 mg,

37

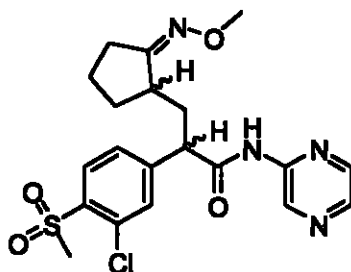
62,1%) en forma de una espuma ligeramente tostada. Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionico (563,3 mg, 1,6 mmol) en cloruro de metileno (16,4 mL) se enfrió a 0°C se trató con una
5 solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,90 mL, 1,80 mmol) y unas pocas gotas de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y a 25°C durante 20 min. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución de 2-
10 aminopirazina (342 mg, 3,60 mmol) y piridina (0,3 mL, 3,60 mmol) en tetrahidrofurano (8,2 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (100 mL) y se lavó con una solución acuosa 1N de
15 ácido clorhídrico (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-*N*-pirazin-2-il-
20 propionamida (198,8 mg, 28,9%) en forma de un aceite claro.
[0195] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-*N*-pirazin-2-il-propionamida (99,3 mg, 0,23 mmol) en piridina (0,69 mL) y metanol (0,69 mL) a 25°C se trató con hidroxilamina hidrocioruro (24,5 mg,
25 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (75 mL) y se lavó con una solución

acuosa de hidróxido sódico 1N (1 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (5,6 mg, 5,4%) en forma de cera de color blanco: (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁ClN₄O₄S (M-H)⁺ 435,0899, obtenido 435,0902.

10

Ejemplo 33

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



[0196] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 32, 99,5 mg, 0,23 mmol) en piridina (0,69 mL) y metanol (0,69 mL) a 25°C se trató con hidrocloreuro de metoxiamina (30 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (75 mL) y se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1N (1 x 50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato

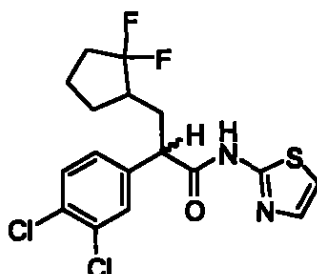
20

sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-

5 pirazin-2-il-propionamida (92,7 mg, 87,2%) en forma de cera de color blanco: pf 74-76°C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$ (M+Na)⁺ 473,1021, obtenido 473,1024.

Ejemplo 34

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



[0197] Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-hidroxiciclopentil)-propionato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 25, 408,5 mg, 1,28 mmol), N-metilmorfolina N-óxido (679 mg, 5,79 mmol), y tamices moleculares en polvo (1,29 g) en cloruro de metileno (2,6 mL) a 25°C se trató con per-

15 rutenato de tetrapropilamonio (45 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 h. En ese instante, la reacción se filtró a través de un filtro de celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío.

20 La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (278,2 mg, 68,5%) en forma de un aceite transparente: EI-

HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{16}Cl_2O_3$ (M^+) 314,0476, obtenido 314,0476.

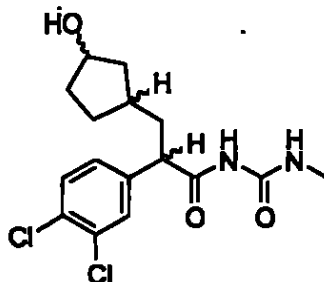
[0198] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (270 mg, 0,85 mmol) en 5 cloruro de metileno (0,43 mL) se trató con trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,17 mL, 1,28 mmol). La mezcla resultante se calentó a 60°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (50 mL). Esta solución se extrajo en cloruro de metileno (3 x 30 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-propionato de metilo 15 (278,2 mg, 68,5%) en forma de aceite ligeramente tostado: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{16}Cl_2F_2O_2$ (M^+) 336,0495, obtenido 336,0510.

[0199] Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-propionato de metilo (265 mg, 0,73 20 mmol) y 2-aminotiazol (18 mg, 0,18 mmol) en una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4 %p, 0,28 mL, 0,19 mmol) se calentó a 110°C durante 18 h. En ese instante, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y entonces se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, 25 malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (8,3 mg, 23%) en forma de aceite de color amarillo: EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{16}F_2Cl_2N_2OS$

(M+H)⁺ 405,0402, obtenido 405,0407.

Ejemplo 35

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



5 [0200] Una solución de 3-yodometil-ciclopentanona (12,84 g, 57,31 mmol, preparada de acuerdo con *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2412-2414) en metanol (143 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con borhidruro sódico en polvo (2,38 g, 63,04 mmol). La mezcla de reacción resultante se
10 agitó a 0°C durante 40 min y entonces se trató lentamente con agua (100 mL). La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo acuoso resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre
15 sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 70-230, 100% cloruro de metileno) proporcionó 3-yodometil-ciclopentanol (7,71 g, 59%) en forma de líquido de color verde: EI-HRMS m/e calculado para C₆H₁₁IO (M⁺)
20 225,9855, obtenido 225,9856.

[0201] Una solución de 3-yodometil-ciclopentanol (7,71 g, 34,10 mmol) en cloruro de metileno (171 mL) se trató con 3,4-dihidro-2H-pirano (4,7 mL, 51,16 mmol) y p-

176

toluenosulfonato de piridina (857,1 mg, 3,41 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 24 h. La mezcla de reacción entonces se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 x 200 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 70-230, 19/1 éter de petróleo/éter dietílico) proporcionó 2-(3-yodometil-ciclopentiloxi)-tetrahidropirano (7,91 g, 75%) en forma de aceite de color amarillo: EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{19}IO_2$ (M^+) 310,0430, obtenido 310,0433.

[0202] Una solución recién preparada de diisopropilamida de litio (23 mL de una solución estoc 0,31M, 7,13 mmol) se enfrió a -78°C y se trató con (3,4-dicloro-fenil)-acetato de metilo (preparado como en el Ejemplo 1, 1,42 g, 6,48 mmol) en tetrahidrofurano/1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (16,15 mL, 3:1). La solución resultante se agitó a -78°C durante 45 min. Se añadió entonces una solución de 2-(3-yodometil-ciclopentiloxi)-tetrahidropirano (2,21 g, 7,13 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. La reacción entonces se atemperó a 25°C y se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla de reacción entonces se trató por adición de gota a gota de una solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 mL). Esta mezcla se puso en agua (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de litio (1 x 100 mL), se secaron sobre

176

sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck gel de sílice 60, malla 230-400, 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-

5 ciclopentilo]-propionato de metilo (2,12 g, 81,6%) en forma de un aceite transparente: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{26}Cl_2O_4$ (M+Na)⁺ 423,1106 obtenido 423,1093.

[0203] 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (1,60 mg, 3,98
10 mmol) y metilurea (443 mg, 5,98 mmol) en una solución de metóxido magnésico en metanol (7,4 p%, 11,4 mL, 7,97 mmol) se calentó bajo reflujo a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío y se filtró a través de un filtro de celite (100% acetato de etilo como
15 eluyente). La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 1-{2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionil}-3-metil-urea (160,6 mg, 9,1%) en forma de un sólido de color blanco: pf 62-65°C; FAB-HRMS m/e
20 calculado para $C_{21}H_{28}Cl_2N_2O_4$ (M+Na)⁺ 465,1324, obtenido 465,1324.

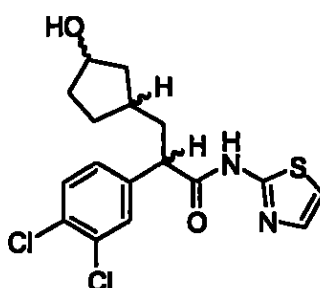
[0204] Una solución de 1-{2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionil}-3-metil-urea (150,7 mg, 0,33 mmol) en etanol (3,4 mL) se
25 trató con p-toluenosulfonato de piridina (8,54 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400,

178

80/20 cloruro de metileno/metanol) proporcionó 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (102,2 mg, 83,7%) en forma de un sólido de color blanco: pf 82-84°C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{20}Cl_2N_2O_3$ (M+H)⁺ 359,0929, obtenido 359,0936.

Ejemplo 36

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



[0205] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 35, 1,03 g, 2,57 mmol) en metanol (6,4 mL) se trató con resina de intercambio iónico Amberlyst® 15 (77 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h y entonces se calentó a 45°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C, y la resina entonces se filtró y entonces se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío para dar 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (807,7 mg, 99%) en forma de aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación.

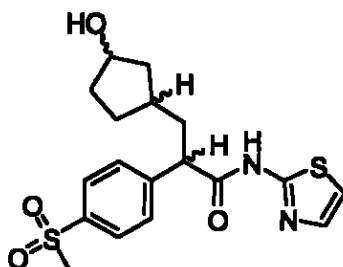
[0206] Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (25 mg, 0,08 mmol) y 2-

aminotiazol (9,4 mg, 0,09 mmol) en una solución de metóxido magnésico en metanol (7,4 %p, 0,22 mL, 0,15 mmol) se calentó a 110°C durante 18 h. En ese instante, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y entonces se filtró a través de un filtro de celite (cloruro de metileno como eluyente). El filtrado se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y entonces se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (16,4 mg, 54%) en forma de un aceite ligeramente tostado: EI-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₈Cl₂N₂O₂S (M+H)⁺ 385,0537, obtenido 385,0542.

15

Ejemplo 37

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



[0207] Una solución de diisopropilamina (810 µL, 5,78 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,5 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,5 mL) se enfriaron a -78°C y se trataron con una solución 2,5M de n-butil-litio en hexanos (2,3 mL, 5,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y entonces se trató con una

solución de (4-metanosulfonil-fenil)-acetato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 8, 1,10 g, 4,82 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,5 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,5 mL). La mezcla de
5 reacción resultante se dejó agitando a -78°C durante 1 h y entonces la mezcla de reacción se trató con una solución de 2-(3-yodometil-ciclopentiloxi)-tetrahidropirano (preparada tal como en el Ejemplo 35, 1,94 g, 6,26 mmol) en una pequeña cantidad de tetrahidrofurano seco. La mezcla de
10 reacción se dejó agitando a -78°C durante 10 min y entonces se dejó atemperar a 25°C, donde se continuó agitando durante 3 d. La mezcla de reacción se trató con agua (50 mL) y entonces se concentró al vacío para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se diluyó además con
15 agua (100 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 7/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el
20 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (1,07 g, 54%) en forma de aceite de color amarillo: FAB-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{30}O_6S$ (M+H)⁺ 411,1841, obtenido 411,1851.
[0208] 2-Aminotiazol (259 mg, 2,58 mmol) y 2-(4-
25 metanosulfonil-fenil)-3-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionato de metilo (1,06 g, 2,58 mmol) se trataron con una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4 %p, 14,76 mL, 10,32 mmol). La mezcla de

reacción entonces se concentró al vacío hasta aproximadamente la mitad del volumen de metanol. La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se filtró a través de un filtro de celite. El filtro de celite se lavó bien con acetato de etilo hasta que los lavados indicaron la ausencia de producto por cromatografía en capa fina. El filtrado entonces se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 1/2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopentilo]-N-tiazol-2-il-propionamida (494 mg, 40%) en forma de espuma de color amarillo: pf 68-70°C (de espuma a gel); FAB-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{30}N_2O_5S_2$ (M+H)⁺ 479,1674, obtenido 479,1666.

[0209] Una solución de 2-(4-metanosulfonil-fenil)-3-[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)-ciclopentilo]-N-tiazol-2-il-propionamida (450 mg, 0,94 mmol) en etanol (9,4 mL) se trató con *p*-toluenosulfonato de piridina (24 mg, 0,094 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo amarillento resultante se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y entonces se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La

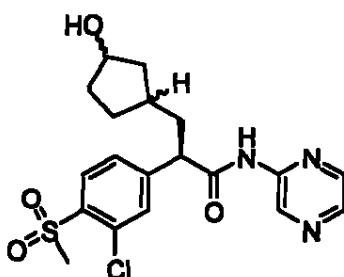
XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

IR2

cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 1/3 a 1/7 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 3-(3-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (318 mg, 86%) en forma de espuma de color blanco: pf 69-72°C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{18}H_{22}N_2O_4S_2$ (M+H)⁺ 395,1099, obtenido 395,1091.

Ejemplo 38

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



10 [0210] Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,75 mL, 17,24 mmol) en tetrahydrofurano recién destilado (50 mL) se trató lentamente con una solución 2,3M de *n*-butil-litio en hexanos (7,0 mL, 16,1 mmol) a -45°C. La solución de reacción resultante se agitó a -40°C durante 45

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-etilo]-N-metil-acetamida (preparada tal como en el Ejemplo 30, 2,5 g, 6,87 mmol) en tetrahydrofurano (10 mL) mediante una cánula. Se obtuvo una solución de color

20 amarillo, y la reacción se dejó atemperar a 0°C, donde ésta se agitó durante 30 min. Esta solución de reacción se enfrió a -50°C y se trató con 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinona (5 mL) seguido de la adición

gota a gota de una solución de 2-(3-yodometil-
ciclopentiloxi)-tetrahidropirano (preparado tal como en el
Ejemplo 35, 3,2 g, 10,3 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL).
Tras la adición, la solución de la reacción se dejó
5 atemperar a 0°C, donde se agitó durante 2 h, y entonces se
dejó atemperar a 25°C, y se agitó durante 2 h adicionales.
La solución de la reacción se diluyó con cloruro de
metileno (100 mL) y se lavó con una solución acuosa
saturada de cloruro sódico (100 mL). La fase orgánica se
10 separó, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se
concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de
sílice 60, malla 70-230, 40-60% acetato de etilo/hexanos)
proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-(2(R)-
hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-3-[3-
15 (tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionamida (3,4
g, 90,7%) en forma de un sólido de color blanco.
[0211] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-
fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-
3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-ciclopentilo]-propionamida
20 (0,96 g, 1,758 mmol) en dioxano (20 mL) se trató con una
solución acuosa de ácido sulfúrico 9N (1,5 mL). La solución
de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 15
h. En otro recipiente, una solución de 2(R)-(3-cloro-4-
metilsulfanil-fenil)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-
25 etil)-N-metil-3-[3-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-
ciclopentilo]-propionamida (1g, 1,83 mmol) en dioxano (20
mL) y una solución acuosa de ácido sulfúrico 9N (1,5 mL) se
calentó bajo reflujo durante 7 h. Las dos reacciones se

combinaron, se diluyeron con cloruro de metileno (100 mL), y se lavó con una solución acuosa saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 8-10% metanol/cloruro de metileno) proporcionó ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionico (496 mg 43,9%) en forma de una espuma de color blanco apagado.

10 [0212] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionico (350 mg, 1,11 mmol) en ácido fórmico (35 mL) se trató con una solución de peróxido de hidrógeno al 30% (1 mL, 7,89 mmol) a 25°C. La mezcla entonces se dejó agitando a 25°C
15 durante toda la noche. El solvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se convirtió en un azeótropo con tolueno para eliminar el agua y entonces co-evaporar con *N,N*-dimetilformamida para eliminar el ácido fórmico para proporcionar el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-formiloxi-ciclopentil)-propionico bruto (430
20 mg, 103%) en forma de un sólido de color blanco apagado.

[0213] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-formiloxi-ciclopentil)-propionico (380 mg, 1,01 mmol) en tolueno (10 mL) a 0°C se
25 trató con *N,N*-dimetilformamida (0,008 mL) seguido de una solución de cloruro de oxalilo 2,0M en cloruro de metileno (0,75 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando a 0°C durante 30 min y a 25°C durante 1,5 h. Apareció un fino

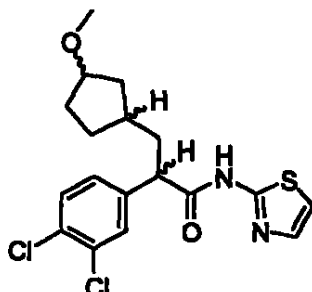
aceite en el culo del recipiente de la reacción que nunca se solubilizó. Se añadió cloruro de metileno adicional (10 mL) a 25°C seguido de *N,N*-dimetilformamida (0,002 mL) y cloruro de oxalilo (0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 45 min adicionales y entonces se concentró al vacío.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

[0214] A una solución de formiato de 3-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-2-(pirazin-2-ilocarbamoil)-etil]-ciclopentilo (375 mg, 0,83 mmol) en metanol (50 mL) a 0°C se hizo burbujear amoníaco gas durante 15 min. La solución de reacción resultante se agitó a 0°C durante 15 min. El solvente se eliminó al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 1-5% metanol/cloruro de metileno) proporcionando 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-

fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (260 mg, 62,5%) en forma de un sólido de color blanco apagado.

Ejemplo 39

5 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



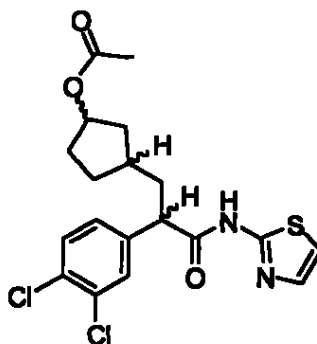
[0215] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 36, 194,1 mg, 0,61 mmol), carbonato de plata (320,6 mg, 1,16 mmol), tetrafluoroborato de plata
10 (131,0 mg, 0,67 mmol), e yodometano (72 µL, 1,16 mmol) en acetonitrilo (6,1 mL) se agitó a 25°C durante 48 h. La mezcla de reacción resultante entonces se calentó bajo reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción entonces se
15 filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-
20 propionato de metilo (68,8 mg, 34%) en forma de aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación.

[0216] 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-propionato de metilo (118,3 mg, 0,36 mmol) y 2-aminotiazol

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

Ejemplo 40

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



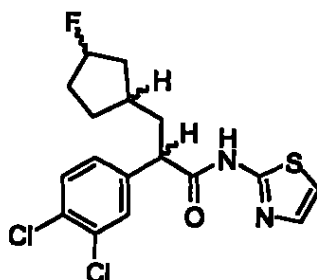
[0217] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 36, 147,8 mg, 0,38 mmol) y anhídrido acético (72 µL, 0,77 mmol) en piridina (2 mL) y cloruro de metileno (1 mL) se agitó a 25°C durante 20 h. La mezcla de reacción resultante se concentró al vacío. Desde que la reacción no llegó a su fin, el residuo se redisolvió en

piridina (1,8 mL) y anhídrido acético (1,4 mL, 14,84 mmol) y entonces se agitó a 25°C durante 7 h adicionales. La mezcla de reacción se concentró al vacío y entonces se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (3 x 50 mL), agua (50 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 35% acetato de etilo/hexanos) proporcionó acetato de 3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilocarbamoilo)-etilo]-ciclopentilo (80,8 mg, 49%) en forma de un sólido de color blanco: pf 49-52°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀Cl₂N₂O₃S (M+H)⁺ 427,0645 obtenido 427,0648.

15

Ejemplo 41

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



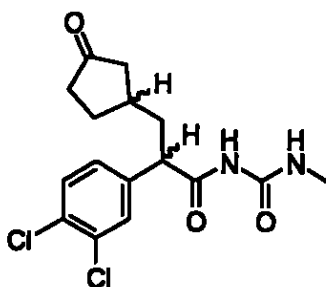
[0218] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 36, 180 mg, 0,56 mmol) en cloruro de metileno (0,28 mL) se trató con trifluoruro de dietilaminosulfuro (0,11 mL, 0,85 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 18 h. En ese instante, la

reacción se diluyó con agua (50 mL). Esta solución se extrajo con cloruro de metileno (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-propionato de metilo (71,2 mg, 39,3%) un aceite de color amarillo claro.

[0219] Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-propionato de metilo (70 mg, 0,24 mmol) y 2-aminotiazol (26,3 mg, 0,26 mmol) en una solución de metóxido magnésico en metanol (7,4 %p, 0,63 mL, 0,43 mmol) se calentó a 110°C durante 18 h. En ese instante, la mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (2,3 mg, 2,7%) en forma de aceite de color amarillo claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{17}Cl_2N_2OS$ (M+H)⁺ 387,0496, obtenido 387,0499.

Ejemplo 42

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

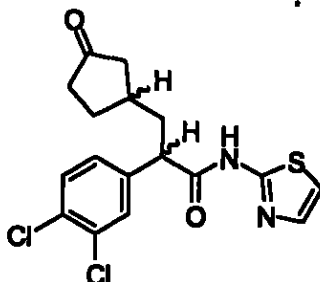


[0220] Una solución de 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (preparada tal como en el Ejemplo 35, 60,5 mg, 0,17 mmol) en cloruro de metileno (1,68 mL) se trató con clorocromato de piridinio (20 %p en alúmina básica, 218 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4 h. En ese instante, la reacción se filtró a través de un filtro de celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 90/10 cloruro de metileno/metanol) proporcionó 1-[2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-3-metil-urea (45,8 mg, 76,1%) en forma de un sólido de color blanco: pf 70-74°C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{18}Cl_2N_2O_3$ (M+H)⁺ 357,0773, obtenido 357,0768.

15

Ejemplo 43

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



[0221] Una solución de 3-yodometil-ciclopentanona (preparada tal como en el Ejemplo 35, 23,47 g, 0,10 mol), 1,3-propanodiol (39,86 g, 0,52 mol), ortoformiato de trimetilo (13,61 g, 0,1257 mol), y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato en benceno (524 mL) se calentó bajo reflujo durante 6 h. La reacción se enfrió a 25°C, se diluyó con

agua (1 L), y se extrajo con éter dietílico (2 x 400 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 15% éter dietílico/éter de petróleo) proporcionó 2-yodometil-6,10-dioxa-espiro[4,5]decano (18,77 g, 63%) en forma de aceite de color amarillo.

[0222] Una solución de diisopropilamina (2,5 mL, 17,80 mmol) en tetrahidrofurano seco (26 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (8 mL) se enfrió a -78°C bajo nitrógeno y entonces se trató con una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexanos (7,1 mL, 17,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 min y entonces se trató gota a gota con una solución de (3,4-dicloro-fenil)-acetato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 1, 3,00 g, 13,69 mmol) en tetrahidrofurano seco (26 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (8 mL). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo oscuro y se dejó agitando a -78°C durante 10 min y entonces a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se enfrió a -78°C, en ese instante, se añadió gota a gota una solución de 2-yodometil-6,10-dioxa-espiro[4,5]decano (5,79 g, 20,54 mmol) en tetrahidrofurano seco (13 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (8 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, y entonces se dejó atemperar a 25°C, y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada acuosa de cloruro amónico (100 mL) y entonces se concentró

al vacío para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 200 mL), agua (200 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (200 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 15% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxaspiro[4,5]dec-2-il)-propionato de metilo (3,92 g, 77%) en forma de aceite de color amarillo.

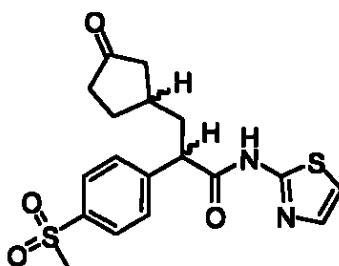
[0223] 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxaspiro[4,5]dec-2-il)-propionato de metilo (1,00 g, 2,68 mmol) se trató con una solución de metóxido de magnesio en metanol (7,4 %p, 19 mL, 13,39 mmol), La mezcla de reacción entonces se trató con 2-aminotiazol (348,7 mg, 3,48 mmol). La mezcla de reacción resultante entonces se calentó bajo reflujo durante 28 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se filtró por él celite. El celite se lavó haciendo pasar al través acetato de etilo, y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 25-50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxaspiro[4,5]dec-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida bruta (768,5 mg) en forma de aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación.

[0224] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(6,10-dioxaspiro[4,5]dec-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida bruta

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

Ejemplo 44

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

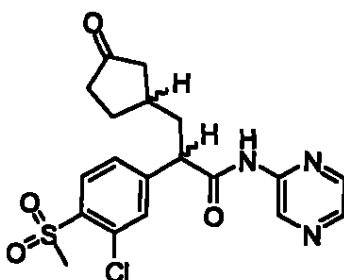


[0225] Una solución de 3-(3-hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 37, 155 mg, 0,393 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se trató con clorocromato de piridina (20 %p en alúmina básica, 508 mg, 0,471 mmol). La mezcla de

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

Ejemplo 45

20 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



[0226] Una solución de diisopropilamina (1,9 mL, 13,64 mmol) en tetrahidrofurano seco (19,5 mL) y 1,3-dimetil-

3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (6,5 mL) se enfrió a -78°C bajo nitrógeno se trató con una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexanos (5,5 mL, 13,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 min y entonces se trató
5 gota a gota con una solución de (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 4, 2,42 g, 10,49 mmol) en tetrahidrofurano seco (19,5 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (6,5 mL). La mezcla de reacción se volvió de color amarillo
10 brillante. La mezcla de reacción se dejó agitando a -78°C durante 15 min, entonces a 0°C durante 30 min adicionales, y entonces se re-enfrió a -78°C. En ese instante, se añadió gota a gota una solución de 2-yodometil-6,10-dioxa-espiro[4,5]decano (preparado tal como en el Ejemplo 43,
15 3,85 g, 13,64 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C, donde se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para
20 eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se diluyó con acetato de etilo (200 mL), y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 200 mL), agua (200 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato
25 magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-

propionato de metilo (2,27 g, 56%) en forma de aceite de color amarillo: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{25}ClO_4S$ (M)⁺ 384,1162 obtenido 384,1181.

[0227] Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-
5 fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propionato de metilo (1,18 g, 3,07 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) enfriada a 0°C se trató lentamente con una mezcla de ácido 3-cloroperoxibenzoico (~70%, 1,51 g basado en 70%, 6,13 mmol) y bicarbonato sódico (1,03 g, 12,26 mmol) en cloruro
10 de metileno (8 mL). La fina mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (8 mL) y se dejó atemperar a 25°C, donde se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (200 mL) y agua (200 mL). La fase orgánica se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con
15 una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (100 mL), agua (100 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), se secó en sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío.
20 La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propionato de metilo (1,22 g, 95%) en forma de un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{25}ClO_6S$ (M)⁺
25 416,1060 obtenido 416,1054.

[0228] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(6,10-dioxa-espiro[4,5]dec-2-il)-propionato de metilo (1,21 g, 2,90 mmol) en tetrahidrofurano (14,5 mL) se

trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 5% (6,4 mL) y se agitó a 25°C durante 29 h. La reacción entonces se concentró al vacío para eliminar el tetrahydrofurano. El residuo acuoso resultante se diluyó con agua (200 mL) y se
5 extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-
10 fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (1,03 g, 99%) en forma de aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{19}ClO_5S$ (M)⁺ 358,0642 obtenido 358,0630.

[0229] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-
fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de metilo (1,02 g,
15 2,84 mmol) en metanol (7,1 mL) se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico 1N (6,0 mL, 6,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo acuoso resultante se diluyó con agua (100 mL) y se
20 acidificó hasta pH=3 con una solución de ácido clorhídrico 1N y entonces se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El
25 sólido aceitoso de color amarillo resultante se trituró con acetato de etilo/éter de petróleo para obtener el ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionico (800,0 mg, 82%) en forma de sólido de color

blanco: pf 164-167°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₅H₁₇ClO₅S (M+H)⁺ 345,0558 obtenido 345,0561.

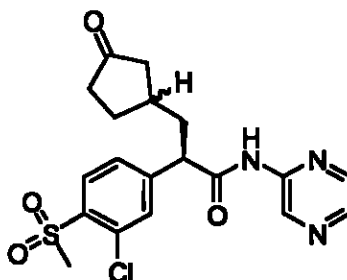
[0230] Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionico

- 5 (594,8 mg, 1,725 mmol) en cloruro de metileno (8,6 mL) y *N,N*-dimetilformamida (2 gotas) enfriada a 0°C se trató con cloruro de oxalilo (226 µL, 2,587 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y entonces se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al
- 10 vacío para obtener un aceite de color rojo. Este aceite de color rojo se redisolvió en tetrahidrofurano (4,03 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató lentamente con una solución de 2-aminopirazina (246,1 mg, 2,587 mmol) y piridina (209 µL, 2,587 mmol) en tetrahidrofurano (4,3 mL).
- 15 La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 15 min y entonces se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de ácido cítrico 1N (20 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una
- 20 solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x 100 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 80% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-
- 25 (3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-*N*-pirazin-2-il-propionamida (207,3 mg, 28%) en forma de espuma de color amarillo pálido: pf 93-96°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀ClN₃O₄S (M+H)⁺ 422,0936

obtenido 422,0938.

Ejemplo 46

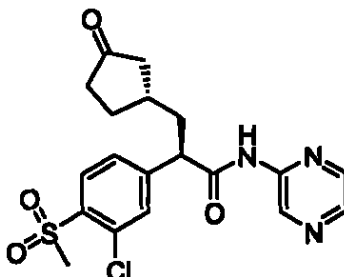
**2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-
ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida**



- 5 [0231] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 38, 60 mg, 0,142 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con peryodinano de Dess-Martin (132,5 mg, 0,312 mmol). La
- 10 mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (10 mL) y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 1M (10 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó a 5. La fase acuosa entonces se extrajo con cloruro de metileno (20 mL). Las
- 15 fases orgánicas combinadas entonces se secaron sobre sulfato magnésico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 50-100% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-
- 20 ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (45 mg, 75%) en forma de sólido de color blanco apagado.

Ejemplo 47

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



Paso 1

5 [0232] Una solución de (S,S)-hidrobenzoína (10,0 g, 46,7 mmol), p-toluenosulfonato de piridina (1,4 g, 5,6 mmol), 2-ciclopenten-1-ona (20 mL, 238,7 mmol) y ciclohexano (200 mL) se calentó bajo reflujo durante 4 h con un reactor Dean-Stark para eliminar el agua formada durante la
10 reacción. La mezcla entonces se enfrió en un baño de hielo durante 20 min, y los insolubles se filtraron a través del filtro mencionado. La solución resultante se lavó con una solución acuosa de bicarbonato potásico 10% (2 x 25 mL) y agua (2 x 25 mL), y entonces se secó sobre sulfato sódico
15 anhidro. La solución seca se pasó a través de un filtro de gel de sílice 60 (26 g de malla 230-400). Con una elución adicional del filtro con hexanos (475 mL). La solución resultante se concentró al vacío para obtener 2(S),3(S)-difenil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-6-eno (10,55 g, 81%) en
20 forma de un sólido de color blanco.

Paso 2

[0233] Una solución de 1,2-dicloroetano (85 mL) y dietil zinc (6,5 mL, 63,4 mmol) se enfrió a -15°C bajo una

201

atmósfera de nitrógeno se trató con yodoclorometano (8,9 mL, 122 mmol), mediante una jeringa, a tal flujo que permitiera a la temperatura alcanzar -7°C (durante alrededor de 5 min). La mezcla se agitó con enfriamiento durante 15 min adicionales a -7°C a -13°C hasta que no hubo más reacción exotérmica. La reacción entonces se agitó a -0°C durante 10 min, entonces se volvió a enfriar a -35°C . En ese instante, se añadió una solución de 2(S),3(S)-difeníl-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-6-eno (8,5 g, 30,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (51 mL) mediante una jeringa durante 10 min. La temperatura de la reacción aumentó a -26°C durante la adición. La reacción entonces se agitó a -26°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se volvió a enfriar a -35°C y se añadió una solución al 10% acuosa de bicarbonato potásico (17 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -12°C . El baño de enfriamiento entonces se eliminó, y la reacción entonces se dejó atemperar a 25°C , donde se agitó durante 1,5 h. El líquido se decantó, y el residuo pastoso de color blanco se disolvió con terc-butil metil éter (2 x 100 mL). Los sobrenadantes se decantaron, y el combinado de soluciones orgánicas se lavó con una solución acuosa de bicarbonato potásico 10% (2 x 100 mL) y una solución acuosa al 20% de cloruro sódico (1 x 100 mL), y entonces se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente se eliminó al vacío para dar 1(R),5(S)-biciclo[3,1,0]hexan-2-espiro-2'-(4(S),5(S)-difeníl dioxolano) (8,91 g, 99%) en forma de sólido de color blanco. HPLC (Chiralpak AD-RH, 150x5 mm, 220 nm, 0,5

202

cc/min, 80 min, fase móvil 5 etanol/5 metanol/4 agua, R_t 1(R),5(S) = 20,24 min, 1(S), 5(R) = 27,83 min) indicó una pureza del 87 % y 91% de.

Paso 3

5 [0234] Una mezcla de 1(R),5(S)-biciclo[3,1,0]hexan-2-espiro-2'-(4(S),5(S)-difenil dioxolano (2,51 g, 8,58 mmol) y carbonato potásico anhidro (2,99 g, 21,6 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) se enfrió a -8°C bajo nitrógeno y entonces se trató con trimetil silil yoduro (1,52 mL, 10,7
10 mmol) mediante una jeringa durante 7 min. La reacción se agitó durante 1 h a -6°C hasta -8°C . En ese instante, una solución acuosa al 30% de tiosulfato sódico (25 mL, 30 mmol) se añadió a la reacción en frío durante 5 min. Cuando la reacción exotérmica paró, se eliminó el baño, y la
15 reacción se agitó durante 1,5 h a 25°C . Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (25 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 25 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, y se concentraron al vacío para dar el producto bruto (3,34
20 g, 92,7%) en forma de sólido de color blanco. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 2% etil éter/éter de petróleo) proporcionó 7(R)-yodometil-2(S),3(S)-difenil-1,4-dioxa-espiro[4,4]nonano (2,445 g, 67,7%) en forma de un sólido de color blanco.

25 Paso 4

[0235] Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (3,18 mL, 15,05 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se enfrió a -20°C se trató con una solución 2,5M de *n*-butil-litio en

203

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

silíce 60, malla 230-400, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2(S),3(S)-difenil-1,4-dioxo-espiro[4,4]non-7(S)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilpropionamida en forma de espuma de color amarillo (2,28 g, 60,4%).

Paso 5

[0236] Una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2(S),3(S)-difenil-1,4-dioxo-espiro[4,4]non-7(S)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilpropionamida (2,28 g, 3,47 mmol), 1,4-dioxano (4,56 mL), y una solución acuosa de ácido sulfúrico 9N (4,5 mL) se calentó bajo reflujo durante 18 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 5°C y se diluyó con agua (12 mL). La porción acuosa se decantó. El aceite viscoso resultante se disolvió en terc-butil metil éter (30 mL), se lavó con agua (3 x 10 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo (20 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con agua (3 x 10 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró al vacío para obtener el producto bruto (1,76 g) en forma de un semi-sólido de color marrón muy pesado. Este material se recrystalizó en 1:1 acetato de etilo:hexanos para obtener el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-((S)-3-oxo-cicloopenil)-propionico (422,1 mg, 38,8%) en forma de un sólido de color blanco apagado. HPLC (Zorbax XDB-C8 150x5mm, 20-100% acetonitrilo/agua durante 20 min, 20 min de corrido, 220 nm, 1 cc/min R_t = 10,3 min) indicó una pureza del 98,5 % del

área, y HPLC (Chiralpak AD-RH, 150x5 mm, 70% etanol/agua, 30 min de corrido, 230 nm, 0,5 cc/min, R_t de 2(R), 3(S) = 15,2 min; 2(R), 3(R) = 22,1 min) mostró un 90% de.

Paso 6

5 [0237] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopenil)-propionico (189 mg, 0,598 mmol) y acetona (5 mL) se agitaron a 25°C, se trató con una solución 0,05M de dimetil dioxirano en acetona (26 mL, 1,3 mmol. Tras 1 h, los volátiles se
10 eliminaron al vacío para obtener el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-propionico (172,4 mg, 83%) en forma de sólido de color blanco.

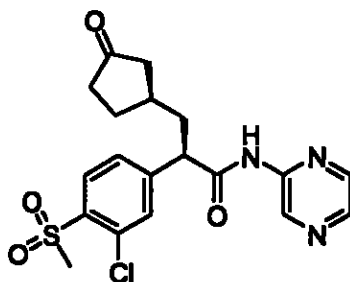
Paso 7

[0238] Una mezcla de ácido 2(R)-(3-cloro-4-
15 metanosulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-propionico (544 mg, 1,58 mmol), cloruro de metileno (7 mL), tolueno (5 mL), y una cantidad catalítica de *N,N*-dimetilformamida (10 µL, 0,13 mmol) bajo nitrógeno se trató con cloruro de oxalilo (1,4 mL, 16,3 mmol). La reacción se agitó durante 1
20 h (evolución de gas). En ese instante, la reacción entonces se evaporó parcialmente al vacío a 25°C para eliminar el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 4 mL) y se concentró al vacío hasta alrededor de 4 mL. La solución de color marrón resultante se añadió
25 mediante una cánula durante 15 min a una mezcla de 2-aminopirazina (189 mg, 1,99 mmol), cloruro de metileno (4 mL), y piridina (170 µL, 2,1 mmol) enfriándose a -10°C. La reacción se dejó atemperar a 25°C, donde se agitó durante 18

h. En ese instante, la reacción se trató con agua (700 µL) seguido de una solución acuosa de ácido cítrico 1M (5 ml, 5 mmol). La reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y una solución acuosa de ácido cítrico 1M (20 mL),
5 se mezcló bien, y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico 1M (3 x 5 mL). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de
10 bicarbonato potásico 10% (3 x 25 mL), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un producto bruto (506,6 mg, 76%) en forma de espuma de color marrón. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo) proporcionó
15 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (442 mg, 66 %) en forma de una espuma ligeramente tostada. HPLC (Zorbax XDB-C8 150x5mm, 20-100% acetonitrilo/agua durante 20 min, 20 min de corrido, 220 nm, 1 cc/min R_t = 7,7 min) indicó una
20 pureza de 95,3% de área, y HPLC (Chiralpak AD-RH, 150x5 mm, 5 etanol/5 metanol/4 agua, 60 min de corrido, 220 nm, 0,5 cc/min, R_t de 2(R), 3(S) = 25,2 min; 2(R), 3(R) = 39,2 min) mostró un 90,5% de.

Ejemplo 48

25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



[0239] 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida se preparó de un modo similar al de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-

5 propionamida (Ejemplo 47) partiendo de (R,R)-hidrobenzoína (Wang, Z.-M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 8302).

Paso 1

[0240] 2(R),3(R)-difenil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-6-eno
10 se obtuvo de forma similar a partir de 2-ciclopenteno-1-ona y (R,R)-hidrobenzoína en tolueno en un rendimiento del 91,5% en forma de sólido de color blanco.

Paso 2

[0241] 1(S),5(R)-biciclo[3,1,0]hexan-2-espiro-2'-
15 (4(R),5(R)-difenilo dioxolano) se obtuvo de forma similar a partir de 2(R),3(R)-difenil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-6-eno en un rendimiento del 68% tras la cristalización a partir de pentano. HPLC (Zorbax XDB-C8 150x5mm, 5-100% acetonitrilo/agua + 0,1% ácido trifluoroacético, R_t 18,0
20 min) indicó una pureza de 96,5% de área.

Paso 3

[0242] 7(S)-yodometil-2(R),3(R)-difenil-1,4-dioxa-espiro[4,4]nonano se obtuvo de forma similar a partir de

208

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

Paso 4

5 [0243] 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(2(R),3(R)-difenil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(R)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilpropionamida se obtuvo de forma similar a partir de 7(S)-yodometil-2(R),3(R)-difenil-1,4-dioxa-espiro[4,4]nonano en un
10 rendimiento del 65%.

Paso 5

[0244] El ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopenil)-propionico se obtuvo de forma similar a partir de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-
15 (2(R),3(R)-difenil-1,4-dioxa-espiro[4,4]non-7(R)-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2-fenil-etil)-N-metilpropionamida en un rendimiento del 72% en forma de espuma de color amarillo.

Paso 6

20 [0245] Ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-propionico se obtuvo de forma similar a partir de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopenil)-propionico en un rendimiento del 90% en forma de un sólido de color blanco.

25 Paso 7

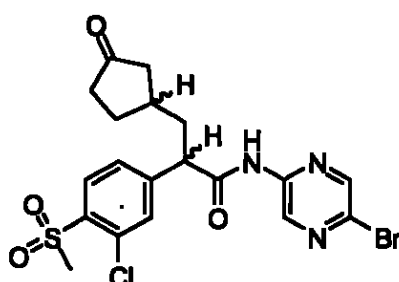
[0246] 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida se obtuvo de forma similar a partir de ácido 2(R)-(3-cloro-4-

209

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

Ejemplo 49

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



10 [0247] Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionico (preparado como en el Ejemplo 45, 1,05 g, 3,04 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (5 gotas) en cloruro de metileno (10 mL) se enfrió a 0°C se trató con cloruro de oxalilo (0,39 mL, 4,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y entonces a 25°C durante 1 h. La solución entonces se concentró al vacío, y el gel de color naranja marronoso se disolvió en cloruro de metileno (5 mL). La solución resultante se añadió gota a gota mediante un canal de

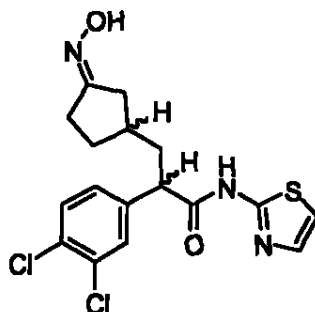
15

20 adición a 0°C a una solución de 2-amino-5-bromopirazina (0,79 g, 4,57 mmol, preparada de acuerdo a Tetrahedron 1988, 44, 2977-2983) en cloruro de metileno (5 mL) y piridina (0,37 mL, 4,57 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa 1N de ácido cítrico (10 mL) y se agitó durante 15 min. La reacción entonces se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico 1N (50 mL) y acetato de etilo (75 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 mL), agua (50 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida (0,622 g, 41%) en forma de espuma de color naranja amarillento: pf 97-103°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₁₉BrClN₃O₄S (M+H)⁺ 500,0041 obtenido 500,0048.

Ejemplo 50

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

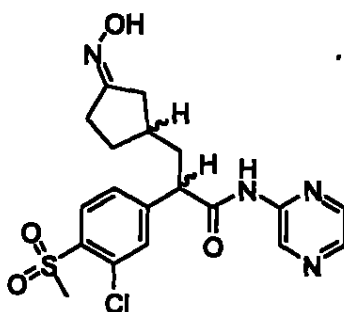


[0248] Una solución de la 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada como en el Ejemplo 43, 144,6 mg, 0,38 mmol) e hidrocloruro de hidroxilamina (39,7 mg, 0,57 mmol) en metanol (1,1 mL) y

piridina (1,1 mL) se calentó bajo reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (75 mL). La fase orgánica se lavó con una
 5 solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (75 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (75 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 70% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-
 10 dicloro-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (138,9 mg, 92%) en forma de espuma de color blanco: pf 98-101°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₇H₁₇Cl₂N₃O₂S (M+H)⁺ 398,0492 obtenido 398,0496.

Ejemplo 51

15 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

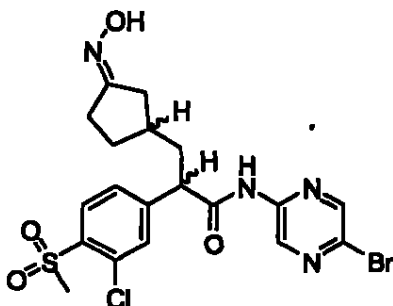


[0249] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 45, 121,9 mg, 0,29 mmol)
 20 e hidrocloreuro de hidroxilamina (30,4 mg, 0,43 mmol) en metanol (0,85 mL) y piridina (0,85 mL) se calentó bajo reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar

a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1N (2 x 50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 80-100% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (68,8 mg, 55%) en forma de sólido de color blanco: pf 205-207°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₁ClN₄O₄S (M+H)⁺ 437,1045 obtenido 437,1048.

Ejemplo 52

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

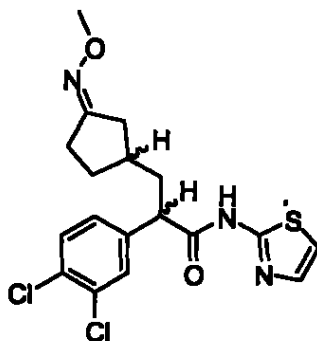


[0250] Una solución de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 49, 190 mg, 0,38 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (40 mg, 0,57 mmol) en metanol (0,90 mL) y piridina (0,90 mL) se calentó bajo reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con

acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 75% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-(5-bromopirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida (150 mg, 77%) en forma de espuma de color amarillo: pf 100-106°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₉H₂₀BrClN₄O₄S (M+H)⁺ 515,0150 obtenido 515,0154.

Ejemplo 53

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



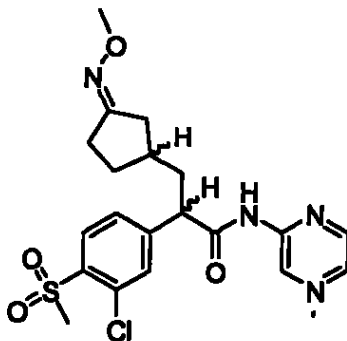
[0251] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxociclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 43, 159,9 mg, 0,41 mmol) y metoxilamina hidrocloreuro (52,3 mg, 0,62 mmol) en metanol (1,2 mL) y piridina (1,2 mL) se calentó bajo reflujo durante 3,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (75 mL), se lavó con una solución acuosa

de ácido clorhídrico 1N (75 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida (168,2 mg, 98%) en forma de espuma de color blanco: pf 69-72°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₁₈H₁₉Cl₂N₃O₂S (M+H)⁺ 412,0648 obtenido 412,0652.

10

Ejemplo 54

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



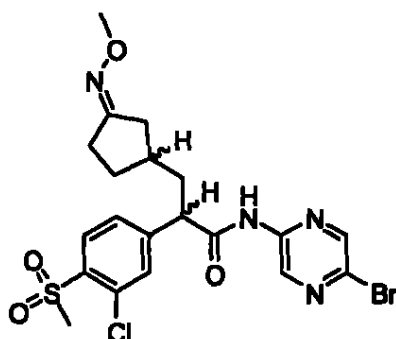
[0252] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida

15 (preparada tal como en el Ejemplo 45, 73,5 mg, 0,17 mmol) y metoxilamina hidrocloreuro (21,8 mg, 0,26 mmol) en metanol (512 µL) y piridina (512 µL) se calentó bajo reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se
20 diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se

secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-230, 70% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxi-
5 imino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (61,2 mg, 78%) en forma de espuma de color blanco: pf 85-87°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₃ClN₄O₄S (M+H)⁺ 451,1202 obtenido 451,1207.

Ejemplo 55

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

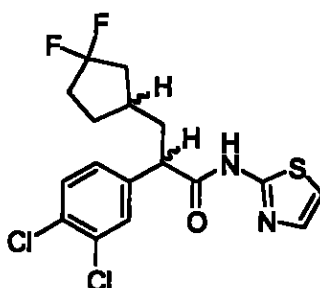


[0253] Una solución de N-(5-bromó-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-
propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 49, 190 mg,
15 0,38 mmol) y metoxilamina hidrocioruro (48 mg, 0,57 mmol) en metanol (0,90 mL) y piridina (0,90 mL) se calentó bajo reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con
20 acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (50 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 mL), se

secó sobre sulfato magnésico, se filtró y concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-(5-bromopirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida (61,2 mg, 78%) en forma de espuma de color amarillo: pf 91-97°C; (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₂BrClN₄O₄S (M+H)⁺ 529,0307 obtenido 529,0310.

Ejemplo 56

10 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-propionamida



[0254] Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-hidroxiciclopentil)-propionato de metilo (preparada tal como en el Ejemplo 36, 356,4 mg, 1,12 mmol), N-metilmorfolina N-óxido (197 mg, 1,68 mmol), y tamices moleculares en polvo (1,12 g) en cloruro de metileno (2,25 mL) a 25°C se trató con per-rutenato de tetrapropilamonio (20 mg, 0,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se filtró a través de un filtro de celite 15 (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 75/25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 20 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionato de

metilo (261,3 mg, 73,8%) en forma de un aceite transparente: EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{16}Cl_2O_3$ (M+Na)⁺ 337,0370, obtenido 337,0371.

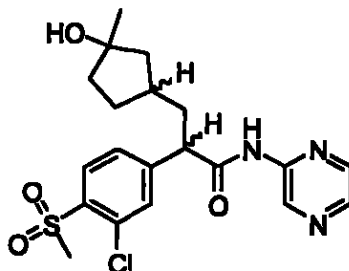
[0255] Una solución de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(2-oxo-
5 ciclopentil)-propionato de metilo (261,3 mg, 0,83 mmol) en
cloruro de metileno (0,41 mL) se trató con trifluoruro de
dietilaminosulfuro (0,16 mL, 1,24 mmol). La mezcla
resultante se calentó a 60°C durante 18 h. En ese instante,
la reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (50 mL).
10 Esta solución se extrajo en cloruro de metileno (3 x 30
mL). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico,
se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía flash
(Merck Gel de sílice 60, malla 230-400, 90/10
hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3,4-dicloro-
15 fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-propionato de metilo
(79,4 mg, 28,4%) en forma de aceite de color amarillo.

[0256] Una mezcla de 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3,3-
difluoro-ciclopentil)-propionato de metilo (75 mg, 0,22
mmol) y 2-aminotiazol (27 mg, 0,26 mmol) en una solución de
20 metóxido de magnesio en metanol (7,4 %p, 0,63 mL, 0,44
mmol) se calentó a 110°C durante 18 h. En ese instante, la
mezcla de reacción se enfrió a 25°C y entonces se concentró
al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60,
malla 230-400, 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó
25 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-
tiazol-2-il-propionamida (44,2 mg, 49%) en forma de sólido
de color blanco apagado: pf 154-156°C; FAB-HRMS m/e
calculado para $C_{17}H_{16}F_2Cl_2N_2OS$ (M+H)⁺ 405,0402, obtenido

405,0404.

Ejemplo 57

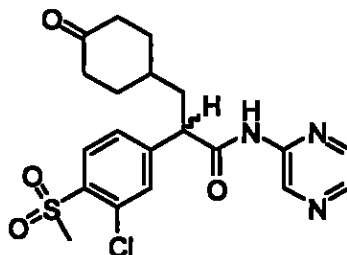
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida



- 5 [0257] Una solución 3,0M de bromuro de metilmagnesio en éter (2,53 mL, 7,59 mmol) se enfrió a 0°C, se trató gota a gota con una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 45, 0,10 g, 0,237 mmol)
- 10 en tetrahidrofurano (1 mL). La solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min, se trató con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (3 mL), y se particionó entre una solución saturada acuosa de cloruro amónico (20 mL) y acetato de etilo (25 mL). La fase acuosa se extrajo con
- 15 acetato de etilo (25 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 80% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-
- 20 pirazin-2-il-propionamida (37 mg, 35%) en forma de una espuma de color amarillo: pf 78-84°C (espuma a gel); (ES)⁺-HRMS m/e calculado para C₂₀H₂₄ClN₃O₄S (M+H)⁺ 438,1249 obtenido 438,1254.

Ejemplo 58

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



[0258] Una solución de 4-ciclohexanonacarboxilato de etilo (5,00 g, 29,38 mmol) y etilenglicol (2,13 mL, 38,19 mmol) en tolueno (150 mL) se calentó en un reactor Dean-Stark a reflujo durante 1 h y entonces se trató con ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (56,74 mg, 0,294 mmol). La solución de reacción se calentó 30 min adicionales a reflujo, se enfrió a 25°C, y se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo puro (6,25 g, 99,3%) en forma de aceite incoloro.

[0259] Una solución de 1,4-dioxa-espiro[4,5]decano-8-carboxilato de etilo (2,00 g, 9,33 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a 0°C se trató gota a gota con una solución 1,0M de hidruro de aluminio litio en tetrahidrofurano (10,0 mL, 10,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se trató mediante la adición gota a gota de acetato de etilo. La reacción entonces se diluyó con una solución saturada

acuosa de cloruro de amonio (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-metanol puro (1,60 g, 99,9%) en forma de aceite incoloro.

[0260] Una solución de (1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-metanol (1,60 g, 9,29 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (1,26 g, 10,22 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1,86 g, 9,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h, y entonces se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en acetona (30 mL) y se trató con yoduro sódico (4,73 g, 31,53 mmol). La reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h, se enfrió a 25°C, y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2 x 15 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílica, 19/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 8-yodometil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano (2,32 g, 88,6%) en forma de aceite incoloro.

[0261] Una solución de diisopropilamina (0,23 mL, 1,63 mmol) en tetrahidrofurano seco (5,0 mL) se enfrió a -78°C bajo nitrógeno, se trató con una solución 2,5M de *n*-butil-litio en hexanos (0,65 mL, 1,63 mmol). La mezcla de

reacción se agitó a -78°C durante 30 min y entonces se trató
gota a gota con una solución de (3-cloro-4-metilsulfanil-
fenil)-acetato de metilo (preparada tal como en el Ejemplo
4, 340 mg, 1,48 mmol) en tetrahidrofurano seco (3,0 mL) y
5 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (1,0 mL).
La mezcla de reacción se volvió de color oscura y se dejó
agitando a -78°C durante 1 h, en ese instante, se añadió
gota a gota una solución de 8-yodometil-1,4-dioxa-
espiro[4,5]decano (500 mg, 1,78 mmol) en una pequeña
10 cantidad de tetrahidrofurano seco. La mezcla de reacción se
dejó atemperar a 25°C , se agitó durante 24 h. La mezcla de
reacción se trató con una solución saturada acuosa de
cloruro de amonio y entonces se concentró al vacío para
eliminar el tetrahidrofurano. El residuo acuoso se
15 acidificó utilizando una solución acuosa de ácido
clorhídrico al 10%. La fase acuosa resultante se extrajo
con acetato de etilo (2 x 100 mL). El combinado de
extractos orgánicos se secó sobre sulfato magnésico, se
filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage
20 (FLASH 40S Sílice 8/2 hexanos/acétato de etilo) proporcionó
el 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(1,4-dioxa-
espiro[4,5]dec-8-il)-propionato de metilo (315 mg, 55%) en
forma de aceite viscoso de color amarillo: EI-HRMS m/e
calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClO}_4\text{S}$ (M^+) 384,1162, obtenido 384,1169.
25 [0262] Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-
fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-propionato de
metilo (746 mg, 1,93 mmol) en cloruro de metileno (22 mL)
enfriada a 0°C se trató gota a gota con una solución pre-

22

mezcla de ácido 3-cloroperoxibenzoico (70% grado, 955 mg, 3,86 mmol) y bicarbonato sódico (652 mg, 7,72 mmol) en cloruro de metileno (11 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 4,5 h, transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 mL) y se lavó con agua (100 mL). La fase orgánica se enfrió a 0°C y sucesivamente se lavó con una solución acuosa al 10% de sulfito sódico (100 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (100 mL), y una solución acuosa al 50% de cloruro sódico (100 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S Silica, 6/4 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-propionato de metilo (680 mg, 84%) en forma de una goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{25}ClO_6S$ (M+Na)⁺ 439,0953, obtenido 439,0957.

[0263] Una solución de 2-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-propionato de metilo (667 mg, 1,60 mmol) en acetona (15 mL) se trató con una solución acuosa de ácido clorhídrico 10% (1,8 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 24 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el 2-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo puro (600 mg, 100%) en forma de una goma incolora que se usó sin necesidad de

purificación: EI-HRMS m/e calculado para $C_{17}H_{21}ClO_5S$ (M+Na)⁺ 395,0690, obtenido 395,0692.

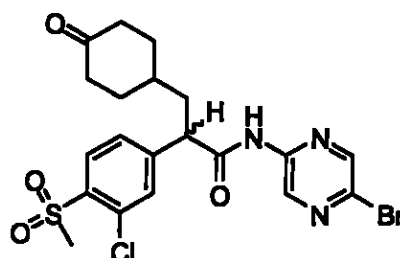
[0264] Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionato de metilo (590 mg, 1,58 mmol) en metanol (7,0 mL) y agua (3,0 mL) se trató con hidróxido de litio (980 mg, 31,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h y entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. La fase acuosa restante se diluyó con agua (25 mL) y se lavó con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase acuosa entonces se acidificó hasta pH=3 con una solución de ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 2-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico puro (550 mg, 97%) en forma de una goma incolora: EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{19}ClO_5S$ (M+Na)⁺ 381,0534, obtenido 381,0537.

[0265] Una solución del ácido 2-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (267 mg, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con *N,N*-dimetilformamida (3 drops) y entonces se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,45 mL, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se concentró al vacío para eliminar los solventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo

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

Ejemplo 59

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

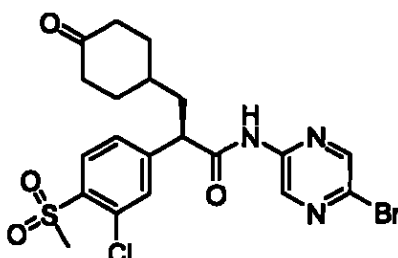


[0266] Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-Metilsulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (preparada tal como en el Ejemplo 58, 267 mg, 0,75 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con N,N-dimetilformamida (3 gotas) y

entonces se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución 2,0 M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,45 mL, 0,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se
5 concentró al vacío para eliminar los solventes y el exceso de cloruro de oxalilo. El residuo resultante se re-disolvió en tetrahidrofurano seco (10 mL) y se trató gota a gota con una solución de 2-amino-5-bromopirazina (261 mg, 1,50 mmol, preparada de acuerdo con *Tetrahedron* 1988, 44, 2977-2983)
10 en tetrahidrofurano (10 mL) y piridina (0,30 mL, 3,75 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico 1N (25 mL) y entonces se concentró para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo
15 acuoso restante entonces se extrajo con una solución 3/2 de cloroformo/metanol (2 x 25 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, 35/65 hexanos/acetato de etilo) proporcionó N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (193 mg, 50%) en forma de espuma de color amarillo: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{21}BrClN_3O_4S$ (M+H)⁺ 514,0198, obtenido 514,0200.

Ejemplo 60

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



[0267] Una mezcla de ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acético (preparada tal como en el Ejemplo 4, 10,48 g, 48,4 mmol) y carbonato potásico (20,1 g, 145,1 mmol) en acetona (65 mL) se enfrió a -10°C . La solución de color amarillo pálido entonces se trató gota a gota con cloruro de trimetilacetilo (6,25 mL, 50,8 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10°C . La mezcla de reacción resultante se agitó a -10°C durante 15 min y entonces se dejó atemperar a 0°C , mientras se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se re-enfrió a -10°C y entonces se trató con (1R, 2R)-(-)-pseudoefedrina (11,99 g, 72,5 mmol), resultando en una reacción exotérmica. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y entonces se atemperó a 25°C , donde se agitó durante 1 h. En ese instante, la mezcla de reacción se trató con agua (50 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 mL). Las fases acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con acetato de etilo (2 x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto se recrystalizó a partir de acetato de etilo (45 mL) y hexanos (80 mL) para

obtener 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etilo]-N-metil-acetamida (13,75 g, 78%) en forma de sólido de color amarillo pálido: pf 111,5-112,9°C; $[\alpha]_{589}^{23} = -97,2^{\circ}$ (c=0,104, cloroformo); FAB-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{22}ClNSO_2$ (M+H)⁺ 364,1138, obtenido 364,1142.

[0268] Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametilodisilazano (9,73 mL, 46,07 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) se enfrió a -78°C, se trató con una solución 2,5M de n-butil-litio en hexanos (18,00 mL, 45,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min y entonces se trató lentamente con una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etilo]-N-metil-acetamida (6,45 g, 17,72 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65°C. La mezcla de reacción resultante de color amarillo anaranjado se agitó a -78°C durante 15 min y entonces se dejó atemperar a 0°C, donde se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción entonces se re-enfrió a -78°C y entonces se trató con una solución de 8-yodometil-1,4-dioxa-espiro[4,5]decano (preparada tal como en el Ejemplo 58, 10,00 g, 35,4 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (3,0 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 30 min y se dejó atemperar a 25°C, donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y entonces se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (1 x 50 mL). La fase acuosa entonces se extrajo con

acetato de etilo (2 x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El material resultante
5 se re-disolvió con acetato de etilo. Esta fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido sulfúrico 10% (2 x 100 mL) y una solución acuosa al 10% de bicarbonato sódico (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de
10 sílice 60, malla 70-230, 2/3 hexanos/acetato de etilo hasta 1/4 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro-[4,5]dec-8-il)-N-(2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (9,11 g, 99,0%) en forma de espuma de color.
15 blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -79,49^{\circ}$ (c=0,39, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{28}H_{36}ClNO_4S$ (M+H)⁺ 518,2127, obtenido 518,2123.

[0269] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-(1,4-dioxa-espiro[4,5]dec-8-il)-N-(2(R)-hidroxi-
20 1(R)-metil-2(R)-fenil-etil)-N-metil-propionamida (6,30 g, 12,16 mmol) en cloruro de metileno (70 mL) se enfrió a 0°C se trató gota a gota con una solución pre-mezclada de ácido 3-cloroperoxibenzoico (70%, 6,00 g, 24,32 mmol) y bicarbonato sódico (4,09 g, 48,64 mmol) en cloruro de
25 metileno (70 mL) durante un período de 10 min. La mezcla resultante se dejó atemperar a 25°C, donde se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (100 mL), se re-enfrió a 0°C, y se trató gota a

gota con una solución adicional de ácido 3-cloroperoxibenzoico (70%, 3,00 g, 12,16 mmol) y bicarbonato sódico (2,05 g, 24,32 mmol) en cloruro de metileno (35 mL). La mezcla resultante se dejó atemperar a 25°C, donde se
5 agitó durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (1 L), se lavó con agua (1 x 500 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bisulfito sódico (1 x 500 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1
10 x 500 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 500 mL). El combinado de extractos orgánicos se secó sobre sulfato magnésico y se concentró al vacío. La espuma blanca resultante entonces se disolvió en dioxano (40 mL), se trató con una solución acuosa de ácido sulfúrico 9N (40
15 mL), y se calentó a 105°C durante 16 h. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C con un baño de hielo, y el producto precipitó por adición de agua (500 mL). La suspensión se agitó a 0°C hasta que el sobrenadante, que inicialmente era turbido, se volvió claro y de color
20 amarillo claro. El sólido se filtró y se secó por succión. El material sólido se disolvió en ácido acético glacial caliente (40 mL), y la solución caliente se trató con agua (25 mL) para iniciar la cristalización. La mezcla se dejó enfriar a 25°C y entonces se trató con una cantidad
25 adicional de agua (50 mL). Tras agitar a 25°C durante 1 h, el sólido se recogió por filtración. El sólido se secó en un descedor a un elevado vacío con pentóxido de fósforo para obtener el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-

232

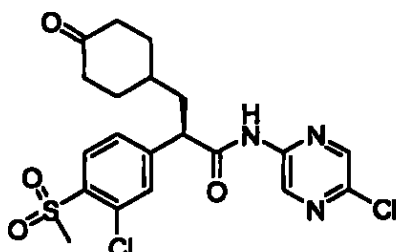
fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (4,10 g, 94%) en forma de sólido de color blanco apagado: pf 129-131°C; $[\alpha]^{23}_{589} = -42,22^{\circ}$ (c=0,36, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{19}ClO_5S$ (M+Na)⁺ 381,0534, obtenido
5 381,0536.

[0270] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (200 mg, 0,56 mmol) y trifenilfosfina (195 mg, 0,73 mmol) en cloruro de metileno (4,0 mL) se enfrió a 0°C y se trató con
10 N-bromosuccinimida (128 mg, 0,73 mmol) en pequeñas porciones. Tras la adición completa de N-bromosuccinimida, la mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción de color naranja brillante entonces se trató con 2-amino-5-bromopirazina (200 mg, 1,12
15 mmol, preparada de acuerdo a Tetrahedron 1988, 44, 2977-2983) y 2,6-lutidina (0,28 mL, 2,24 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa al 10%
20 de ácido clorhídrico (1 x 20 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 20 mL) y agua (1 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo eluidos a 4/6
25 hexanos/acetato de etilo) proporcionó N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonyl-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (120 mg, 42%) en forma de una espuma de color blanco apagado: $[\alpha]^{23}_{589} = -24,6^{\circ}$ (c=0,50,

cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{21}BrClN_3O_4S$ $(M+Na)^+$ 536,0017, obtenido 536,0022.

Ejemplo 61

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



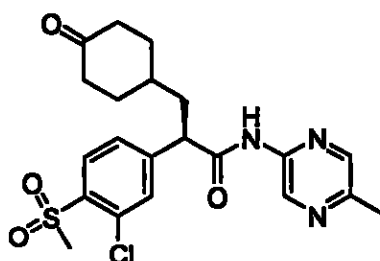
[0271] Una solución de 2-aminopirazina (23,86 g, 0,2509 mol) en cloruro de metileno (420 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con N-clorosuccinimida (33,50 g, 0,2509 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 24 h. La mezcla de reacción resultante oscura se diluyó con agua (500 mL) y entonces se concentró al vacío para eliminar el cloruro de metileno. La fase acuosa se extrajo continuamente con acetato de etilo hasta que el producto estaba ausente de la fase acuosa determinándolo por cromatografía en capa fina. El combinado de fases orgánicas se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Merck Gel de sílice 60, malla 70-23, 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-amino-5-cloropirazina (2,66 g, 8,2%) en forma de un sólido de color amarillo: pf 126-128°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_4H_4ClN_3$ (M^+) 129,0094, obtenido 129,0090.

[0272] Una solución de ácido 2(R) - (3-cloro-4-metanosulfonil-fenil) -3- (4-oxo-ciclohexil) -propionico

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

Ejemplo 62

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



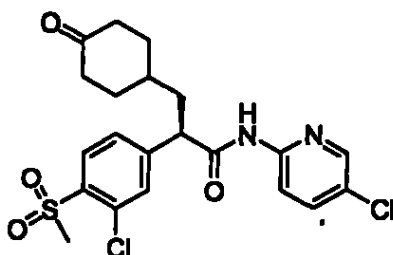
[0273] Una mezcla de ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (2,76 g, 20 mmol) y cloruro de oxalilo (1,83 mL, 2,66 g, 21 mmol) en cloruro de metileno (40mL) se trató con *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL), y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido aceitoso. El sólido se disolvió en acetona (120 mL) a 0°C y entonces se añadió gota a gota azida sódica (1,03g, 20 mmol) en agua (50 mL). Tras completar la adición, se continuó agitando a 0°C durante 30 min. La mezcla entonces se puso en agua helada (100 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 mL). El combinado de extractos orgánicos se lavó con agua (1 x 100 mL), una mezcla de una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1:1, 1 x 100 mL), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para dar 5-metil-pirazina-2-carbonil azida (1,46 g, 45%) en forma de un sólido tostado. La 5-metil-pirazina-2-carbonil azida (500 mg, 3,07 mmol) se combinó con alcohol bencílico (0,63 mL, 663 mg, 6,14 mmol) a 25°C. La mezcla entonces se calentó lentamente en un baño de aceite a 90°C, una vez el gas evolucionó violentamente. La temperatura del baño de aceite se mantuvo hasta que la evolución de gas cesó. La

- temperatura del baño de aceite alcanzó 120°C y la agitación continuó durante 10 min a esta temperatura. La mezcla se enfrió y se trituró con dietil éter/hexanos (1:4) para dar (5-metilpirazin-2-il)-carbamato de fenilo (438 mg, 58%) en forma de sólido de color amarillo. El (5-metilpirazin-2-il)-carbamato de fenilo (500 mg, 2,2 mmol) y 10% paladio en carbón (212 mg) se mezclaron en etanol (30 mL). Se hizo pasar por el recipiente de la reacción hidrógeno, y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h bajo hidrógeno (1 atm).
- 10 El exceso de hidrógeno se evacuó a partir del recipiente de reacción, y la mezcla se filtró a través de un filtro de celite. La concentración del filtrado al vacío proporcionó 2-amino-5-metilpirazina (183 mg, 76%) en forma de un sólido tostado que se usó sin necesidad de purificación.
- 15 [0274] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (preparada tal como en el Ejemplo 60, 263 mg, 0,73 mmol) y trifenilfosfina (250 mg, 0,95 mmol) en cloruro de metileno (5,0 mL) se enfrió a 0°C se trató con *N*-bromosuccinimida (167 mg, 0,95 mmol) en pequeñas porciones. Tras la adición completa de *N*-bromosuccinimida, la mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción de color naranja brillante se trató con 2-amino-5-metilpirazina (160 mg, 1,46 mmol) y 2,6-lutidina (0,36 mL, 2,92 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (1 x 20 mL),
- 25

una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 20 mL) y agua (1 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a 3/7
5 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (158 mg, 48%) en forma de una espuma de color blanco: $[\alpha]^{23}_{589} = -41,52^\circ$ (c=0,33, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_4S$ (M+H)⁺
10 450,1249, obtenido 450,1253.

Ejemplo 63

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



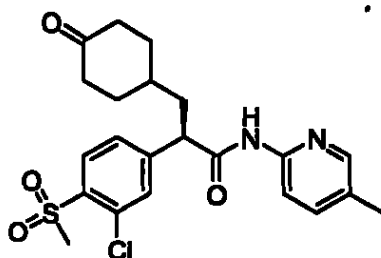
[0275] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico
15 (preparada tal como en el Ejemplo 60, 300 mg, 0,84 mmol) y trifenilfosfina (288 mg, 1,09 mmol) en cloruro de metileno (6,0 mL) se enfrió a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (192 mg, 1,09 mmol) en pequeñas porciones. Tras la adición
20 completa de N-bromosuccinimida, la mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción de color naranja brillante entonces se trató con 2-amino-5-cloropiridina (220 mg, 1,68 mmol) y 2,6-lutidina (0,42 mL,

3,36 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó sucesivamente con una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10% (1 x 20 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 20 mL) y agua (1 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (265mg, 67%) en forma de espuma de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -35,71^\circ$ (c=0,35, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{22}Cl_2N_2O_4S$ (M+H)⁺ 469,0750, obtenido 469,0754.

15

Ejemplo 64

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

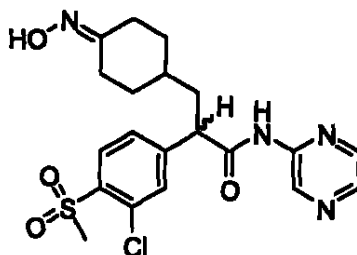


[0176] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionico (preparada tal como en el Ejemplo 60, 300 mg, 0,84 mmol) y trifenilfosfina (288 mg, 1,09 mmol) en cloruro de metileno (6,0 mL) se enfrió a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (192 mg, 1,09 mmol) en pequeñas porciones. Tras la adición completa de N-bromosuccinimida, la mezcla de reacción se

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

Ejemplo 65

20 **2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida**

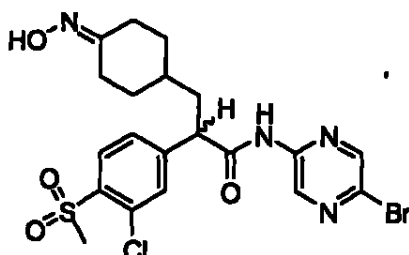


[0277] Una solución de hidroxilamina hidrocloreuro (19 mg, 0,27 mmol) en metanol (0,5 mL) y piridina (0,5 mL) se trató con 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-

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

Ejemplo 66

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



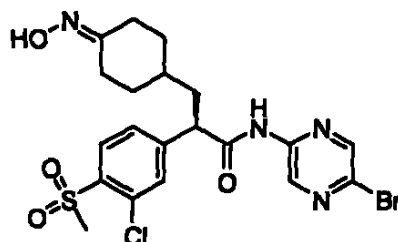
[0278] Una solución de hidroxilamina hidrocloreuro (13 mg, 0,18 mmol) en metanol (0,5 mL) y piridina (0,5 mL) se trató con N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-
20 metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 59, 62 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h, se enfrió a 25°C, y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de

etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Silica, 3/7 hexanos/acetato de etilo eluidos a 8/2 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida (51 mg, 80%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}BrClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 529,0307, obtenido 529,0308.

10

Ejemplo 67

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

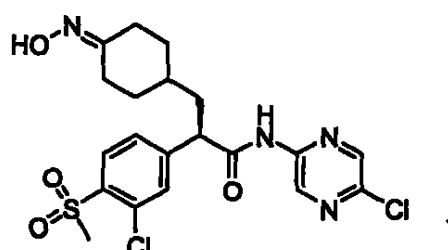


[0279] Una solución de hidroxilamina hidrocioruro (7,0 mg, 0,099 mmol) en metanol (0,2 mL) y 2,6-lutidina (0,2 mL) se trató con N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 60, 34 mg, 0,066 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo

a 2/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la N-(5-bromo-
pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-
hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida (30 mg, 85,8%) en
forma de espuma de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -21,43^{\circ}$ (c=0,35,
5 cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}BrClN_4O_4S$ (M+H)⁺
529,0307, obtenido 529,0314.

Ejemplo 68

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

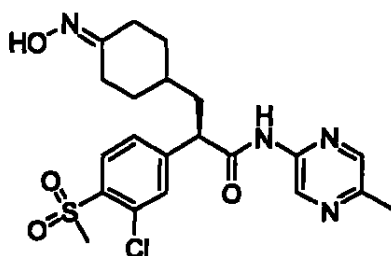


- 10 [0280] Una solución de hidroxilamina hidrocioruro (7,0
mg, 0,099 mmol) en metanol (0,2 mL) y 2,6-lutidina (0,2 mL)
se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-
cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida
(preparada tal como en el Ejemplo 61, 31 mg, 0,066 mmol).
- 15 La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y se
concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo
resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se
lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico,
se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía
- 20 Biotage (FLASH 12S, Sílice, 13/7 hexanos/acetato de etilo a
2/3 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-
metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-
hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida (30 mg, 93,7%) en

forma de espuma de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -23,24^{\circ}$ (c=0,37, cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_4S$ (M+H)⁺ 485,0812, obtenido 485,0822.

Ejemplo 69

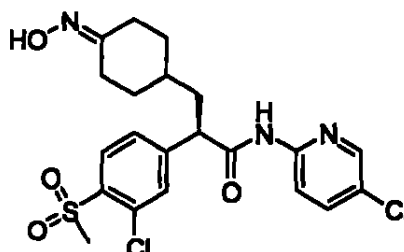
5 **2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida**



[0281] Una solución de hidroxilamina hidrocioruro (17,0 mg, 0,24 mmol) en metanol (0,5 mL) y 2,6-lutidina (0,5 mL) se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-
10 metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 62, 34 mg, 0,066 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10
15 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-
20 ciclohexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida (75 mg, 100%) en forma de espuma de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -30,0^{\circ}$ (c=0,32 cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 465,1358, obtenido 465,1365.

Ejemplo 70

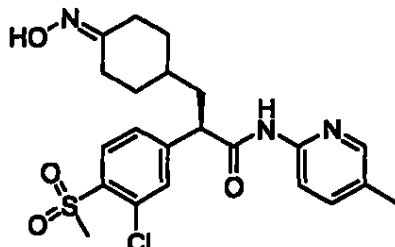
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida



[0282] Una solución de hidroxilamina hidrocloruro (26,0 mg, 0,36 mmol) en metanol (0,7 mL) y 2,6-lutidina (0,7 mL) se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 63, 114 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a 2/8 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida (105 mg, 90%) en forma de polvo de color blanco: $[\alpha]_{589}^{23} = -23,03^{\circ}$ (c=0,33 cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{23}Cl_2N_3O_4S$ (M+H)⁺ 484,0859, obtenido 484,0862.

Ejemplo 71

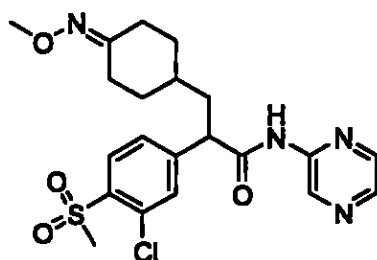
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida



[0283] Una solución de hidroxilamina hidrocloruro (26,0 mg, 0,36 mmol) en metanol (0,7 mL) y 2,6-lutidina (0,7 mL) se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 64, 105 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 hexanos/acetato de etilo a 2/8 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida (67 mg, 63%) en forma de espuma de color blanco; $[\alpha]_{D}^{23} = -7,84^{\circ}$ (c=0,37 cloroformo); EI-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$ (M+H)⁺ 464,1406, obtenido 464,1409.

Ejemplo 72

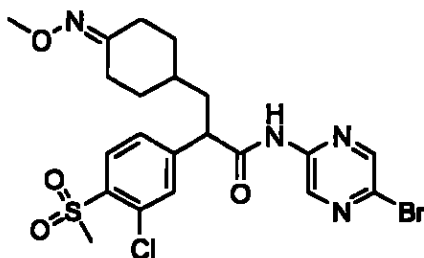
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida



[0284] Una solución de metoxilolamina hidrocioruro (23 mg, 0,27 mmol) en metanol (0,5 mL) y piridina (0,5 mL) se trató con 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 58, 80 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h, se enfrió a 25°C, y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 35/65 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida (68 mg, 81%) en forma de espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para C₂₁H₂₅ClN₄O₄S (M+H)⁺ 465,1358, obtenido 465,1364.

Ejemplo 73

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



[0285] Una solución de metoxilamina hidrocloreto (16 mg, 0,18 mmol) en metanol (0,5 mL) y piridina (0,5 mL) se trató con N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 59, 62 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2 h, se enfrió a 25°C, y se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se suspendió en acetato de etilo (10 mL), se lavó con agua (1 x 5 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Silica, 7/3 hexanos/acetato de etilo eluidos a 4/6 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-propionamida (51 mg, 80%) en forma de una espuma de color blanco: EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{24}BrClN_4O_4S$ (M+H)⁺ 543,0463, obtenido 543,0464.

Ejemplo de Actividad Biológica A: Actividad de la Glucoquinasa In Vitro

[0286] *Ensayo de la Glucoquinasa:* La glucoquinasa (GK) se ensayó mediante acoplamiento de la producción de glucosa-6-fosfato a la generación de NADH con la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH, 0,75-1 unidades/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) a partir de *Leuconostoc mesenteroides* como enzima del acoplamiento (Esquema 2). Recombinante



Esquema 2

[0287] La GK1 de hígado humano se expresó en *E. coli* como la proteína de fusión glutatión S-transferasa (GST-GK) [Liang et al, 1995] y se purificó por cromatografía sobre una columna de afinidad 4B glutatión-Sefarosa utilizando el procedimiento descrito por el fabricante (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Estudios previos han demostrado que las propiedades enzimáticas de la GST-GK y la GK nativa son esencialmente idénticas (Liang et al, 1995; Neet et al., 1990).

[0288] El ensayo se realizó a 25°C en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos de fondo plano de Costar (Cambridge, MA) con un volumen de incubación final de 120 µl. La mezcla de incubación contenía: tampón 25 mM Hepes (pH, 7,1), 25 mM KCl, 5 mM D-glucosa, 1mM ATP, 1,8 mM NAD, 2 mM MgCl₂, 1 µM sorbitol-6-fosfato, 1 mM ditiotreitól, fármaco a ensayar o 10% DMSO, 1,8 unidades/ml G6PDH, y GK (ver posteriormente). Todos los reactivos orgánicos tenían una pureza >98 % y eran de Boehringer Mannheim a excepción de la D-glucosa y Hepes que eran de Sigma Chemical Co, St Louis, MO. Los compuestos del ensayo se disolvieron en DMSO y se añadieron a la mezcla de incubación menos GST-GK en un volumen de 12 µl para obtener una concentración final de DMSO de 10%. Esta mezcla se pre-incubó en una cámara con la temperatura controlada de un espectrofotómetro de microplacas SPECTRAMax 250 (Molecular Devices Corporation,

Sunnyvale, CA) durante 10 minutos para conseguir el equilibrio de temperaturas y entonces la reacción empezó mediante la adición de 20 μ l de GST-GK.

[0289] Tras la addición del enzima, se monitorizó el
5 aumento en la densidad óptica (DO) a 340 nm durante un periodo de 10 minutos como medida de la actividad GK. Se añadió suficiente GST-GK para producir un aumento en la DO₃₄₀ de 0,08 a 0,1 unidades durante un periodo de incubación de 10 minutos en pocillos que contenían 10%
10 DMSO, pero no compuesto del ensayo. Los experimentos preliminares establecieron que la reacción GK fue lineal durante este periodo de tiempo aún en presencia de activadores que producían un incremento de 5 veces en la actividad GK. La actividad GK en los pocillos control se
15 comparó con la actividad en los pocillos que contenían activadores de la GK a ensayar, y se calculó la concentración del activador que produce un aumento de un 50% en la actividad de GK, es decir, la SC_{1,5}. Todos los compuestos de fórmula I descritos en los Ejemplos de
20 Síntesis tenían una SC_{1,5} menor o igual a 30 μ M.

Referencias:

[0290] Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M., y Matschinsky, F. M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of- youth
25 (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309: 167-173, 1995.

[0291] Neet, K., Keenan, R. P., y Tippet, P.S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29;770-777, 1990.

Ejemplo de Actividad Biológica B: Actividad In Vivo

5 **Protocolo de Cribaje de Activadores de la Glucoquinasa in vivo**

[0292] A los ratones C57BL/6J se les dosifica oralmente mediante cebadura un activador de la Glucoquinasa (GK) a 50 mg/kg de peso corporal seguido de un período de
10 alimentación de dos horas. Las determinaciones de glucosa en sangre se realizaron cinco veces durante el período de estudio post-dosis de seis horas.

[0293] Los ratones (n=6) se pesaron y alimentaron durante un periodo de dos horas antes del tratamiento oral.
15 Los activadores de GK se formularon en 6,76 mg/ml del vehículo Gelucire (Etanol:Gelucire44/14:PEG400 c.s. 4:66:30 v/p/v. A los ratones se les administró oralmente 7,5µl de la formulación por gramo de peso corporal equivalente a una dosis de 50 mg/kg. Inmediatamente antes de esta dosis, se
20 hizo una lectura de glucosa en sangre pre-dosis (tiempo cero) obtenida por un pequeño corte de una pequeña porción de la cola de los animales (~1mm) y recogiendo 15µl de sangre en un tubo heparinizado por capilaridad durante el análisis. Siguiendo la administración de activadores de GK,
25 se realizaron lecturas de glucosa en sangre adicionales a 1, 2, 4 y 6 horas post-dosis a partir de la misma herida de la cola. Los resultados se interpretaron por comparación de los valores de glucosa en sangre principales de seis

ratones tratados solo con vehículo con seis ratones
tratados con activador de la GK durante las 6 horas de
duración del estudio. Los compuestos se consideraron
activos cuando exhibían una disminución estadísticamente
5 significativa ($p \leq 0,05$) en los niveles de glucosa en
sangre comparándolo con el vehículo durante dos puntos de
tiempo de ensayo consecutivos.

Ejemplo Galénico A

[0294] Los comprimidos que contienen los siguientes
10 ingredientes se pueden elaborar mediante un método
convencional:

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

Ejemplo Galénico B

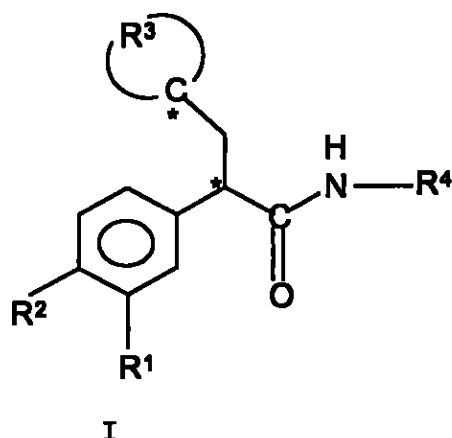
[0295] Las cápsulas que contienen los siguientes
20 ingredients se pueden elaborar mediante un método
convencional:

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

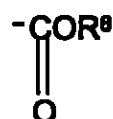
250

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula:



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



perfluoro-alquilo inferior, tioalquilo inferior, perfluoro-
tioalquilo inferior, sulfonil alquilo inferior, perfluoro-
sulfonilalquilo inferior, sulfinil alquilo inferior, o
sulfonamido;

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

un carbono miembro de la cadena está sustituido
con una fracción seleccionada del grupo
consistente en hidroxí, oxo, hidroxíimino,
metoxíimino, halo, metoxilo, y acetoxilo, o

251

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

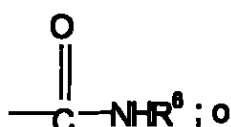
cuando la cadena contiene un heteroátomo O,

5 la cadena no está sustituida, y

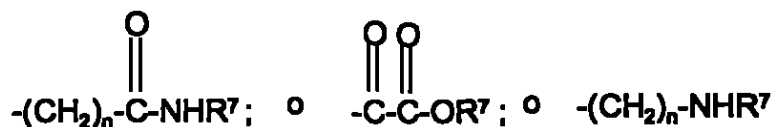
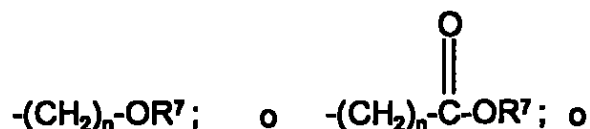
cuando la cadena contiene un heteroátomo S,

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

10 R⁴ es



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



n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

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

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

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno, halo, perfluoro-alquilo inferior, o sulfonil alquilo inferior.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde R¹ es hidrógeno, halo, o perfluoro-alquilo inferior.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R² es halo o sulfonil alquilo inferior.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la combinación de R³ y el átomo de carbono al que está unido R³ es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidro-tiopiranilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido tal como se define en la

reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la combinación de R^3 y el átomo de carbono al que está unido R^3 es tetrahidrofuranilo, 5 tetrahidropiraniilo, tetrahidro-tiopiraniilo, ciclopentilo, 2-hidroxi-ciclopentilo, 3-hidroxi-ciclopentilo, 4-hidroxi-ciclopentilo, 2-oxo-ciclopentilo, 3-oxo-ciclopentilo, 4-oxo-ciclopentilo, 2-hidroxiimino-ciclopentilo, 3-hidroxiimino-ciclopentilo, 4-hidroxiimino-ciclopentilo, 2-10 metoxiimino-ciclopentilo, 3-metoxiimino-ciclopentilo, 4-metoxiimino-ciclopentilo, 2-fluorociclopentilo, 3-metoxi-ciclopentilo, 3-acetoxi-ciclopentilo, 2,2-difluoro-ciclopentilo, 3,3-difluoro-ciclopentilo, o 3-hidroxi-3-metil-ciclopentilo.

15 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^4 es $-C(O)NHR^6$ o un anillo heteroaromático no sustituido o mono-sustituido de cinco o seis miembros unido mediante un átomo de carbono del anillo al grupo amina mostrado, cuyo anillo heteroaromático de 20 cinco o seis miembros contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de azufre y nitrógeno, siendo un heteroátomo nitrógeno que es adyacente al átomo de carbono enlazante del anillo; estando dicho anillo hetero-aromático mono-sustituido en una posición en un átomo de carbono del 25 anillo que no sea la adyacente a dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en alquilo inferior, halo, ciano, amidooxima, $-(CH_2)_n-OR^7$ o $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^4 es tiazolilo, pirazinilo, o piridinilo, opcionalmente mono-sustituido en una posición en un átomo de carbono del anillo que no sea la adyacente al átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en metilo cloro, bromo, ciano, amidooxima, $-(CH_2)_n-OR^7$ y $-(CH_2)_n-C(O)OR^7$.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionil]-
3-metil-urea,
- 1-[2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-
propionil]-3-metil urea,
- 5 1-[2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-2-il)-
propionil]-3-metil-urea,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2-il)-N-tiazol-2-
il-propionamida,
- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-N-
10 tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-
il-propionamida,
- 3-(2-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
- 15 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-
propionamida,
- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-
2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-
20 il-propionamida,
- 3-(3-Hidroxi-ciclopentil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxi-ciclopentil)-N-tiazol-2-
il-propionamida,
- 25 3-[2-(3,4-dicloro-fenil)-2-(tiazol-2-ilocarbamóilo)-etilo]-
ciclopentilo ester,
- 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-2-il-
propionamida,

- 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-tiazol-
2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-fluoro-ciclopentil)-N-tiazol-2-
il-propionamida,
5 2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(2,2-difluoro-ciclopentil)-N-
10 tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(3,3-difluoro-ciclopentil)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
2-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-tiazol-2-
il-propionamida,
15 2(R)-(3,4-Dicloro-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-N-
tiazol-2-il-propionamida,
2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-
20 piran-2-il)-N-tiazol-2-il-propionamida,
6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-
(tetrahydro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotinato de
metilo,
Ácido 6-[2-(4-Metilsulfonil-3-trifluorometil-fenil)-3-
25 (tetrahydro-piran-2-il)-propionilamino]-nicotínico,
N-(5-Hidroximetil-piridin-2-il)-2-(4-Metilsulfonil-3-
trifluorometil-fenil)-3-(tetrahydro-piran-2-il)-
propionamida,

- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
- 5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-piridin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-N-(5-metil-piridin-2-il)-propionamida,
- 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-
- 10 (tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionamida,
- 2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-furan-2(R)-il)-propionamida,
- 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-furan-3-il)-propionamida,
- 15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-
- 20 ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 25 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((S)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,

- N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
5 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(2-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida,
10 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida,
15 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-3-metil-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(4-Metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
20 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
25 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-pirazin-2-il-3-

- (tetrahidro-tiopiran-3(R)-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(1-oxo-hexahidro-1 λ^4 -
tiopiran-3(R)-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-N-
5 pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-
il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-
il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-
15 il)-3-(4-hidroxi-ciclohexil)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-
ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-
fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
20 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-
fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-
il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida,
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxi-imino-
25 ciclohexil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-propionamida,
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-metoxiimino-
ciclohexil)-N-pirazin-2-il-propionamida,
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-

26c

fenil)-3-(4-metoxiimino-ciclohexil)-propionamida,
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida
10 2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(N-hidroxi-carbamimidoílo)-pirazin-2-ilo]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxi-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
15 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-((R)-3-oxo-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-oxo-ciclopentil)-propionamida
20 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-hidroxiimino-ciclopentil)-propionamida
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-N-pirazin-2-il-propionamida
25 N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(3-metoxiimino-ciclopentil)-propionamida
N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida

261

- N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida
- 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida
- 5 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metil-pirazin-2-il)-3-(4-oxo-ciclohexil)-propionamida
- N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida
- N-(5-Bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida
- 10 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cloro-pirazin-2-il)-3-(4-hidroxiimino-ciclohexil)-propionamida
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un

20 vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

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

25 farmacéuticamente aceptable.

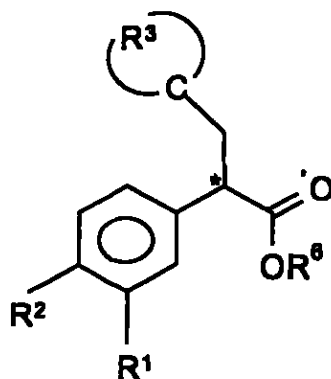
18. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

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

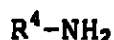
20. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la diabetes tipo II.

21. Un método para el tratamiento preventivo o terapéutico de la diabetes tipo II, cuyo método comprende la administración de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 a un ser humano o animal.

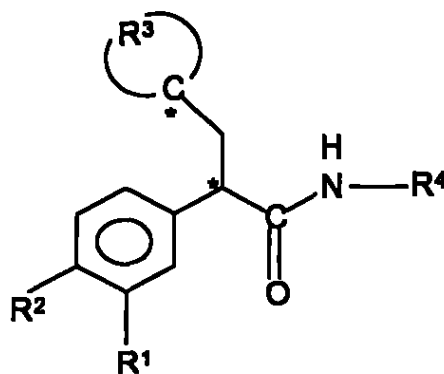
22. Un proceso para la elaboración de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, dicho proceso comprendiendo:



15 a) reacción de un compuesto de fórmula VIII en donde R^1 , R^2 , R^3 y R^6 son tal como se definen en la reivindicación 1; con un compuesto de fórmula X

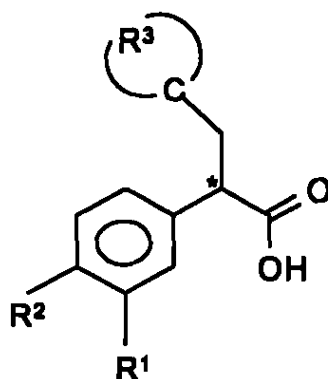


para producir un compuesto de fórmula I



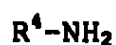
en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y $*$ son tal como se han definido en la reivindicación 1;

b) reacción de un compuesto de fórmula IX

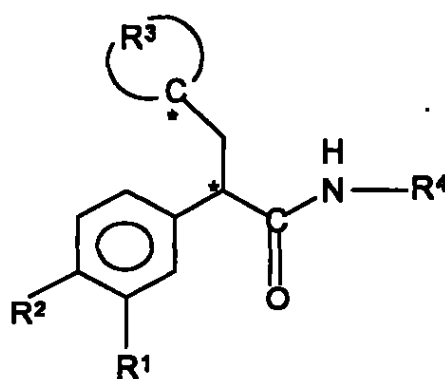


5 en donde R^1 , R^2 y R^3 son tal como se definen en la reivindicación 1;

con un compuesto de fórmula X



Para producir un compuesto de fórmula I



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

23. Un compuesto preparado por procesos de acuerdo con la reivindicación 22.

5 24. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

265

265

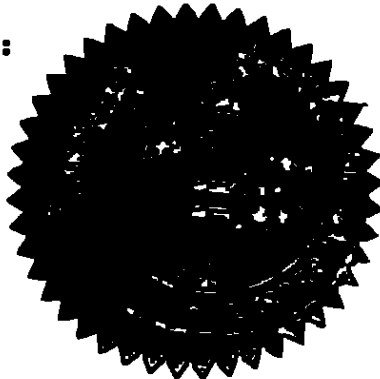
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
LOU ANN DONATONI
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
LOU ANN DONATONI, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF FEBRUARY 2003
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A166095
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



266

ASSIGNMENT

266

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F.HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/376,161, filed on April 26, 2002, entitled

SUBSTITUTED-CYCLOALKYL AND OXYGENATED-CYCLOALKYL GLUCOKINASE ACTIVATORS

by Wendy Lea Corbett, Joseph Samuel Grimsby, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Paige Erin Mahaney, Jagdish Kumar Racha, Ramakanth Sarabu, Ka Wang

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/376,161, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on April 25, 2002 by Wendy Lea Corbett, Joseph Samuel Grimsby, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Paige Erin Mahaney, Jagdish Kumar Racha, Ramakanth Sarabu, Ka Wang.

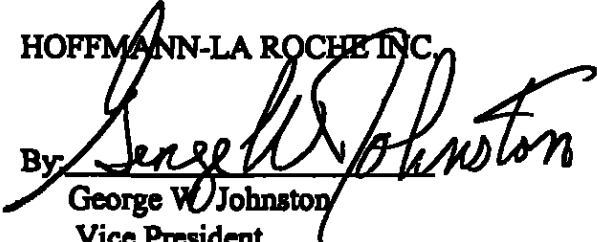
The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: June 11, 2002

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: 

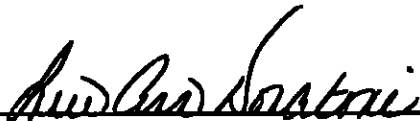
George W. Johnston
Vice President

267

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On June 11, 2002, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.



LOU ANN DONATONI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires March 26, 2003

121139

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-15-528
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Lou Ann Donatoni
3. actuando como Notario Público de Nueva Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Lou Ann Donatoni, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 10 de febrero de 2003
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No.A 166095
 9. Sello/estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Sello dorado del Estado de New Jersey

Agenda Caso No. 21100 US
COLOMBIA

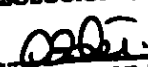
CESION

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cedente), una corporación del Estado de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, con oficinas principales en Nutley, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 3177


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

273947
Anib Escobar
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

004 OCT 20 A 9 14
MCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

todos sus derechos, títulos e intereses para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y para la invención descrita y reivindicada en la solicitud de Patente de los Estados Unidos, No. Serial 60/376.161, registrada el 26 de abril de 2002, titulada

**ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA CICLOALQUIL OXIGENADOS Y
CICLOALQUIL SUSTITUIDOS**

realizada por Wendy Lea Corbett, Joseph Samuel Grimsby, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Paige Erin Mahaney, Jagdish Kumar Racha, Ramakanth Sarabu, Ka Wang

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente(s) en todos los países del mundo, excepto en los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud que reclama esta solicitud, No. Serial 60/376.161, como prioridad; y respecto de tal invención y todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todos los derechos, títulos e intereses en la misma, para todo el mundo, a favor del Cedente fue firmado el 25 de abril de 2002 por Wendy Lea Corbett, Joseph Samuel Grimsby, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Paige Erin Mahaney, Jagdish Kumar Racha, Ramakanth Sarabu, Ka Wang.

El presente traspaso es para, pero sin limitación a, los siguientes países y por razones valederas, cuyo recibo y suficiencia se reconocen por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia,

Japón, Kazakhsan, Corea, Luxemburgo, Méjico, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Paquistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente traspasa expresamente al Cesionario el derecho a presentar las correspondientes solicitudes de patente en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y a exigir la fecha de prioridad de conformidad con cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los Estados Unidos arriba mencionadas traspasadas por el Cedente en el presente Traspaso. El Cedente acuerda firmar cualquier otro traspaso o documento así como a realizar cualquier acto adicional necesario para que el Cesionario pueda disfrutar de los derechos plenos del presente Traspaso.

Nutley, Nueva Jersey, U.S.A.

Fecha: 11 de junio de 2002

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Por: (firma ilegible)

George W. Johnston

Vicepresidente

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)

Estado de Nueva Jersey)

Condado de Essex)

271

El 11 de junio de 2002, compareció ante mí personalmente George W. Johnston a quien conozco como la persona descrita en el anterior Traspaso, quien reconoció que él firmó el anterior Traspaso en nombre de Hoffmann-La Roche Inc., y que él está facultado para firmar el anterior Traspaso y para transferir los derechos mediante él otorgados.

(firma: ilegible)

Lou Ann Donatoni

Notario Público de Nueva Jersey

Mi comisión expira el 26 de marzo de 2003

Hay sello seco del Notario Público de New Jersey.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 15 de octubre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-10-15-494 de un documento escrito en Inglés, la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

APOSTILLE

(Convention de La Haya del 5 du Octobre 1961)

1. Pais: Estados Unidos de América
- Este documento público
2. ha sido firmado por H.L. Jackson
3. actuando en su condición de Funcionario que Certifica
4. lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

5. En Washington, D.C.
6. el día 3 de febrero, 2003
7. por el *Funcionario de Autenticaciones Asistente, Departamento de Estado de los Estados Unidos*
8. Bajo el No. 03008847-2
9. Sello/timbre
10. Firma: ilegible
- Sello del Departamento de Estado
- Patrick O. Hatchett

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en Inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.

Martha Lucia Arciniegas
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
 TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
 RESOLUCION 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

273948
Martha Arciniegas
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

29 OCT 20 A 9 14
Jefe de Legalizaciones
SECRETARIA B.C.

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN EL PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Enero 27, 2003

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA
COPIA AUTENTICA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN
DOCUMENTO REGISTRADO EL 17 DE JUNIO DE 2002.**

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma: ilegible)

H.L. JACKSON

Funcionario que Certifica

274

Formato PTO-1595

Página 1 de 2

06-21-2002 Departamento de Comercio de U.S.A.

102130415 Oficina de Patentes y Marcas

Sello de Recibido

Junio 7, 2002

Hoja de Cubierta de Registro

PATENTES UNICAMENTE

Expediente Caso No. 21100 US

6/17/02

Al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o la copia de los mismos

1. Nombre de la parte(s) que transfiere: 2. Nombre y dirección de la parte(s) que

- 1) Wendy Lea Corbett
- 2) Joseph Samuel Grimsby
- 3) Nancy –Ellen Haynes
- 4) Robert Francis Kester
- 5) Paige Erin Mahaney
- 6) Jagdish Kumar Racha
- 7) Ramakanth Sarabu
- 8) Ka Wang

recibe: **HOFFMANN-LA ROCHE INC**

Dirección Interna: _____

275

¿Hay adjunto nombre(s) adicional (es)
de la parte(s) que transfiere? Sí X No

275

3. Naturaleza del traspaso:

X Cesión _____ Fusión
____ Acuerdo de Seguridad
____ Cambio de Nombre
____ Otro

Dirección: 340 Kingsland Street
Ciudad: Nutley Estado: NJ CP: 07110

Fecha de Ejecución: Abril 25, 2002

Nombre (s) y dirección adicional

adjunto: _____ Sí X No

4. Número(s) de la solicitud o número(s) de la patente.

Si este documento se registra junto con una solicitud nueva, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No.(s)

B. Patente No.(s)

No. Serial Solicitud Provisional de los
EE.UU. 60/376.161

Registrada: 26 Abril, 2.002

¿Número(s) adicional adjunto? _____ Sí X No

Patente

REEL 012998 SECCION 0424

276

5. Nombre y dirección de la parte a quien se le debe enviar correspondencia relacionada con este documento:

Nombre: George W. Johnston

Dirección Interna:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Dirección: 340 Kingsland Street

Ciudad: Nutley Estado: NJ CP: Zip 07110

6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: UNA

7. Total derechos (37 CFR 3.41) \$40.00

☒ Autorizados para ser cargados a cuenta de Depósito

☒ Autorizada cualquier falla para ser cargada a la cuenta de depósito

8. Número de la cuenta de depósito:
08-2525

NO USE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma.

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es auténtica y correcta y cualquier copia adjunta es una copia auténtica del documento original.

DENNIS P. TRAMALONI
Nombre de la Persona que Firma

(firma ilegible)
Firma

Junio 10, 2002
Fecha

Contacto: Bettyann Hedemus

Teléfono: (973) 235-4389

Fax: (973) 235-2363

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documentos: 4

Patente

REEL 012998 SECCION 0425

277

Expediente Caso No. 21100

INVENCION CONJUNTA

TRASPASO

POR CUANTO NOSOTROS, Wendy Lea Corbett, Joseph Samuel Grimsby,
Nancy Ellen Haynes, Robert Francis Kester,
Paige Erin Mahaney, Jagdish Kumar Racha,
Ramakanth Sarabu, Ka Wang

(Cedentes) hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles las cuales se describen y reivindican en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como Expediente Caso No. 2100 US, titulada:

**ACTIVADORES OXIGENADOS-CICLOALQUIL GLUCOQUINASA
Y CICLOALQUIL SUSTITUIDOS**

POR CUANTO, HOFFMANN-LA ROCHE INC., una corporación organizada y existente de conformidad y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey con su lugar de negocios principal en Nutley, New Jersey, desea adquirir todo el interés en y de dicha invención, dicha solicitud y la Patente que se obtendrá de la misma;

AHORA, POR LO TANTO, por y en contraprestación a la suma de Un Dólar (\$1.00), y otras causas contractuales adecuadas pagadas a mí, recibo de lo cual se reconoce por el presente, hemos vendido, cedido y transferido, y mediante el presente vendemos, cedemos y transferimos a **HOFFMANN-LA ROCHE INC.** (Cesionario) y a los representantes legales, sucesores de dicho Cesionario, todos los derechos, títulos e intereses, para todo el mundo, en y de dicha invención y de dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad con base en la fecha de registro de dicha solicitud identificada como Expediente del Caso No. 21100 US y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que puedan resultar incluyendo el derecho de reivindicar respecto de una solicitud de patente y patente subsiguiente de los Estados Unidos y extranjera, la fecha de prioridad de dicha solicitud de conformidad con el estatuto de los Estados Unidos y convenciones o tratados internacionales; y mediante el presente autorizamos y solicitamos la emisión de dichas patentes, nacionales y extranjeras, de conformidad con los términos de este Acuerdo;

Y SEGUN DICHAS CAUSAS CONTRACTUALES, nosotros por el presente acordamos y convenimos con dicho Cesionario que no ejecutaremos ningún escrito, ni haremos ningún acto que entre en conflicto con el presente, y que a solicitud, ejecutaremos en cualquier momento, sin ninguna contraprestación adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, dichas cesiones adicionales y

279

otros escritos y haremos dichos actos adicionales según lo considere necesario o deseable dicho Cesionario para perfeccionar el disfrute de esta cesión por parte del Cesionario y que brindaremos toda la asistencia necesaria para hacer la solicitud y obtener Patente de carácter provisional, original, de continuación, continuación en parte, divisional, de re emisiones, re examen o prórroga de los Estados Unidos o de cualquiera y todos los países extranjeros sobre dicha invención, y haremos cumplir todos los derechos u objetos de propiedad personal en invención y que haremos cumplir todos los derechos u objetos de propiedad personal en acción acumulados como resultado de dichas solicitudes o patentes, incluyendo, sin limitación a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda dichas solicitudes o patentes, y la ejecución de declaraciones preliminares y otras declaraciones, entendiéndose que el acuerdo anterior será obligatorio y entrará en vigencia para el beneficio de los cesionarios y representantes legales de las partes del presente.

Patente

REEL 012998 SECCION 0426

280
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos firmado y colocado nuestro sello el

25 de abril del 2002

Nutley, New Jersey, EE.UU.

(firma: ilegible)

Wendy Lea Corbett

(firma: ilegible)

Joseph Samuel Grimsby

(firma: ilegible)

Nancy Ellen Haynes

(firma: ilegible)

Robert Francis Kester

(firma ilegible)

Paige Brin Mahaney

(firma ilegible)

Jagdish Kumar Racha

(firma ilegible)

Ramakanth Sarabu

(firma ilegible)

Ka Wang

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 25 de abril del 2002, comparecieron personalmente ante mí

Wendy Lea Corbett, Joseph Samuel Grimsby,
Nancy Ellen Haynes, Robert Francis Kester,
Paige Erin Mahaney, Jagdish Kumar Racha,
Ramakanth Sarabu, Ka Wang

a quienes conozco como las personas descritas en la Cesión anterior, quienes
reconocieron ser los que ejecutaron la Cesión anterior como un acto libre de su
parte para los fines allí expresados.

(firma: ilegible)

NELLIE A. DANZI

Notario Público de New Jersey

119880

Mi Comisión Expira el 22 de julio de 2.005

PATENTE

REGISTRADO: 06/17/2002

REEL: 012998 SECCION 0427

282
281

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by H.L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the third of February, 2003

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 03008847-2

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Patrick O. Hatchett
Patrick O. Hatchett

283

A 952633

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

January 27, 2003

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
June 17, 2002



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

C6 LOMAK

284

06-21-2002
102130415

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

OFFICE OF PUBLIC RECORDS

FORM COVER SHEET

2002 JUN 17 PM 4:07

PATENTS ONLY

FINANCE SECTION

Case Docket No. 21100 US

6-17-02

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

- 1) Wendy Lea Corbett
- 2) Joseph Samuel Grimsby
- 3) Nancy-Elle Haynes
- 4) Robert Francis Kester
- 5) Paige Erin Mahoney
- 6) Jagdish Kumar Rasha
- 7) Ramakanth Sarabu
- 8) Ka Wang

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: BOYFRIEND-2A ROCKS INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment

☐ Merger

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

☐ Security Agreement

☐ Change of Name

☐ Other

City: ROCKY HILL State: CT Zip: 07110

Execution Date: April 25, 2002

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPL. SERIAL NO. 60/376,161 FILED: April 26, 2002

U.S. PATENT OFFICE
4.00 CH

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

U.S. PATENT OFFICE
4.00 CH

PATENT
REEL: 012998 FRAME: 0424

285

285

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: NEWARK State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

DENNIS P. TRANALONI
Name of Person Signing


Signature

June 10, 2002
Date

CONTACT: Bettyann Madams
TELEPHONE: (973) 235-4363
FAX: (973) 235-2363

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

121135

PATENT
REEL: 012998 FRAME: 0426

786

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Wendy Lea Corbett, Joseph Samuel Grimsby, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Paige Erin Mahaney, Jagdish Kumar Racha, Ramakanth Sarabu, Ka Wang,

(Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 21100 US, entitled

**SUBSTITUTED-CYCLOALKYL AND
OXYGENATED-CYCLOALKYL GLUCOKINASE ACTIVATORS**

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 21100 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing ~~any~~ rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

PATENT
REEL: 012998 FRAME: 0426

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 25TH
Day of April, 2002.

287

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Wendy Lea Corbett
Wendy Lea Corbett

Joseph Samuel Grimsby
Joseph Samuel Grimsby

Nancy-Ellen Haynes
Nancy-Ellen Haynes

Robert Francis Kester
Robert Francis Kester

Paige Erin Mahoney
Paige Erin Mahoney

Jagdish Kumar Racha
Jagdish Kumar Racha

Ramakanth Sarabu
Ramakanth Sarabu

Ka Wang
Ka Wang

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On April 25, 2002, before me personally appeared

Wendy Lea Corbett, Joseph Samuel Grimsby, Nancy-Ellen Haynes,
Robert Francis Kester, Paige Erin Mahoney, Jagdish Kumar Racha,
Ramakanth Sarabu, Ka Wang

to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they
executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.

Nellie A. Danzi

119880

NELLIE A. DANZI
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires July 22, 2005

287



288

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

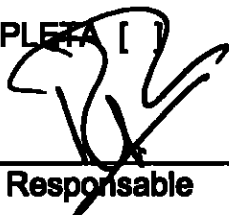
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA
Apoderado(a)
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación N°	04-105761
	Solicitud internacional	PCT/EP03/03844
	Fecha inicio fase nacional	2004-11-26
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1659
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.


Cúmplase
Dado en Bogotá D C,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.