Q.F.

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE Nº 05-54873

54. TÍTULO "ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA PIRIDIN O PIRAZIN-5-SUSTITUIDOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 241/26 A61K31/50 A61P3/10.

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 7 JUN 2005

(FORMA P 10)

SS

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 05854673 00000000 Folios: 446
Fecha (AMD): 2005-06-07 16:34:40
Tramite : 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 12-07-05

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: jllcco@lloredacamacho.com**	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	**Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE** **Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia** **Teléfono: 3264270 Fax: 6069701** **E-mail: jllcco@lloredacamacho.com**	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	**Nombre: CHEN, Shaoqing; CORBETT, Wendy, Lea; GUERTIN, Kevin, Richard; HAYNES, Nancy-Ellen; KESTER, Robert, Francis; MENNONA, Francis, A.; MISCHKE, Steven, Gregory; QIAN, Yimin; SARABU, Ramakanth; SCOTT, Nathan, Robert y THAKKAR, Kshitij, Chhabilbhai.** **Dirección: 52 Whitehead Road, Bridgewater, NJ 08807; 1012 Stanton-Lebanon Road, Lebanon, NJ 08833; 14 Wedgewood Drive, Apt. 20, Verona, NJ 07044; 508 Linden Place, Cranford, NJ 07016; 162 Forest Hill Road, West Orange, NJ 07052; 380 Bloomfield Avenue, Nutley, NJ 07110; 118 Beechwood Road, Florham Park, NJ 07932; 81 Agawan Drive, Wayne, NJ 07470; 3 Candlewick Drive, Towaco, NJ 07082; 14 Pitcairn Road, Livingstone, NJ 07039 y 134 Passaic Avenue, Apt. A-13, Nutley, NJ 07110.** **Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.**	

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2003/014055 Fecha: 11/12/03
Publicación Internacional No. WO 2004/052869 A1 Fecha: 24/06/04

⑥ Título (54) "ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA PIRIDIN O PIRAZIN- 5-SUSTITUIDOS"

⑦ Clasificación Internacional (51) C07D 241/26 A61K31/50 A61P3/10.

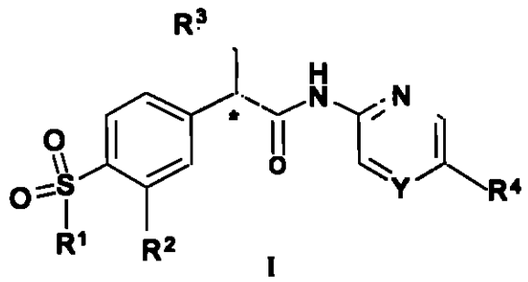
⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US US	12/12/02 24/11/03	60/432,806 60/524,531

⑨ Comprobante de Pago No. 05 - 39.740 **Fecha:** 01-06-05

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] 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)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] 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.
- [x] 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.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



I

(12) Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 39,740
FECHA : JUNIO 1 DE 2005

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 05054873 00000000 Folios: 446
Fecha (AMD): 2005-06-07 16:34:48
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39077533	01/06/2005	9,774,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL : $	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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 esta 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

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 LLOREDA 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

CONSUL NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO
SE ACEPTA PARA SOLICITAR QUE LA
QUE SE VENDE A LA VISTA
12 MAY 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

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

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

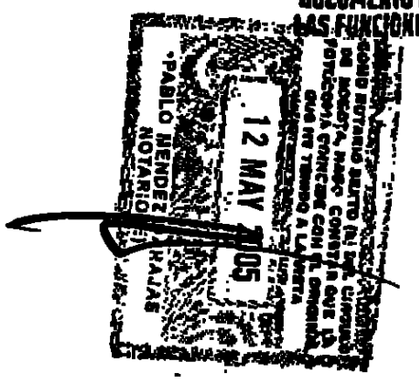
María Urdaneta

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



5

Los 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 6o., 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 parágrafo 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 designe, 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 AYO y/o IGNACIO ALVAREZ, para ledad Industrial la nto y de cualquier otorgue a nombre

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 Bogota, 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 GUSTAV 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 amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; 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 hereunto 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.

... BOGOTA, D.C. ... 12 MAY 2005 ...

Given and signed this 11th day of August 2004.

F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea {ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de **F.HOFFMANN-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 19 junio 1997. 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).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

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.

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

2 Fr.
DR. PETER KUSTER

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Allg. Prot.- 4 Lit. 20

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
12 MAY 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by ....

3. in his/her function as ....

4. and certified by the seal of the ....

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 18. Aug. 2004

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

8. No. 2835 / 13 776

9. Seal/stamp: 10. Signature:

Ruedi Eggs

STATE CHANCERY · BASLE · CITY

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

12 MAY 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

folios 8 y 9 extracto
10 y 11 tarjetas

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	05054873 No de Unidades	No de Folio
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene Arte final

7

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No.	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)*
PCT/EP 03/14055	11/12/2003	12/12/2002
Solicitante		
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 4 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia escrita.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla I).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla II).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA PIRIDIN O PIRAZIN-5-SUSTITUIDOS

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/14055

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07D241/26 A61P3/10 A61K31/50 C07D213/78 C07D241/20
C07D213/76 C07D213/75 C07D413/04 C07D417/06 C07D403/06
C07D405/04 C07D405/06 C07D403/04 C07D409/04 A61K31/501

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

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, WPI Dato, PAJ, CHEM ABS Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 00 58293 A (HOFFMANN LA ROCHE) Octubre 5 de 2000 (2000-10-05) reivindicaciones; ejemplos 44, 48, 53, 73, 74, 76, 92, 9495, 96, 101	1-80

☐ 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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
Abril 1 de 2004	08/04/2004
Nombre y dirección de correo de ISA	**Funcionario autorizado**
Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Schmid, J-C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/14055

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 A61K31/44 A61K31/4436

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)

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)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.

☐ 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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
Abril 1 de 2004	

Nombre y dirección de correo de ISA	Funcionario autorizado
Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2 NL- 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Schmid, J-C

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/14055

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0058293 A	05-10-2000	AU 767830 B2	27-11-2003
		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
		HR 20010688 A1	30-06-2003
		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
		US 2004014968 A1	22-01-2004
		US 6610846 B1	26-08-2003
		ZA 200107833 A	23-12-2002

Si
12

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
Case 21101		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP 03/14055	11/12/2003	12/12/2002
Applicant		
F.HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   [ ] the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

   b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search 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

2. [ ] Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. [ ] Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

   [ ] the text is approved as submitted by the applicant.

   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   5-SUBSTITUTED-PYRAZINE OR PYRIDINE GLUCOKINASE ACTIVATORS

5. With regard to the abstract,

   [X] the text is approved as submitted by the applicant.

   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

   [ ] as suggested by the applicant.

   [ ] because the applicant failed to suggest a figure.

   [ ] because this figure better characterizes the invention.

   [ ] None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

13

International Application No
PCT/EP 03/14055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D241/26 A61P3/10 A61K31/50 C07D213/78 C07D241/20
C07D213/76 C07D213/75 C07D413/04 C07D417/06 C07D403/06
C07D405/04 C07D405/06 C07D403/04 C07D409/04 A61K31/501

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

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, PAJ, 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.
A	WO 00 58293 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5 October 2000 (2000-10-05) claims; examples 44,48,53,73,74,76,92,9495,96,101	1-80

☐ 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	Date of mailing of the international search report
1 April 2004	08/04/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Schmid, J-C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/14055

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/44 A61K31/4436

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)

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

[ ] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] 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	Date of mailing of the international search report
1 April 2004	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Schmid, J-C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/14055

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0058293 A	05-10-2000	AU 767830 B2	27-11-2003
		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
		HR 20010688 A1	30-06-2003
		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
		US 2004014968 A1	22-01-2004
		US 6610846 B1	26-08-2003
		ZA 200107833 A	23-12-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACI N DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
Junio 24 de 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2004/052869 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 241/26, A61P 3/10, A61K 31/50, C07D 213/78, 241/20, 213/76, 213/75, 413/04, 417/06, 403/06, 405/04, 405/06, 403/04,409/04, A61K 31/501, 31/44, 31/4436

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2003/014055

(22) Fecha de Registro Internacional: Diciembre 11 de 2003 (11.12.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/432,806	Diciembre 12 de 2002 (12.12.2002)	US
60/524,531	Noviembre 24 de 2003 (24.11.2003)	US

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

(72) Inventores: CHEN, Shaoqing; 52 Whitehead Road, Bridgewater, NJ 08807 (US). CORBETT, Wendy, Lee; 1012 Stanton-Lebanon Road, Lebanon, NJ 08833 (US). GUERTIN, Kevin, Richard; 14 Wedgewood Drive, Apt. 20, Verona, NJ 07044 (US). HAYNES, Nancy-Ellen; 508 Linden Place, Cranford, NJ 07016 (US). KESTER, Robert, Francis; 162 Forest Hill Road, West Orange, NJ 07052 (US). MENNONA, Francis, A.; 380 Bloomfield Avenue, Nutley, NJ 07110 (US).MISCHKE, Steven, Gregory; 118 Beechwood Road, Florham Park, NJ 07932 (US). QIAN, Yimin; 81 Agawan Drive, Wayne, NJ 07470 (US). SARABU, Ramakanth; 3 Candlewick Drive, Towaco, NJ 07082 (US). SCOTT, Nathan, Robert; 14 Pitcairn Road, Livingstone, NJ 07039 (US). THAKKAR, Kahitij, Chhabilbhai; 134 Passaic Avenue, Apt. A-13, Nutley, NJ 07110 (US).

(74) Agente: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

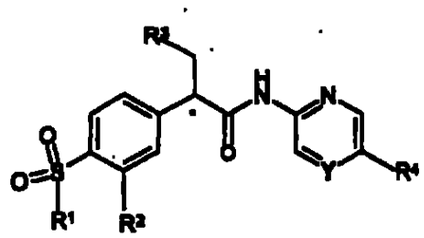
(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG,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

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroasiatica (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).

Publicada:
- *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: "ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA PIRIDIN O PIRAZIN-5-SUSTITUIDOS"



(I)

(57) Resumen: La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) donde las designaciones de los sustituyentes se proporcionan en la descripción. También se proporcionan las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dichos compuestos activadores de la glucoquinasa que son útiles en el tratamiento de la diabetes tipo II.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
24 June 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/052869 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 241/26, A61P 3/10, A61K 31/50, C07D 213/78, 241/20, 213/76, 213/75, 413/04, 417/06, 403/06, 405/04, 405/06, 403/04, 409/04, A61K 31/501, 31/44, 31/4436

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/014055

(22) International Filing Date:
11 December 2003 (11.12.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/432,806 12 December 2002 (12.12.2002) US
60/524,531 24 November 2003 (24.11.2003) US

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

(72) Inventors: CHEN, Shaoqing; 52 Whitehead Road, Bridgewater, NJ 08807 (US). CORBETT, Wendy, Lee; 1012 Stanton-Lebanon Road, Lebanon, NJ 08833 (US). GUERTIN, Kevin, Richard; 14 Wedgewood Drive, Apt. 20, Verona, NJ 07044 (US). HAYNES, Nancy-Ellen; 508 Linden Place, Cranford, NJ 07016 (US). KESTER, Robert, Francis; 162 Forest Hill Road, West Orange, NJ 07052 (US). MENNONA, Francis, A.; 380 Bloomfield Avenue, Nutley, NJ 07110 (US). MISCHKE, Steven, Gregory; 118 Beechwood Road, Florham Park, NJ 07932 (US). QIAN, Yimin; 81 Agawam Drive, Wayne, NJ 07470 (US). SARABU, Ramakanth; 3 Candlewick Drive, Towaco, NJ 07082 (US). SCOTT, Nathan, Robert; 14 Pitcairn Road, Livingstone, NJ 07039 (US). THAKKAR, Kahitij, Chhabilbhai; 134 Passaic Avenue, Apt.A-13, Nutley, NJ 07110 (US).

(74) Agent: WITTE, Hubert; 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(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, EG, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

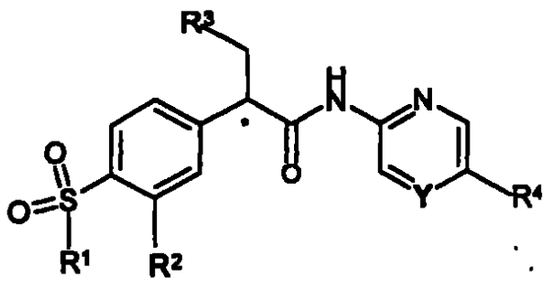
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF,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

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.

WO 2004/052869 A1

(54) Title: 5-SUBSTITUTED-PYRAZINE OR PYRIDINE GLUCOKINASE ACTIVATORS



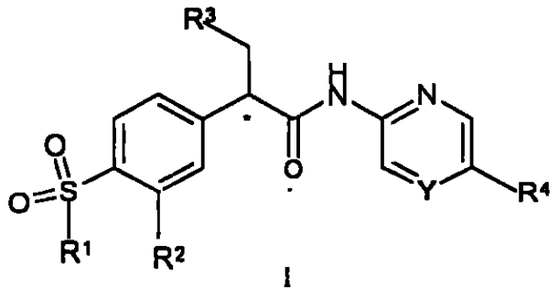
(I)

(57) Abstract: The present invention provides a compound according to formula (I) where the substituent designations are provided in the specification. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to formula (I) are also provided, said compounds being glucokinase activators which are useful in the treatment of type II diabetes.

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I



I

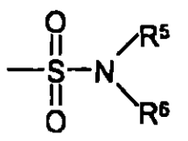
en donde R^1 es un alquilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

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

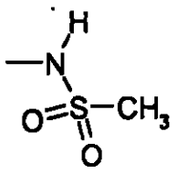
R^3 es cicloalquilo con de 4 a 6 carbonos;

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

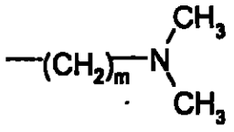
R^4 es un sustituyente en la posición 5 del anillo de piridina o pirazina seleccionado de



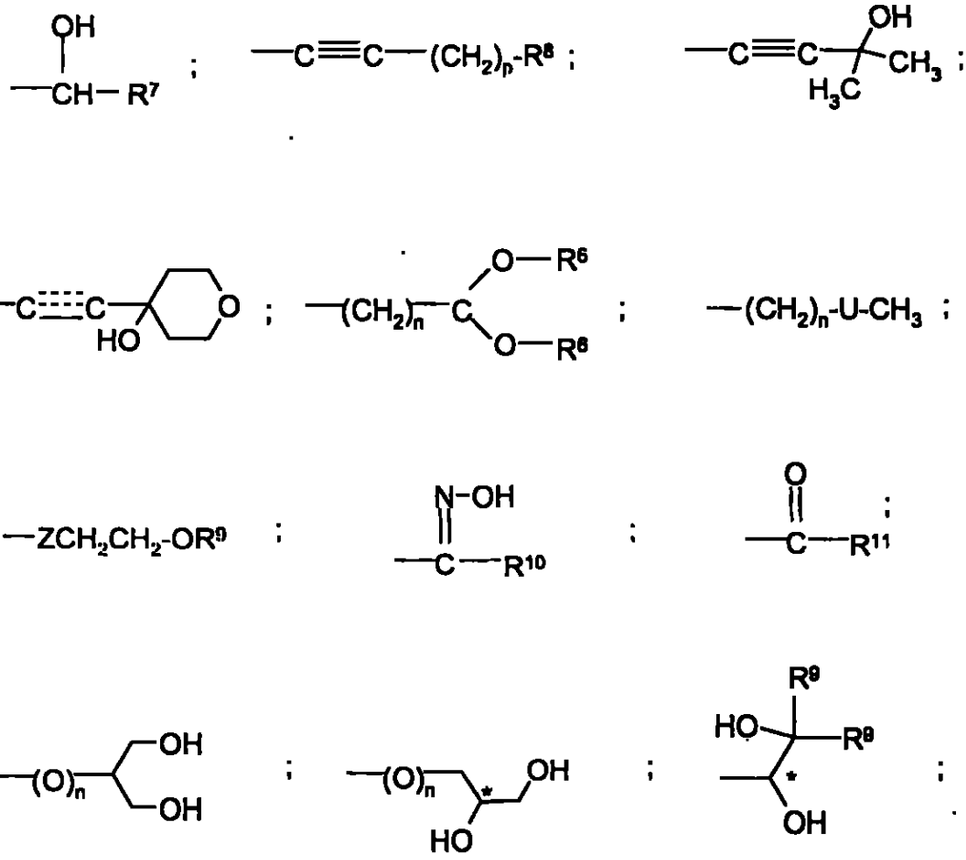
;



;



;



$-(CH_2)_n-Q$, en donde Q es un anillo heterocíclico sustituido, saturado de 5 miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico conteniendo dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y sustituido en cada uno de los dos carbonos del anillo con un grupo oxo, y opcionalmente sustituido en el carbono del anillo enlazante con un sustituyente que es metilo o amino; $-(CH_2)_n-V$, en donde V es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros sin sustituir o monosustituido unido por un carbono del anillo, cuyo dicho anillo heterocíclico contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno; dicho anillo heterocíclico mono-sustituido siendo un anillo heterocícli-

co que está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo e hidroxilo;

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

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

R^5 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^6 es alquilo inferior;

R^7 es alquilo inferior, ciano, o $-C(=O)NH_2$;

R^8 es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina;

R^9 es hidrógeno o metilo;

R^{10} es alquilo inferior, ciano, o $-NH_2$;

R^{11} es hidrógeno, alquilo inferior, o NHOH;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 1 ó 2;

U es S, SO, ó SO_2;

Z es O, S, ó NH;

---- denota un enlace opcional;

* denota un átomo de carbono asimétrico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es hidrógeno o halo.

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

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es ciclopentilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-(CH_2)_n-U-CH_3$.

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

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

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

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

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

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

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

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde U es SO_2.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde R^4 es $-ZCH_2CH_2-OR^9$.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^4 es $-SCH_2CH_2OH$.

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

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

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-NHSO_2CH_3$.

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

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

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

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-(CH_2)_m-N(CH_3)CH_3$.

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-

N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-C(=O)R^{11}$.

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

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

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

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

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

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

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

$-(CH_2)_n-C(OCH_3)OCH_3$.

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

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

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

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

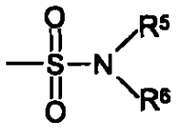
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

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

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

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

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

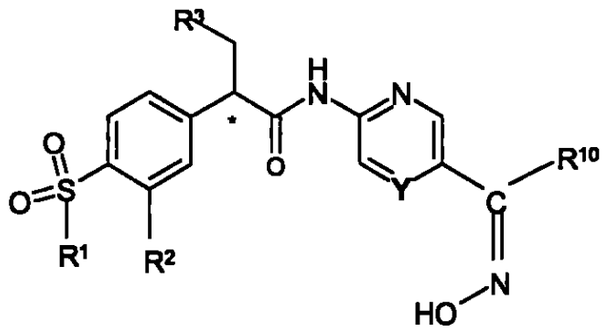


30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, que se selecciona de

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

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

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



II

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R^{10} es metilo o $-NH_2$.

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

es

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

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

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

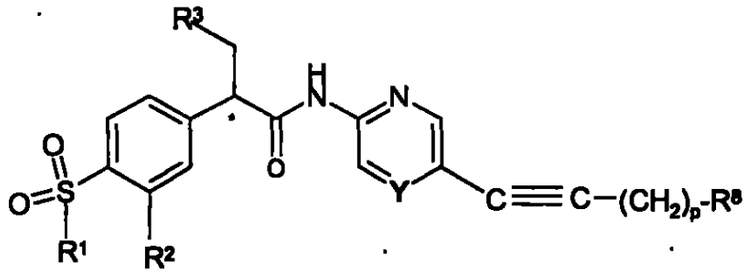
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, que es

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

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

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

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



III

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

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en donde R^{8} es hidroxilo o dimetilamina.

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

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

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

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

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 se selecciona de

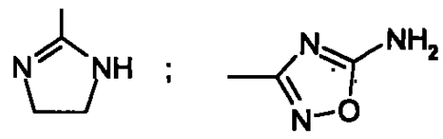
un heterociclo aromático sin sustituir de cinco o seis miembros unido por un átomo de carbono del anillo, con dicho heterociclo aromático de cinco o seis miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno o nitrógeno;

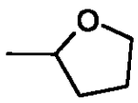
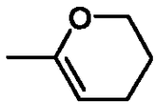
o un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo arilo mono-sustituido estando mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea la de dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado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

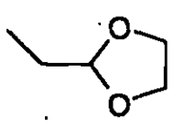
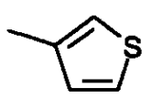
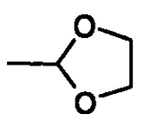
43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en donde R^4 es un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido seleccionado del grupo que consiste de arilo sin sustituir, arilo sustituido con metoxilo y arilo sustituido con hidroxilo.

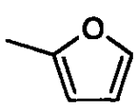
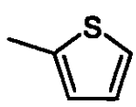
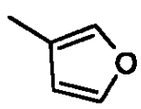
44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

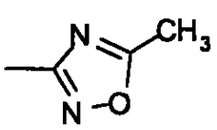
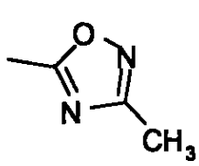
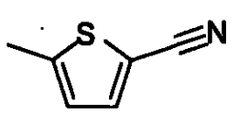
donde R^4 es un heterociclo aromático seleccionado del grupo que consiste en:


;

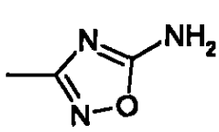
;

;

;


;

;

;


;

;

;


;

y


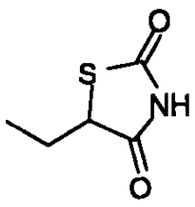
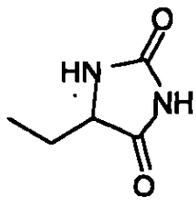
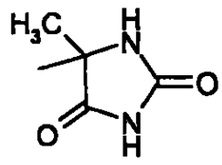
45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^4 es



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

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

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



y


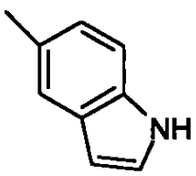
48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 47, que es

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

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

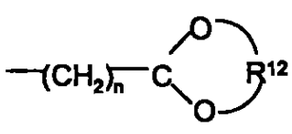
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida.

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



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

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



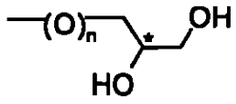
en donde R^{12} es una cadena alquilo no ramificada de 2 ó 3 átomos de carbono en donde la cadena, en combinación con

los átomos de oxigeno a los que está unida, forman un anillo de cinco o seis miembros.

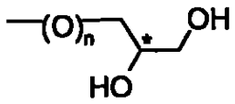
53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla racémica en el carbono quiral en el que CH_2R^3 es un sustituyente.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está en la configuración R en el carbono quiral en el que -CH_2R^3 es un sustituyente.

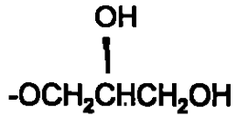
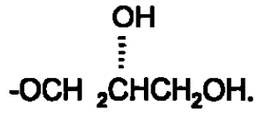
55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla racémica sobre el carbono quiral de R^4 donde R^4 es



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

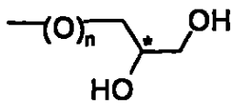


y n es 1, la configuración es

 o 

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

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

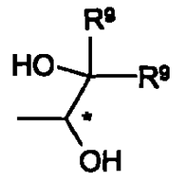


y n es cero, la configuración es

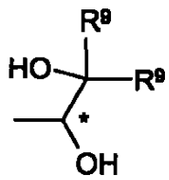


59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 58, en donde R^4 está en la configuración R.

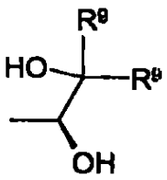
60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla racémica en el carbono quiral de R^4 donde R^4 es



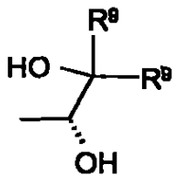
61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R^4 es



la configuración es

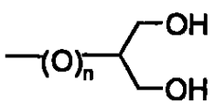


o



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

(5-tiofen-2-il-pirazin-2-il)-propionamida,

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

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

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

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

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

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

y sales farmaceuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

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

y sales farmaceuticamente aceptables de los mismos.

66. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

68. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

69. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 68 donde el compuesto se selecciona de:

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-

hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida;

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

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

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

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

70. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:

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

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

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

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

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

71. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:

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

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

sales farmaceuticamente aceptables de los mismos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

72. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 para su uso como una sustancia terapéutica activa.

73. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 para la prevención de la diabetes tipo II.

74. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 para el tratamiento de la diabetes de tipo II.

75. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la diabetes tipo II.

76. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 para la preparación de un medicamento para la prevención de la diabetes tipo II.

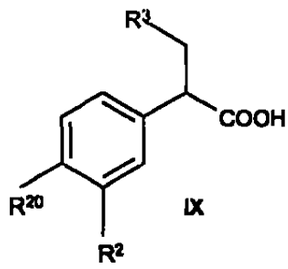
77. Un método para el tratamiento de la diabetes tipo II en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67.

78. Un método para el tratamiento preventivo o terapéutico de la diabetes de tipo II, cuyo método comprende la ad-

ministración de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 67 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un ser humano o animal en una cantidad desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1.000 mg por día.

79. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67, cuyo procedimiento comprende:

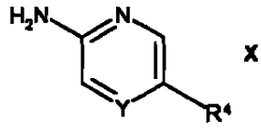
(a) La reacción de un compuesto de fórmula IX



IX

en donde R^{20} es sulfonil alquilo inferior o un grupo funcional que será convertido en una alquil inferior sulfona, R^2 y R^3 son tal como se definen en la reivindicación 1;

con un compuesto de fórmula X



X

en donde Y y R^4 son tal como se definen en la reivindicación 1,

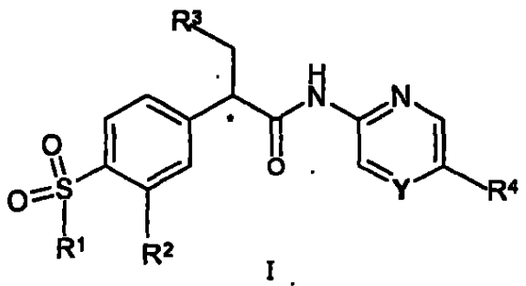
para producir un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1.

80. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 cuando es preparado mediante el procedimiento de la reivindicación 79.

81. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

What is claimed is:

1. A compound according to formula I



I

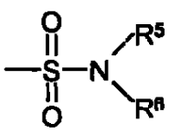
wherein R^1 is a lower alkyl having from 1 to 5 carbon atoms;

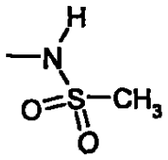
R^2 is hydrogen, halo, nitro, cyano, methyl, trifluoromethyl, hydroxy, or methoxy;

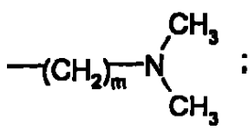
R^3 is cycloalkyl having from 4 to 6 carbons;

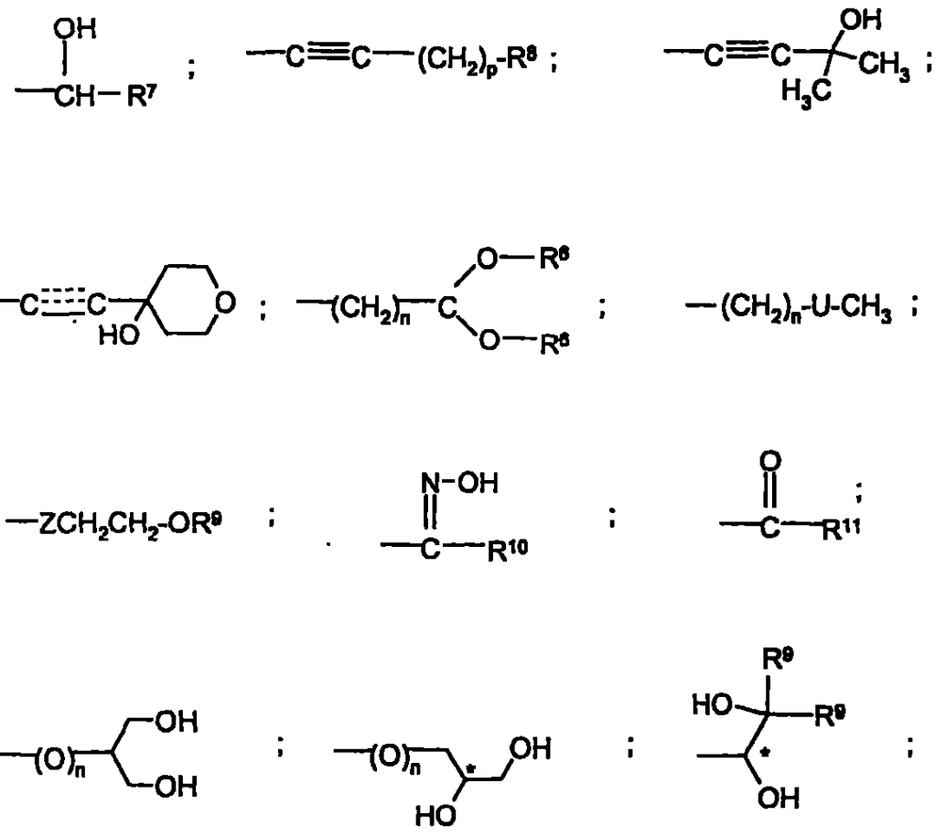
Y is independently selected from the group of CH and N to form a pyridine or pyrazine ring, respectively;

R^4 is a substituent in position 5 of the pyridine or pyrazine ring selected from

 ;

 ;

 ;



$-(CH_2)_n$-Q, wherein Q is a 5-membered saturated, substituted, heterocyclic ring connected by a ring carbon atom, said heterocyclic ring containing two heteroatoms selected from nitrogen, sulfur and oxygen, and substituted at each of two ring carbons with an oxo group, and optionally substituted at the connecting ring carbon with a substituent which is methyl or amino;

$-(CH_2)_n$-V, wherein V is an unsubstituted or mono-substituted five-or six-membered saturated or unsaturated heterocyclic ring connected by a ring carbon, which said heterocyclic ring containing from one to three hetero atoms selected from sulfur, oxygen or nitrogen; said mono-substituted heterocyclic ring being a heterocyclic ring which is mono-substituted with a substituent selected from the group consisting of cyano, halo, nitro, amino, methyl, methoxy and hydroxy;

or a nine-or ten- membered bicyclic heterocyclic ring connected by a ring carbon atom, said bicyclic heterocyclic ring containing one hetero atom seleced from the group consisting of oxygen, nitrogen or sulfur;

or an unsubstituted or mono-substituted six-membered aryl ring connected by a ring carbon atom, said mono-substituted aryl ring being mono-substituted at a position on a ring carbon atom other than the said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of cyano, halo, nitro, amino, methyl, methoxy, and hydroxy;

R^5 is hydrogen or lower alkyl;
R^6 is lower alkyl;
R^7 is lower alkyl, cyano, or $-C(=O)NH_2$;
R^8 is hydroxy, methoxy, or dimethylamine;
R^9 is hydrogen or methyl;
R^{10} is lower alkyl, cyano, or $-NH_2$;
R^{11} is hydrogen, lower alkyl, or NHOH;

m is 0, 1, 2, or 3;
n is 0 or 1;
p is 1 or 2;
U is S, SO, or SO_2;
Z is O, S, or NH;
----denotes an optional bond;
* denotes an asymmetric carbon atom;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound according to claim 1, wherein R^1 is methyl.

3. The compound according to claim 1, wherein R^2 is hydrogen or halo.

4. The compound according to claim 3, wherein halo is chlorine.

5. The compound according to claim 1, wherein R^3 is cyclopentyl.

6. The compound according to claim 1, wherein R^4 is $-(CH_2)_n$-U-CH_3.

7. The compound according to claim 6, wherein U is S.

8. The compound according to claim 7, which is selected from

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamide; and

3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methanesulfonyl-phenyl)-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamide.

9. The compound according to claim 6, wherein U is SO.

10. The compound according to claim 9, which is

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methanesulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamide.

11. The compound according to claim 6, wherein U is SO_2.

12. The compound according to claim 1, wherein R^4 is $-ZCH_2CH_2-OR^9$.

13. The compound according to claim 9, wherein R^4 is $-SCH_2CH_2OH$.

14. The compound according to claim 10, which is

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide.

15. The compound according to claim 1, wherein R^4 is $-NHSO_2CH_3$.

16. The compound according to claim 15, wherein the compound is selected from

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methanesulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamide; and

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methanesulfonylamino-pyrazin-2-yl)-propionamide.

17. The compound according to claim 1, wherein R^4 is $-(CH_2)_m-N(CH_3)CH_3$.

18. The compound according to claim 17, which is

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyridin-2-yl)-propionamide.

19. The compound according to claim 17, which is

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamide.

20. The compound according to claim 17, which is

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide.

21. The compound according to claim 1, wherein R^4 is $-C(=O)R^{11}$.

22. The compound according to claim 21, which is

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamide.

23. The compound according to claim 21, which is

N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide.

24. The compound according to claim 21, which is

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-isobutyryl-pyrazin-2-yl)-propionamide.

25. The compound according to claim 1, wherein R^4 is $-(CH_2)_n-C(OCH_3)OCH_3$.

26. The compound according to claim 25, which is

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamide.

27. The compound according to claim 1, wherein R^4 is $-C(OH)R^7$.

28. The compound according to claim 27, which is selected from

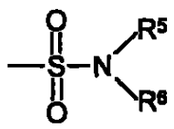
2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamide; and

N-[5-(Carbamoyl-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide.

29. The compound according to claim 1, wherein R^4 is

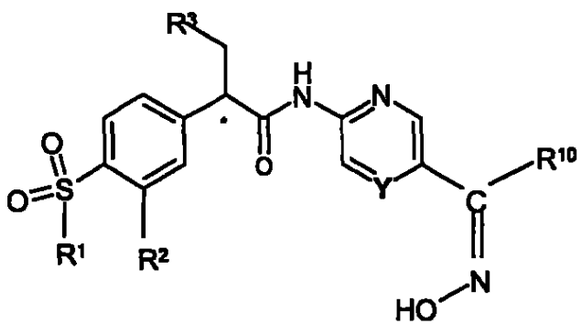


30. The compound according to claim 29, which is selected from

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamide; and

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamide.

31. The compound of claim 1 according to formula II,



II

32. The compound according to claim 31, wherein R^{10} is methyl or $-NH_2$.

33. The compound according to claim 32, which is

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide.

34. The compound according to claim 32, which is

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyridin-2-yl]-propionamide.

35. The compound according to claim 32, which is

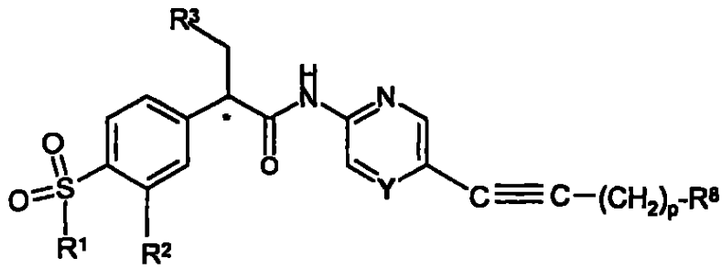
3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionamide.

36. The compound according to claim 32, which is

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide.

37. The compound of claim 1, according to formula III,

86



III

38. The compound according to claim 37, wherein p is 1.

39. The compound according to claim 37, wherein R^8 is hydroxy or dimethylamine.

40. The compound according to claim 37, which is

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide.

41. The compound according to claim 37, which is

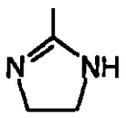
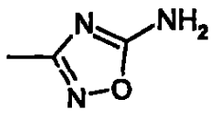
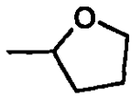
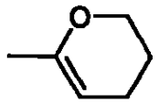
2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide.

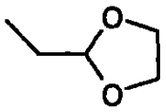
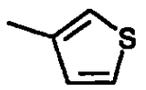
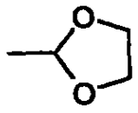
42. The compound according to claim 1, wherein R^4 is selected from
an unsubstituted five- or six-membered heteroaromatic ring connected by a ring carbon atom, with said five- or six-membered heteroaromatic ring containing one heteroatom selected from sulfur, oxygen or nitrogen;

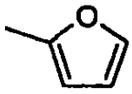
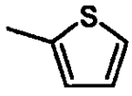
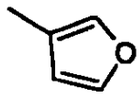
or an unsubstituted or mono-substituted 6-membered aryl ring connected by a ring carbon atom, said mono-substituted aryl ring being mono-substituted at a position on a ring carbon atom other than the said connecting carbon atom with a substituent selected from the group consisting of chloro, bromo, nitro, amino, methyl, methoxy or hydroxy.

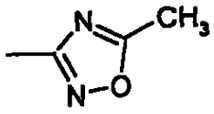
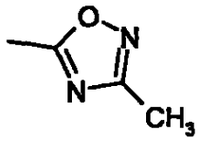
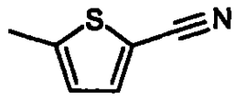
43. The compound according to claim 42, wherein R^4 is an unsubstituted or mono-substituted 6-membered aryl ring selected from the group consisting of unsubstituted aryl, aryl substituted with methoxy and aryl substituted with hydroxy.

44. The compound according to claim 1, wherein R^4 is an unsubstituted or substituted heteroaromatic ring selected from the group consisting of:

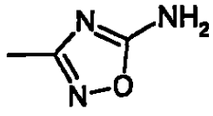

;

;

;

;


;

;

;


;

;

;


;

; and


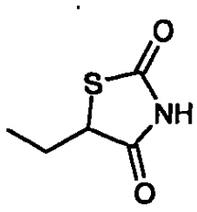
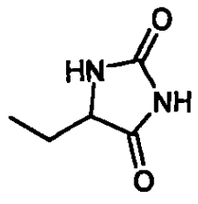
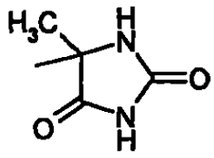
45. The compound according to claim 44, wherein R^4 is



46. The compound according to claim 45, which is

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide.

47. The compound according to claim 1, wherein R^4 is a substituted heteroaromatic ring selected from the group consisting of:



and


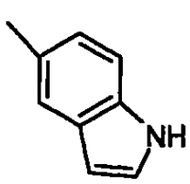
48. The compound according to claim 47, which is

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide.

49. The compound according to claim 47, which is

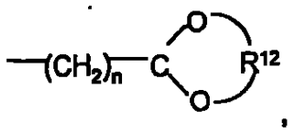
2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide.

50. The compound according to claim 1, wherein R^4 is a bicyclic heteroaromatic ring which is



51. The compound according to claim 1, wherein R^6 is methyl or ethyl.

52. The compound according to claim 1, wherein R^4 is

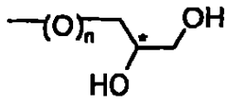


wherein R^{12} is an unbranched alkyl chain of 2 or 3 carbon atoms wherein the chain, in combination with the oxygen atoms to which it is bonded, forms a five-or six membered-ring.

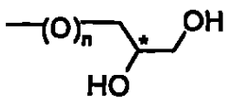
53. The compound according to claim 1, which is a racemic mixture at the chiral carbon upon which $-CH_2R^3$ is a substituent.

54. The compound according to claim 1, which is in the R configuration at the chiral carbon upon which $-CH_2R^3$ is a substituent.

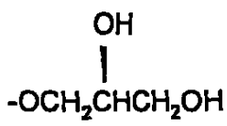
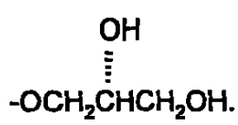
55. The compound according to claim 1, which is a racemic mixture at the chiral carbon of R^4 where R^4 is



56. The compound according to claim 1, wherein when R^4 is

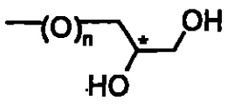


and n is 1, the configuration is

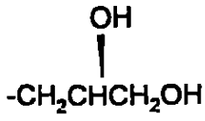
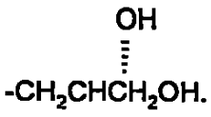
 or  .

57. The compound according to claim 56, wherein R^4 is in the R configuration.

58. The compound according to claim 1, wherein when R^4 is

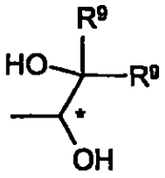


and n is zero, the configuration is

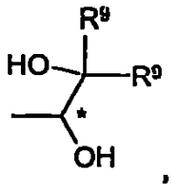
 or 

59. The compound according to claim 58, wherein R^4 is in the R configuration.

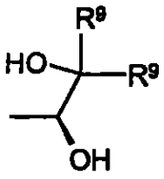
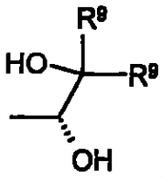
60. The compound according to claim 1, which is a racemic mixture at the chiral carbon of R^4 where R^4 is



61. The compound according to claim 1, wherein when R^4 is

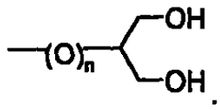


the configuration is

 or 

62. The compound according to claim 61, wherein R^4 is in the S configuration.

63. The compound according to claim 1, wherein R^4 is



64. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyridin-2-yl]-propionamide,

3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

3-cyclopentyl-2(R)-(4-methanesulfonyl-phenyl)-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methanesulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylsulfamoyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methanesulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methanesulfonylamino-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyridin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methylsulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide,

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide,

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-hydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-isobutyryl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamide,

N-[5-(Carbamoyl-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

5-[2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionylamino]-pyrazine-2-carboxylic acid hydroxyamide,

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-*N*-(5-methylsulfanylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-*N*-(5-methanesulfonylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-*N*-(5-dimethylaminomethyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-*N*-[5-(5-methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

3-Cyclopentyl-*N*-[5-(1-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-*N*-[5-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-*N*-(5-methylsulfanylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-*N*-[5-(cyano-hydroxyimino-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-*N*-(5-methanesulfinylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-[1,3]dioxolan-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-[1,3]dioxolan-2-ylmethyl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-5-(2-methoxyethoxy-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-2(R),3-dihydroxy-propoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,2-dimethoxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-5-[(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethynyl)pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methoxy-prop-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methanesulfonyl-phenyl)-N-[5-(3-methoxyprop-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(S),3-dihydroxy-propoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydropyran-4-yl-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-but-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-1(R),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamid,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-ethoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methanesulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-[5-1(S),2-dihydroxy-ethyl]-2(R)-(4-methanesulfonyl-3-methyl)-propionamide,

, 3-Cyclopentyl-N-[5-(4-hydroxy-tetrahydro-pyran-4-ylethynyl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(4-methanesulfonyl-3-methyl-phenyl)-propionamide,

3-Cyclopentyl-N-[5-1(R),2-dihydroxy-ethyl]-2(R)-(4-methanesulfonyl-3-methyl)-propionamide,

. 3-Cyclopentyl-2(R)-(4-methanesulfonyl-phenyl)-N-[5-(3-hydroxy-3-methyl-but-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

/2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethoxy)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

/2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methoxyphenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

,2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydoxyphenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

/2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1,2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

i2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(R),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(4-methyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(tetrahydro-furan-2-yl)-pyridin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-furan-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-methoxy-phenyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-methoxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylamino)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1H-indol-5-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(5,6-dihydro-4H-pyran-2-yl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-thiophen-2-yl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-thiophen-3-yl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-furan-3-yl-pyrazin-2-yl)-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-N-[5-(5-cyano-thiophen-2-yl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamide,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-{5-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-pyrazin-2-yl}-propionamide trifluoro-acetic acid salt,

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(S),3-dihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2(R),3-dihydroxy-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide,

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

65. A compound according to claim1, selected from the group consisting of:

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methanesulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methanesulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyridin-2-yl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide;

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamide;

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamide;

N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide, and

pharmaceutically acceptable salts thereof.

66. A compound according to claim 1, comprising the compound 2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

67. A compound according to claim 1, comprising the compound 2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

68. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any of claims 1 to 67 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

69. A pharmaceutical composition according to claim 68 wherein the compound is selected from:

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methylsulfanyl-pyrazin-2-yl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methanesulfinyl-pyrazin-2-yl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-prop-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-methanesulfonylamino-pyridin-2-yl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyridin-2-yl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethylamino-pyrazin-2-yl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-dimethylamino-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-pyrazin-2-yl]-2(R)-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide;

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-formyl-pyrazin-2-yl)-propionamide;

2-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(2,4-dioxo-thiazolidin-5-ylmethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-(5-dimethoxymethyl-pyrazin-2-yl)-propionamide;

N-(5-Acetyl-pyrazin-2-yl)-2-(3-chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-N-[5-(cyano-hydroxy-methyl)-pyrazin-2-yl]-3-cyclopentyl-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide; and

pharmaceutically acceptable salts thereof;
and a pharmaceutically acceptable carrier.

70. The pharmaceutical composition according to claim 69, wherein the compound is selected from the group consisting of:

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

3-Cyclopentyl-2(R)-N-[5-(N-hydroxycarbamimidoyl)-pyrazin-2-yl]-2-(4-methanesulfonyl-phenyl)-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-hydroxy-prop-1-ynyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide;

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1-(Z)-hydroxyimino-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide, and

pharmaceutically acceptable salts thereof;

and a pharmaceutically acceptable carrier.

71. The pharmaceutical composition according to claim 69, wherein the compound is selected from the group consisting of:

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-ethyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide; and

2(R)-(3-Chloro-4-methanesulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(1(S),2-dihydroxy-2-methyl-propyl)-pyrazin-2-yl]-propionamide; and

pharmaceutically acceptable salts thereof;

and a pharmaceutically acceptable carrier.

72. A compound according to any of claims 1 to 67 for use as a therapeutic active substance.

73. The use of a compound according to any of claims 1 to 67 for the prophylaxis of type II diabetes.

74. The use of a compound according to any of claims 1 to 67 for the treatment of type II diabetes.

75. The use of a compound according to any of claims 1 to 67 for the preparation of a medicament for the treatment of type II diabetes.

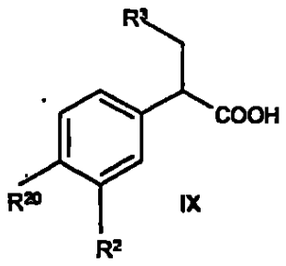
76. The use of a compound according to any of claims 1 to 67 for the preparation of a medicament for the prophylaxis of type II diabetes.

77. A method for the treatment of type II diabetes in a patient in need of such treatment, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any of claims 1 to 67.

78. A method for the prophylactic or therapeutic treatment of type II diabetes, which method comprises administering a compound of any of claims 1 to 67 or a pharmaceutically acceptable salt thereof to a human being or animal in an amount of from about 100 mg to about 1,000 mg per day.

79. A process for the preparation of a compound of formula I according to any of claims 1 to 67, said process comprising:

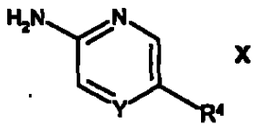
(a) reacting a compound of formula IX



IX

wherein R^{20} is lower alkyl sulfonyl or a functional group that will be converted into a lower alkyl sulfone , R^2 and R^3 are as defined in claim 1;

with a compound of formula X



X

wherein Y and R^4 are as defined in claim 1,

to produce a compound of formula I of claim 1.

80. A compound according to any of claims 1 to 67 when prepared by the process of claim 79.

81. The invention as hereinbefore described.

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 21101	PARA FUTURAS ACCIONES	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP03/14055	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 11/12/2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 12/12/2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D241/26		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte 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 2 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 02/06/2004	Fecha de terminación de este reporte 17/06/2004
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado GELLIE B R Teléfono No. +49 89 2399 2828

I. Base del Reporte

La base de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial.

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como se define en las reivindicaciones, cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) del PCT, esto es, parece ser novedosa, involucrar un nivel inventivo y ser industrialmente aplicable.

Si

76

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
Case 21101		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/EP03/14055	11/12/2003	12/12/2002
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC		
C07D241/26		
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 2 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 consists of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   I ☒ Basis of the report

   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 Article 35(2) 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	Date of completion of this report
02/06/2004	17/06/2004
Name and mailing address of the IPEA/	Authorized officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49-89) 2399-4465	GELLIE B R Tel. (+49-89) 2399 2828

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)

Europäisches Patentamt · European Patent Office · Office européen des brevets

Bo

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

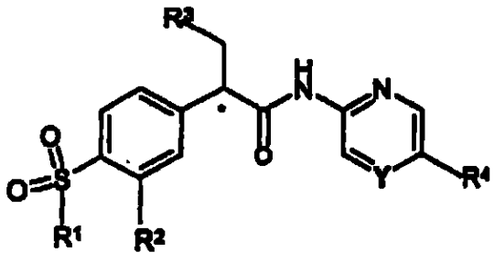
En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA PIRIDIN O PIRAZIN-5-SUSTITUIDOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I



(I)

donde las designaciones de los sustituyentes se proporcionan en la descripción. También se proporcionan las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula I, siendo dichos compuestos activadores de la glucoquinasa que son útiles en el tratamiento de la diabetes tipo II.

ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA PIRIDIN O PIRAZIN-5-SUSTITUIDOS

Caso 21101

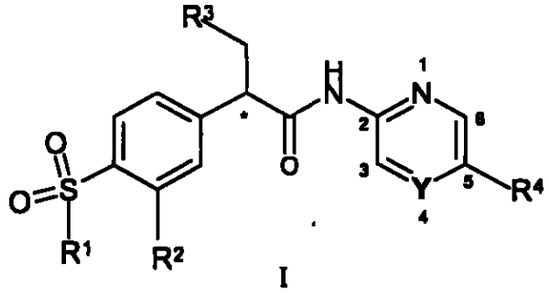
[0001] La glucoquinasa (GK) es una de las cuatro hexoquinasas que se encuentran en mamíferos [Colowick, S.P., en *The Enzymes*, Vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, NY, páginas 1-48, 1973]. Las hexoquinasas catalizan el primer paso del metabolismo de la glucosa, es decir, la conversión de glucosa a glucosa 6-fosfato. La glucoquinasa tiene una distribución celular limitada, se encuentra principalmente en las células β-pancreáticas y células parenquimales del hígado. Además, la GK es un enzima que controla la tasa para el metabolismo de la glucosa en estos dos tipos de células que se sabe que juegan un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en el cuerpo entero [Chipkin, S.R., Kelly, K.L., y Ruderman, N.B. en *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan y G.C. Wier, eds.), Lea y Febiger, Philadelphia, PA, páginas 97-115, 1994]. La concentración de glucosa a la que GK muestra la mitad de la actividad máxima es aproximadamente de 8 mM. Las otras tres hexoquinasas se saturaron con glucosa a concentraciones mucho más bajas (<1 mM). Por consiguiente, el flujo de glucosa a través de la ruta de GK alcanza la concentración de glucosa en sangre aumentando desde niveles en ayunas (5 mM) hasta niveles después de comer (≈10-15 mM) siguiendo una comida que contenga carbohidratos [Printz, R.G., Magnuson, M.A., y Granner, D.K. en *Ann. Rev. Nutrition* Vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier, y D.B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, páginas 463-496, 1993]. Estos hallazgos contribuyeron hace una década a la hipótesis de que GK funciona como un sensor de

glucosa en células β y hepatocitos (Meglasson, M.D. y Matschinsky, F.M. *Amer. J. Physiol.* **246**, E1-E13, 1984). En años recientes, estudios en animales transgénicos confirmaron que la GK desarrolla un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en el cuerpo entero. Los animales que no expresan la GK murieron varios días tras el nacimiento con una diabetes grave mientras que los animales que sobreexpresan GK mejoraron la tolerancia a la glucosa (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. y al., *Cell* **83**, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. y al., *FASEB J.*, **10**, 1213-1218, 1996). Un incremento en la exposición a la glucosa se asoció a través de GK en células β con un incremento de la secreción de insulina y en los hepatocitos para incrementar la deposición de glucógeno y quizás disminuyó la producción de glucosa.

[0002] El hallazgo que la diabetes de tipo II inicio de madurez de jóvenes (MODY-2) es causada por pérdida de mutaciones funcionales en el gen GK sugiere que GK también funciona como un sensor de glucosa en humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. y al., *Biochem. J.* **309**, 167-173, 1995). Evidencias adicionales apoyan el papel importante de GK en la regulación en el metabolismo de la glucosa en humanos se suministraron mediante la identificación de pacientes que expresan una forma mutante de GK con actividad enzimática aumentada. Estos pacientes muestran una hipoglucemia de ayuno asociada con un nivel elevado inapropiado de insulina del plasma (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. y al., *New England J. Med.* **338**, 226-230, 1998). Mientras que las muta-

ciones del gen GK no se encuentran en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo II, compuestos que activan la GK, y así incrementan la sensibilidad del sistema sensor de la GK, será todavía útil en el tratamiento de la hiperglucemia característica de todos los tipos de diabetes tipo II. Los activadores de la glucoquinasa incrementarán el flujo del metabolismo de glucosa en las células β y hepatocitos, que se acoplarán para incrementar la secreción de insulina. Tales agentes podrían ser útiles para el tratamiento de la diabetes tipo II.

[0003] Esta invención proporciona un compuesto, que comprende una amida de fórmula:



I

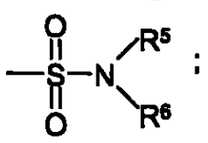
en donde R^1 es un alquilo inferior con de 1 a 5 átomos de carbono;

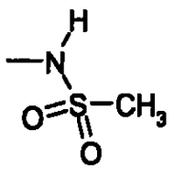
R^2 es hidrógeno, halo, nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, o metoxilo;

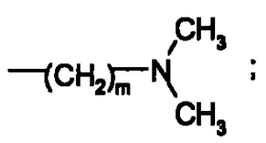
R^3 es cicloalquilo con de 4 a 6 carbonos;

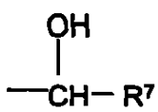
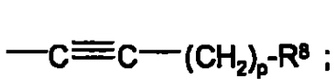
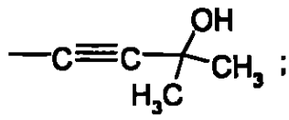
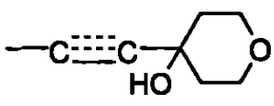
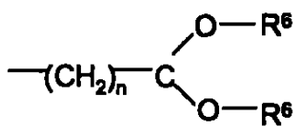
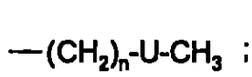
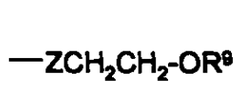
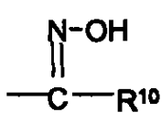
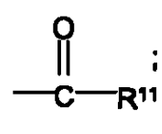
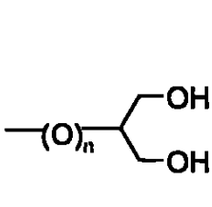
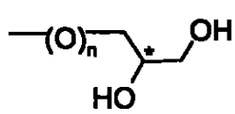
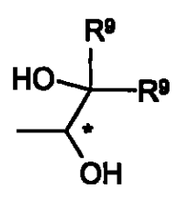
Y se selecciona independientemente del grupo de CH y N para formar un anillo de piridina o pirazina, respectivamente;

[0004] R^4 es un sustituyente en la posición 5 del anillo de piridina o pirazina seleccionado de

 ;

 ;

 ;

[0005] $-(CH_2)_n$-Q, en donde Q es un anillo heterocíclico sustituido, saturado de 5 miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico conteniendo dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y sustituido en cada uno de los dos carbonos del anillo con un grupo oxo, y opcionalmente sustituido en el carbono del anillo enlazante con un sustituyente que es metilo o amino;

[0006] $-(CH_2)_n$-V, en donde V es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros sin sustituir o monosustituido unido por un carbono del anillo, cuyo dicho anillo heterocíclico contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno; dicho

anillo heterocíclico mono-sustituido siendo un anillo heterocíclico que está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo e hidroxilo;

[0007] o un anillo heterocíclico bicíclico de nueve o diez miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico bicíclico contiene un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en oxígeno, nitrógeno o azufre;

[0008] o un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo, dicho arilo mono-sustituido estando mono-sustituido en una posición en otro átomo de carbono del anillo que no sea el átomo de carbono enlazante del anillo con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo, e hidroxilo;

R^5 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^6 es alquilo inferior;

R^7 es alquilo inferior, ciano, o $-C(=O)NH_2$;

R^8 es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina;

R^9 es hidrógeno o metilo;

R^{10} es alquilo inferior, ciano, o $-NH_2$;

R^{11} es hidrógeno, alquilo inferior, o NHOH;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 1 ó 2;

U es S, SO, ó SO_2;

Z es O, S, ó NH;

---- denota un enlace opcional;

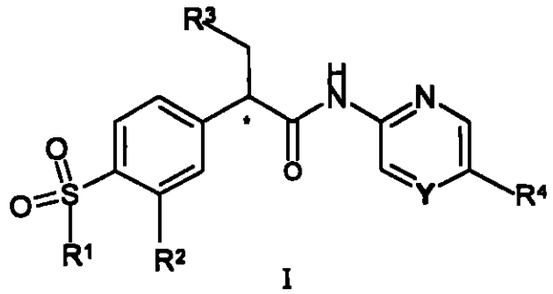
* denota un átomo de carbono asimétrico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0009] Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I activan la glucoquinasa in vitro. Los activadores de la glucoquinasa son útiles para aumentar la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes de tipo II.

[00010] La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Además, la presente invención se refiere al uso de tales compuestos como sustancias terapéuticamente activas así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo II. La presente invención además se refiere a procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula I. Además, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico o preventivo de la diabetes de tipo II, cuyo método comprende la administración de un compuesto de fórmula 1 a un ser humano o animal.

[00011] En más detalle, esta invención proporciona un compuesto, comprendiendo la amida de la fórmula:



I

en donde

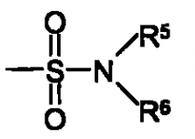
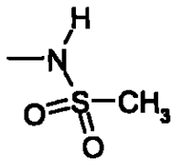
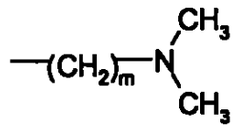
R^1 es alquilo inferior con de 1 a 5 átomos de carbono;

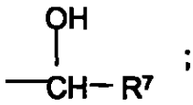
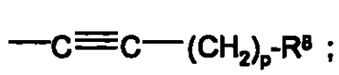
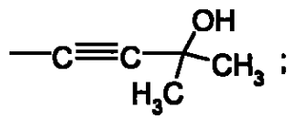
R^2 es hidrógeno, halo, nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, o metoxilo;

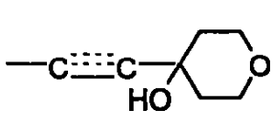
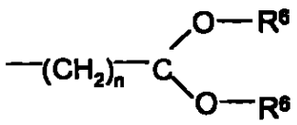
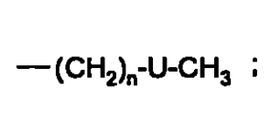
R^3 es cicloalquilo con de 4 a 6 carbonos;

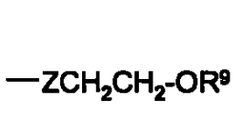
Y se selecciona independientemente del grupo de CH y N para formar un anillo de piridina o pirazina, respectivamente;

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


;

;

;


;

;

;


;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

$-(CH_2)_n-Q$, en donde Q es un anillo heterocíclico sustituido, saturado de 5 miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico conteniendo dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y sustituido en cada uno de los dos carbonos del anillo con un grupo oxo, y opcionalmente sustituido en el carbono del anillo enlazante con un sustituyente que es metilo o amino;

$-(CH_2)_n-V$, en donde V es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros sin sustituir o monosustituido unido por un carbono del anillo, cuyo dicho anillo heterocíclico contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno; dicho anillo heterocíclico mono-sustituido siendo un anillo heterocíclico que está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo e hidroxilo;

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

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

R^5 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^6 es alquilo inferior;

R^7 es alquilo inferior, ciano, o $-C(=O)NH_2$;

R^8 es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina;

R^9 es hidrógeno o metilo;

R^{10} es alquilo inferior, ciano, o $-NH_2$;

R^{11} es hidrógeno, alquilo inferior, o NHOH;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 1 ó 2;

U es S, SO, ó SO_2;

Z es O, S, ó NH;

---- denota un enlace opcional;

* denota un átomo de carbono asimétrico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[00012] En el compuesto de fórmula I, el "." indica un carbono asimétrico. El compuesto de fórmula I puede presentarse tanto como un racemato o en la configuración "R" aislada en el carbono asimétrico mostrado. En una realización preferida, los enantiómeros "R" son los preferidos. En otra realización preferida, un compuesto de fórmula I se presenta como una mezcla racémica en el carbono quiral en el que $-CH_2R^3$ es un sustituyente.

[00013] Tal como se usa a lo largo de esta solicitud, el término "alquilo inferior" incluye tanto grupos de cadena alquilo lineales o ramificados con de 1 a 7 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, preferiblemente metilo y etilo. Tal como se usa aquí, "perfluoroalquilo inferior " indica cualquier grupo alquilo inferior

en donde todos los hidrógenos del grupo alquilo inferior están sustituidos o reemplazados por flúor. Entre los grupos perfluoro-alquilo inferior preferidos están trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc.

[00014] Tal como se usa aquí, "cicloalquilo" indica un anillo hidrocarburo saturado con de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 6 átomos de carbono. Un cicloalquilo preferido es ciclopentilo.

[00015] Tal como se usa aquí, el término "halógeno" y el término "halo" a menos que se indique de otro modo, designa todos los cuatro halógenos, esto es flúor, cloro, bromo, y yodo. Un halógeno preferido es cloro.

[00016] El "anillo heterocíclico" definido bajo R^4 puede ser un anillo de cinco o seis miembros saturado o insaturado con de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo consistente de oxígeno, nitrógeno, o azufre y unido por un átomo de carbono del anillo, opcionalmente a través de un grupo metilo unido, a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina mostrado en la fórmula I. Los anillos heterocíclicos insaturados pueden ser parcialmente saturados o aromáticos. Los anillos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, piridinilo y furanilo. Los anillos heterocíclicos sustituidos son anillos heterocíclicos que pueden estar sustituidos en un carbono del anillo por oxo, alquilo inferior, amino, ciano, halo, nitro, amino, metoxilo e hidroxilo, por ejemplo. El sustituyente alquilo inferior preferido es metilo. Los sustituyentes halo preferidos son cloro y bromo. Para un anillo heterocíclico aromático, el carbono del anillo

que está unido, opcionalmente a través de una unión de un grupo metilo al resto de un compuesto de fórmula I, puede no tener ningún sustituyente.

[00017] Los anillos heterocíclicos bicíclicos definidos por R^4 pueden ser un anillo bicíclico de nueve o diez miembros con un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en oxígeno, nitrógeno y azufre y unido por un átomo de carbono del anillo, opcionalmente a través de un grupo metil unido, a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina. Tales anillos heterocíclicos bicíclicos incluyen anillos indol.

[00018] Tal como se usa aquí, el término "arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático mononuclear arilo que está sin sustituir. El arilo sustituido tiene una sustitución en el anillo, a no ser que se indique lo contrario, en una o más posiciones con sustituyentes ciano halógeno, nitro, amino alquilo inferior, alcoxilo inferior o hidroxilo. El término "arilo" también significa grupos arilo polinucleares como, por ejemplo, naftilo, antrilo, y fenantrilo, que pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más de los grupos mencionados anteriormente. Ejemplos de arilo y arilo sustituido, incluye fenilo y tolilo. Los preferidos son los grupos fenilo. El término "arilalquilo" denota un grupo alquilo, preferiblemente alquilo inferior, en que uno de los átomos de hidrógeno puede ser reemplazado por un grupo arilo. Ejemplos de grupos arilalquilo son bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo y similares.

[00019] Tal como se usa aquí, el término "alcoxilo infe-

rior" incluye ambos grupos alcoxilo de cadena ramificada y de cadena lineal que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, como metoxilo, etoxilo propoxilo, isopropoxilo, preferiblemente metoxilo y etoxilo.

[00020] Tal como se usa aquí, el término "ácido alcanoico inferior" denota ácidos alcanóicos inferiores que contienen de 2 a 7 átomos de carbono como el ácido propiónico, ácido acético y similares. El término "alcanoilo inferior" denota grupos alcanoilo monovalentes que contienen de 2 a 7 átomos de carbono como propionoilo, acetilo y similares. El término "ácidos aróicos" denota ácidos aril alcanóicos donde arilo es como se definió anteriormente y alcanóico contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "aroilo" denota ácidos aróicos en donde arilo es como se definió anteriormente, con el grupo hidroxilo de la porción -COOH eliminado. Entre los grupos aroílo el preferido es benzoilo.

[00021] Tal como se usa aquí, "tio-alquilo inferior" indica un grupo alquilo inferior tal como se define anteriormente unido a un grupo tio que está unido al resto de la molécula, por ejemplo, $-SCH_3$. Tal como se usa aquí, "sulfinilo alquilo inferior" indica un grupo alquilo inferior tal como se define anteriormente unido a un grupo sulfinilo (sulfóxido) que está unido al resto de la molécula. Tal como se usa aquí, "sulfonil alquilo inferior" indica un grupo alquilo inferior tal como se define anteriormente unido a un grupo sulfonilo que está unido al resto de la molécula.

[00022] Durante el curso de las reacciones sintéticas, los varios grupos funcionales como el ácido carboxílico libre o

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

[00023] El término "grupo protector de amino" designa cualquier grupo protector de amino convencional que puede es-

cindirse para proporcionar el grupo amino libre. Los grupos de protección preferidos son los grupos protectores de aminos convencionales utilizados en la síntesis de péptidos. Especialmente preferidos son aquellos grupos protectores de amino que son escindidos bajo condiciones ácidas suaves de alrededor de pH=2 a 3. Grupos protectores de amino particularmente preferidos incluye carbamato de t-butilo (BOC), bencil carbamato (CBZ), y carbamato de 9-flurorenilmetilo (FMOC).

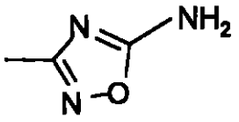
[00024] El término "sales aceptables farmacéuticamente" según lo usado aquí incluyen cualquier sal con tanto ácidos orgánicos aceptables farmacéuticamente como inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metansulfónico, *ácido para*-tolueno sulfónico y similares. El término "sales aceptables farmacéuticamente" también incluye cualquier sal básica aceptable farmacéuticamente como sales de amina, sales de trialquil amina y similares. Tales sales pueden formarse bastante fácilmente por aquellos experimentados en la materia usando técnicas estándares.

[00025] Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^1 es metilo, aquellos en que R^2 es hidrógeno o halo tal como cloro, y aquellos en que R^3 es ciclopentilo.

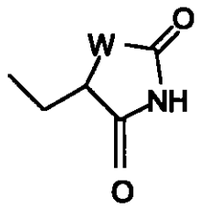
[00026] Los compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^4 es: $-(CH_2)_n-U-CH_3$ tal como $-SCH_3$ $-SO_2CH_3$ y

$-SOCH_3$; $-ZCH_2CH_2-OR^9$ tal como $-SCH_2CH_2OH$; $-(CH_2)_m-N(CH_3)CH_3$; $-C(=O)R^{11}$; $-(CH_2)_n-C(OR^6)OR^6$ tal como $-(CH_2)_n-C(OCH_3)OCH_3$; $-C(OH)R^7$; y $-C\equiv C-C(CH_3)_2-OH$; $-NHSO_2CH_3$; y $-SO_2NR^5R^6$.

[00027] Los compuestos preferidos de fórmula I también incluyen aquellos en que R^4 es $-(CH_2)_n-Q$, tal como



; y



.

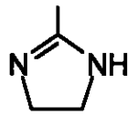
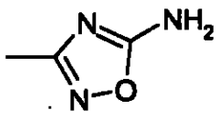
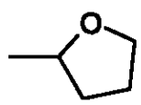
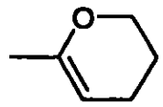
[00028] Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^4 es $-(CH_2)_n-V$. Los compuestos preferidos en que R^4 es $-(CH_2)_n-V$ incluyen aquellos en que n (de $-(CH_2)_n-V$) es cero y V es un anillo heteroaromático de cinco o seis miembros sin sustituir unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina mostrado en la fórmula I, con dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno o nitrógeno.

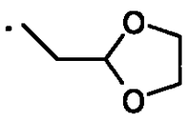
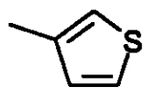
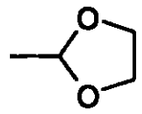
[00029] Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^4 es un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo piridina o pirazina mostrado en la fórmula I, estando dicho anillo arilo mono-sustituido en otra posición de un átomo de carbono del anillo que no sea dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de cloro, bromo, nitro, amino, metilo, o metoxilo o hidroxilo.

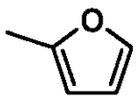
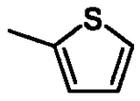
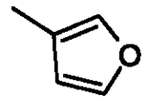
[00030] Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen

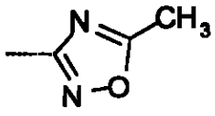
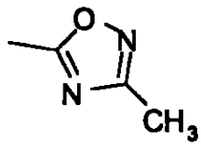
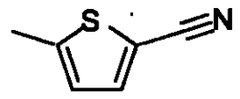
aquellos en que R^4 es un anillo de arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido seleccionado del grupo consistente de arilo sin sustituir, arilo sustituido con metoxilo y arilo sustituido con hidroxilo.

[00031] Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^4 es un anillo heteroaromático sin sustituir o sustituido seleccionado del grupo consistente en:

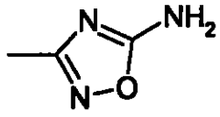

;

;

;

;


;

;

;

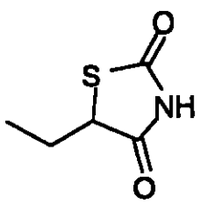
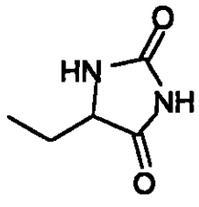
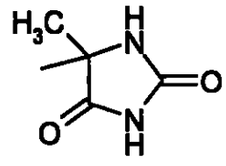

;

;

;


;

; y


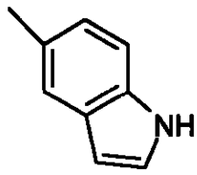
[00032] Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^4 es


, o

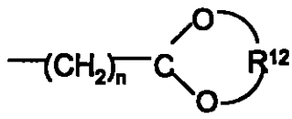
en que R^4 es un anillo heteroaromático sustituido seleccionado del grupo consistente de:



y

, o

en que R^4 es un anillo heteroaromático bicíclico que es



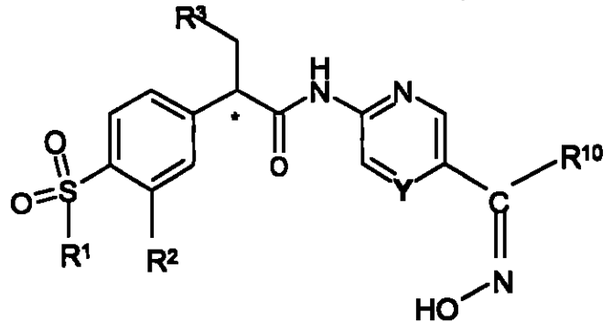
[00033] Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^4 es



en donde R^{12} es una cadena de alquilo sin ramificar de 2 ó 3 átomos de carbono en donde la cadena, en combinación con los átomos de oxígeno a los que está unido, forma un anillo de cinco o seis miembros.

[00034] Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^6 es metilo o etilo.

[00035] Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos mostrados en la fórmula II:

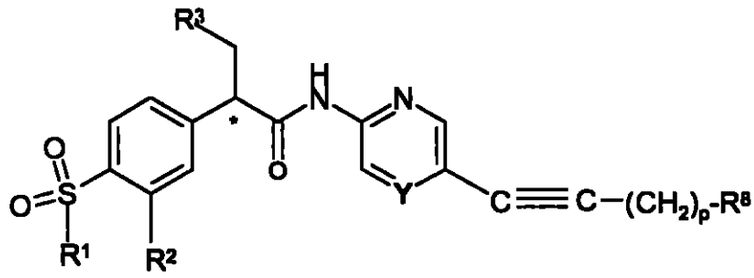


II

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

[00036] Los grupos R^{10} preferidos de fórmula II son metilo o $-NH_2$.

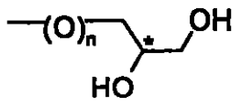
[00037] Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos mostrados en la fórmula III:



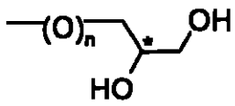
III

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

[00038] Otros compuestos preferidos de fórmula I son aquellos que son una mezcla racémica en el carbono quiral de R^4, en donde R^4 es



[00039] Otro compuesto preferido de fórmula I son aquellos en donde cuando R^4 es

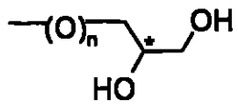


y n es 1, la configuración es

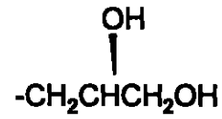
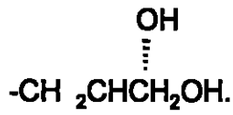


En una realización preferida, la configuración en el carbono quiral de R^4 es R.

[00040] En aún otra realización preferida, R^4 es

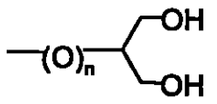
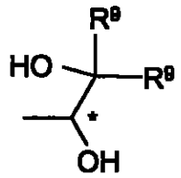


n es cero, y la configuración es

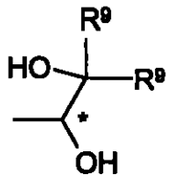
 o  .

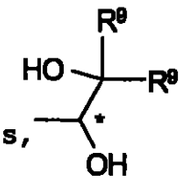
En una realización preferida, la configuración en el carbono quiral de R^4 es R.

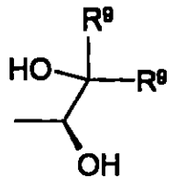
[00041] Otros compuestos preferidos de fórmula I incluyen aquellos en que R^4 es

 ; y  .

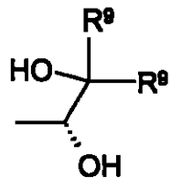
En una realización preferida, los compuestos de fórmula I son aquellos en donde R^4 es



y que son racémicos en el carbono quiral de R^4. En aún otra realización preferida, R^4 es,  y la configuración es



o



más preferiblemente, en donde R^4 está en la configuración S.

[00042] Compuestos preferibles de acuerdo con la presente invención se seleccionan del grupo consistente en:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(2-hidroxi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamida,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

[00043] En una realización más preferida, los compuestos de acuerdo con la presente invención se seleccionan de:

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-

fenil)-3-ciclopentil-propionamida;

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

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

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

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

y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas.

[00044] En aún otra realización más preferida, los compuestos de la presente invención se seleccionan de:

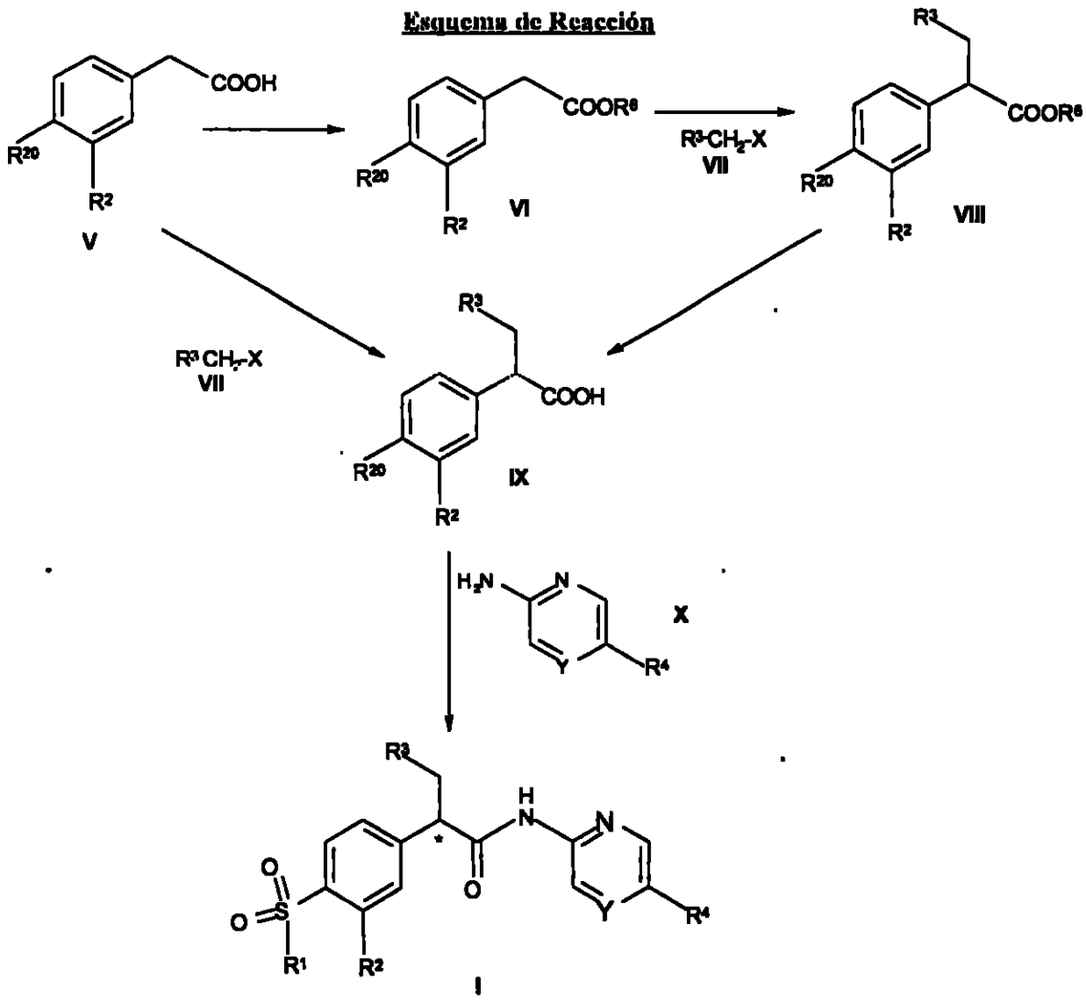
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

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

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[00045] Los compuestos de fórmula I se pueden preparar partiendo del compuesto de fórmula V mediante el siguiente Esquema de Reacción:

Esquema de Reacción



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

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

[00046] Los ácidos carboxílicos de fórmula V en donde R^2 es hidrógeno y R^{20} es mercapto [ácido 4-(mercapto)-fenilacético], tiometilo [ácido 4-(tiometil)fenilacético], o metilsulfonilo [ácido 4-(metilsulfonil)fenilacético] es-

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

[00047] Las reacciones de aquí en adelante se llevan a cabo en los ésteres de alquilo inferior de los ácidos carboxílicos de fórmula VI ó VIII o se pueden llevar a cabo en los ácidos carboxílicos de fórmula V o IX por si mismos.

[00048] Si se desea producir compuestos de fórmula V en donde R^2 es hidrógeno y R^{20} es sulfonilo alquilo inferior, el conocido ácido 4-(mercapto)fenilacético se puede usar como material de partida. El compuesto de fórmula V donde R^2 es hidrógeno y R^{20} es mercapto se pueden alquilar por métodos convencionales (por ejemplo, con un haluro de alquilo inferior) para dar los correspondientes compuestos tio alquilo inferior de fórmula V. Los compuestos tio alquilo inferior se pueden convertir en los correspondientes compuestos sulfonilo alquilo inferior de fórmula V por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tio alquilo al correspondiente grupo sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00049] Si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^2 es halo y R^{20} es sulfonilo alquilo inferior, se pueden usar los 2-halotiofenoles conocidos como material de partida. En esta secuencia de reacción, el grupo mercapto se puede alquilar mediante métodos convencionales (por ejemplo, con un haluro de alquilo inferior) dando los correspondientes 2-halo-1-tio alquilo inferior bencenos. Estos compuestos se pueden convertir en los correspondientes ácidos 3-halo-4-(tio alquilo inferior)-fenil acéticos. Primero, los 2-halo-1-tio alquilos inferiores bencenos se pueden acilar con un cloruro de (alquilo inferior)oxalilo (tal como cloruro de metiloxalilo o cloruro de etiloxalilo) vía una acilación de Friedel-Crafts para producir el éster alfa-ceto carboxílico en la posición para, para dar el grupo tio alquilo inferior funcional. El éster alfa-ceto carboxílico entonces se puede hidrolizar por cualquier método convencional para convertir un éster alfa-ceto carboxílico a un ácido alfa-ceto carboxílico. La reducción de Wolff-Kishner del ácido alfa-ceto carboxílico resultante producirá los compuestos de fórmula V donde R^2 es halo y R^{20} es tio alquilo inferior (ver por ejemplo, *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 1029-1032 para una secuencia de reacciones similar). Los compuestos tio alquilo inferior entonces se pueden convertir en los correspondientes compuestos sulfonilo alquilo inferior de fórmula V por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tio alquilo al correspondiente grupo sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00050] Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^2 es bromo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, los compuestos en donde R^2 es hidrógeno y R^{20} es tio alquilo inferior, los compuestos producidos tal como se describe anteriormente, también se pueden usar como materiales de partida. Los derivados del ácido fenil acético de fórmula V en donde R^2 es hidrógeno y R^{20} es tio alquilo inferior se pueden bromar. Se puede utilizar cualquier método de bromación aromática para efectuar esta conversión (*J. Med. Chem.* **1989**, 32, 2493-2500). Por eso los compuestos de fórmula V donde R^2 es bromo y R^{20} es tio alquilo inferior están disponibles, se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula V donde R^2 es bromo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tio alquilo al correspondiente grupo sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00051] Si se desea producir los compuestos de fórmula V donde R^2 es ciano y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, estos compuestos se pueden preparar tal como se describen aquí anteriormente a partir de compuestos donde R^2 es bromo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con un agente de transferencia de grupos ciano [tal como cianuro de cobre (I)] se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00052] Si se desea producir compuestos de fórmula V en donde R^2 es nitro y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, se

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

[00053] Si se desea producir los compuestos de fórmula V donde R^2 es fluoro y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, estos compuestos se pueden preparar alterantivamente a partir de los compuestos anteriormente mencionados donde R^2 es nitro y R^{20} es sulfonil alquilo inferior. El sustituyente nitro aromático se convierte primero en el grupo amino aromático.

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

[00054] Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^2 es trifluorometilo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, el ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil acético conocido se puede usar como material de partida. En esta reacción, cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un grupo flúor aromático con un tiol alquilo inferior se puede utilizar para efectuar esta conversión (*J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6592-6594; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4341-4344). Una vez los compuestos de fórmula V donde R^2 es trifluorometilo y R^{20} es tio alquilo inferior están disponibles, se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula V donde R^2 es trifluorometilo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior usando procedimientos de oxidación convencionales.

[00055] Si se desea producir compuestos de fórmula V donde R^2 es metilo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, se puede usar el 2-metiltiofenol comercialmente disponible como material de partida. En esta secuencia de reacciones, el grupo mercapto se puede alquilar por métodos convencionales

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

[00056] Si se desea producir compuestos de fórmula V en donde R^2 es metoxilo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior, esos compuestos también se pueden preparar tal como se describen aquí anteriormente a partir de compuestos en donde R^2 es halo y R^{20} es sulfonil alquilo inferior. En esta reacción, cualquier método convencional para el desplazamiento

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

[00057] Para la reacción de alquilación usando el haluro de alquilo de fórmula VII, los ácidos carboxílicos de fórmula V se pueden alquilar directamente o se pueden primero convertir en los correspondientes ésteres de alquilo inferior

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

to VII. Estas reacciones de alquilación de triflato se pueden realizar de acuerdo con procedimientos bien conocidos en el campo de la química orgánica de síntesis.

[00058] El compuesto de fórmula VIII se puede convertir en el compuesto de fórmula IX mediante cualquier procedimiento convencional para convertir un éster de un ácido carboxílico a un ácido carboxílico. El compuesto de fórmula IX entonces se condensa con los compuestos de fórmula X vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos de fórmula I. Al llevar a cabo esta reacción, se puede usar cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico para efectuar esta conversión.

[00059] Los haluros de alquilo de fórmula VII en donde R^3 es ciclobutil [ciclobutilmetil bromuro] o ciclohexil [ciclohexilmetil bromuro] están comercialmente disponibles. El haluro de alquilo de fórmula VII en donde R^3 es ciclopentil [yodometilciclopentano] se conoce en la literatura química, y una síntesis de este compuesto se describe en los Ejemplos.

[00060] Los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X se conocen en la literatura química o se pueden preparar a partir de aquellos entendidos en el campo usando adaptaciones de transformaciones sintéticas estándar aportadas por la literatura química. Para producir los compuestos de fórmula I, las conversiones sintéticas descritas aquí para producir los sustituyentes R^4 deseados pueden tener lugar tanto antes o después de que los compuestos de fórmula X se

convierten en compuestos de fórmula I.

[00061] Por ejemplo, si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es tiometilo, los compuestos amino heteroaromáticos conocidos de fórmula X en donde R^4 es bromo se pueden usar como material de partida (si Y=CH, entonces el compuesto de fórmula X es la 2-amino-5-bromopiridina comercialmente disponible; si Y=N, entonces el compuesto de fórmula X es la 2-amino-5-bromopirazina conocida que se puede preparar de acuerdo con *Tetrahedron* **1988**, 44, 2977-2983). En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente tiometilo. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con tiometóxido sódico se puede utilizar para efectuar esta conversión (*Tetrahedron* **2002**, 58, 1125-1129). Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es tiometilo entonces se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es tiometilo. Al llevar a cabo esta reacción, se puede usar cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico para efectuar esta conversión.

[00062] Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es tiometilo están disponibles, entonces se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R^4 es metilsulfinilo. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tiometilo a un sustituyente metil-

sulfinilo (sulfóxido) se puede utilizar para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es metilsulfonilo, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es tiometilo también se pueden usar como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tiometilo a un sustituyente metilsulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00063] Si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es (tiometilo)metilo, se pueden usar los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si Y=CH, entonces el ácido 5-metilpiridina-2-carboxílico conocido, que se puede preparar de acuerdo a *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1932-1934, se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si Y=N entonces el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico comercialmente disponibles se puede usar como material de partida. El ácido 5-(metil)heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en la correspondiente azida de acilo. Cualquier método convencional para convertir un ácido carboxílico en una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La redisposición de Curtius implica la pirólisis de la azida de acilo resultante en presencia de alcohol terc-butílico puede proporcionar los compuestos de fórmula X en donde R^4 es metilo y en donde el grupo amino se protege como el carbamato de terc-butilo. El 5-(metil)heteroaromático-2-carbamato de terc-butilo se puede entonces bromar para ob-

tener el 5-(bromometil)heteroaromático-2-carbamato de terc-butilo. Cualquier método convencional de bromación bencílica se puede utilizar para efectuar esta conversión. El sustituyente 5-(bromometilo) resultante se puede entonces convertir al correspondiente sustituyente 5-[(tiometil)-metilo]. En esta reacción, cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un bromuro bencílico con tiometóxido sódico se puede utilizar para efectuar esta conversión. La desprotección del carbamato de terc-butilo bajo condiciones estándar puede proporcionar los compuestos amino heteroaromáticos deseados de fórmula X en donde R^4 es (tiometil)metilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es (tiometil)metilo se puede entonces condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es (tiometil)metilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00064] Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es (tiometil)metilo están disponibles, se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R^4 es (metilsulfinil)metilo. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tiometilo a un sustituyente metilsulfinilo (sulfóxido) se puede utilizar para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es (metilsulfonil)metilo, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es (tiometil)metilo

también se pueden usar como materiales de partida. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tiometilo a un sustituyente metilsulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00065] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida (un sustituyente amidoxima), los compuestos de fórmula I en donde R^4 es bromo se pueden usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, los compuestos conocidos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R^4 es bromo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es bromo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es bromo están disponibles, el sustituyente bromo se puede convertir en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es ciano. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con un agente de transferencia de grupos ciano [tal como cianuro de cobre (I)] se puede utilizar para efectuar esta conversión. Finalmente, el sustituyente ciano resultante se puede entonces convertir en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida (un sustituyente amidoxima). Cualquier método convencional para convertir un sustituyente ciano en un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida (un

sustituyente amidoxima) se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00066] Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un anillo 5-amino-[1,2,4]oxadiazol, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida se pueden usar como material de partida. Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida se pueden tratar con N-cianopiperidina para obtener los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un anillo 5-amino-[1,2,4]oxadiazol (*Nippon Kagaku Kaishi* **1987**, 10, 1807-1812).

[00067] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un anillo 5-metil-[1,2,4]oxadiazol, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida también se pueden usar como materiales de partida. Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente N-(hidroxi)-carboximidamida se pueden tratar con anhídrido acético para obtener los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un anillo 5-metil-[1,2,4]oxadiazol. (*J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2726-2735).

[00068] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (ciano-hidroxiimino-metilo), los compuestos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R^4 es metilo y en donde el grupo amino está protegido como carbamato de terc-butilo se pueden usar como materiales de partida. El 5-(metil)heteroaromático-2-carbamato de terc-butilo se puede entonces bromar para obtener el 5-

(bromometil)heteroaromático-2-carbamato de terc-butilo. Cualquier método convencional de bromación bencílica se puede utilizar para efectuar esta conversión. El sustituyente 5-(bromometilo) resultante se puede entonces convertir en el correspondiente sustituyente 5-(cianometilo). En esta reacción, cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un bromuro bencílico con un grupo de transferencia de ciano se puede utilizar para efectuar esta conversión. La desprotección del carbamato de terc-butilo bajo condiciones estándar puede proporcionar los compuestos amino heteroaromáticos deseados de fórmula X en donde R^4 es cianometilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es cianometilo entonces se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 cianometilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es cianometilo están disponibles, el sustituyente cianometilo se puede entonces convertir en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (ciano-hidroxiimino-metilo). Cualquier método convencional para convertir un sustituyente cianometilo a un sustituyente (ciano-hidroxiimino-metilo) se puede utilizar para efectuar esta conversión (US4539328).

[00069] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente tio 2-hidroxietilo o un sustitu-

yente tio 2-metoxietilo los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es bromo se pueden usar como materiales de partida. El sustituyente bromo en los compuestos de fórmula I se pueden convertir directamente en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente tio 2-hidroxietilo o un sustituyente tio 2-metoxietilo. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con mercaptoetanol o 2-metoxietanotiol se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00070] Si se desean producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente 3-sustituido-1-propino o un sustituyente 4-sustituido-1-butino, $-C\equiv C-(CH_2)_p-R^8$, y R^8 es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina y p es 1 ó 2, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es bromo se pueden usar como materiales de partida. El sustituyente bromo en los compuestos de fórmula I se pueden convertir directamente en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente 3-sustituido-1-propino o un sustituyente 4-sustituido-1-butino, $-C\equiv C-(CH_2)_p-R^8$, y R^8 es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina y p es 1 ó 2. Cualquier método convencional para la sustitución catalítica de un hidrógeno acetilénico (por ejemplo, alcohol propargílico y 3-butin-1-ol) con un bbromuro de arilo, tal como la reacción de Sonogashira, se puede utilizar para efectuar esta conversión (para una revisión general, ver Campbell, I. B. *Organocopper Reagents* **1994**, 217-235).

[00071] Si se desea producir compuestos de fórmula I en

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

[00072] Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente 4-etiniltetrahidropiran-4-ol están disponibles, se pueden entonces convertir en los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente 4-etiltetrahidropiran-4-ol. El sustituyente 4-etiniltetrahidropiran-4-ol heteroaromático se puede entonces reducir para producir el correspondiente sustituyente 4-etiltetrahidropiran-4-ol heteroaromático. Cualquier método convencional para la reducción de un alquino a un hidrocarburo saturado se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00073] Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente $-C\equiv C-C(CH_3)_2-OH$,

los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es bromo también se pueden usar como materiales de partida. Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es bromo pueden reaccionar con 2-metil-3-butin-2-ol para producir los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente -C≡C-$C(CH_3)_2$-OH. Cualquier método convencional para la sustitución catalítica de un hidrógeno acetilénico con un bromuro de arilo, tal como la reacción de Sonogashira, se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00074] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente N-metil sulfonamida o un sustituyente N,N-dimetil sulfonamida, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es metilsulfinilo (metil sulfóxido) se pueden usar como materiales de partida. Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es metilsulfinilo se pueden convertir entonces en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es tiol. Un procedimiento en dos pasos implica una redisposición del metil sulfóxido de Pummerer usando anhídrido trifluoroacético seguido de hidrólisis del intermediario de la redisposición de Pummerer con trietilamina y metanol se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es tiol están disponibles, estos compuestos se pueden convertir en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es cloruro de sulfonilo. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tiol a un sustituyente cloruro de sulfonilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. Finalmente, los compuestos resultantes de fórmula I en donde R^4 es clo-

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

[00075] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es dimetoximetilo, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula I, si Y=CH, entonces se puede usar el ácido 5-metilpiridina-2-carboxílico conocido como material de partida; y (2) En la fórmula I, si Y=N entonces el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico comercialmente disponible se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción para producir los compuestos de fórmula I en donde R^4 es dimetoximetilo, el ácido carboxílico se puede esterificar y el grupo metilo se puede convertir a la N,N-dimetil-etenamina usando al mismo tiempo dimetilformamida dimetilacetal. La funcionalidad N,N-dimetil-etenamina aromática se puede escindir oxidativamente para producir el correspondiente aldehído heteroaromático. Cualquier método convencional de escisión oxidativa de una vinil dimetil amina a un aldehído se puede utilizar para efectuar esta conversión. El aldehído heteroaromático resultante se puede entonces convertir en el correspondiente dimetil acetal heteroaromático. Cualquier método convencional para conver-

tir un aldehído en un dimetil acetal se puede utilizar para efectuar esta conversión. El 5-(dimetoximetil)-heteroaromático-2-carboxilato de metilo resultante se puede entonces convertir en el correspondiente ácido carboxílico. Cualquier método convencional de hidrólisis de un éster de ácido carboxílico al ácido carboxílico bajo condiciones básicas se puede utilizar para efectuar esta conversión. Después, el ácido 5-(dimetoximetil)heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en la correspondiente azida de acilo. Cualquier método convencional de conversión de un ácido carboxílico a una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La redisposición de Curtius implica la pirólisis de la azida de acilo resultante en presencia de un alcohol bencílico puede proporcionar compuestos de fórmula X en donde R^4 es dimetoximetilo y en donde el grupo amino se puede proteger como el carbamato de bencilo. La desprotección del carbamato de bencilo bajo condiciones de hidrogenación estándar puede proporcionar los compuestos deseados de fórmula X en donde R^4 es dimetoximetilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es dimetoximetilo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es dimetoximetilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00076] Si se desea producir compuestos de fórmula I en

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

[00077] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es 2,2-(dimetoxi)etilo, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula I, si Y=CH, entonces se puede usar el ácido 5-metilpiridina-2-carboxílico conocido como material de partida; y (2) En la fórmula I, si Y=N entonces el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico comercialmente disponible se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción para producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es 2,2-(dimetoxi)etilo, el ácido carboxílico se puede esterificar y el grupo metilo se puede convertir e

nla N,N-dimetil-etenamina usando al mismo tiempo dimetilformamida dimetilacetal. La funcionalidad N,N-dimetiletenamina se puede entonces hidrolizar para producir el correspondiente aldehído. Cualquier método convencional de hidrólisis de una enamina a un aldehído se puede utilizar para efectuar esta conversión. El acetaldehído heteroaromático se puede entonces convertir en el correspondiente dimetil acetal. Cualquier método convencional de conversión de un aldehído a un dimetil acetal se puede utilizar para efectuar esta conversión. El 5-[2,2-(dimetoxi)etil]-heteroaromático-2-carboxilato de metilo resultante se puede entonces convertir en el ácido carboxílico correspondiente. Cualquier método convencional de hidrólisis de un éster carboxílico a un ácido carboxílico bajo condiciones básicas se puede utilizar para efectuar esta conversión. Después, el ácido 5-[2,2-(dimetoxi)etil]heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en la correspondiente azida de acilo. Cualquier método convencional de conversión de un ácido carboxílico a una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La redisposición de Curtius implica pirólisis de la resultante azida de acilo en presencia de alcohol bencílico puede proporcionar los compuestos de fórmula X en donde R^4 es 2,2-(dimetoxi)etilo y en donde el grupo amino se protege como un carbamato de bencilo. La desprotección del carbamato de bencilo bajo condiciones de hidrogenación estándar puede proporcionar los compuestos deseados de fórmula X en donde R^4 es 2,2-(dimetoxi)etilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es 2,2-

(dimetoxi)etilo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es 2,2-(dimetoxi)etilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00078] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es (1,3-dioxolan-2-il)metilo o en donde R^4 es (1,3-dioxan-2-il)metilo, estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de reacción descrita anteriormente. Para producir los acetales cíclicos deseados en lugar del dimetil acetal cíclico, en el paso de reacción en donde el acetaldehído heteroaromático se aísla tras hidrólisis, el acetaldehído resultante se puede convertir también en el 1,3-dioxolano acetal cíclico deseado o el 1,3-dioxano acetal cíclico deseado. Cualquier método convencional de reacción de un aldehído con etilenglicol para producir un 1,3-dioxolano acetal cíclico o reacción de un aldehído con 1,3-propanodiol para producir un 1,3-dioxano acetal cíclico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los acetales cíclicos deseados se han producido, la secuencia restante de reacciones tal como se describe anteriormente se utiliza para producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es (1,3-dioxolan-2-il)metilo o en donde R^4 es (1,3-dioxan-2-il)metilo.

[00079] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,3-dihidroxi-propoxilo), los

siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula 1, si Y=CH, entonces el 5-cloro-piridina-2-carboxilato de metilo conocido, que se puede preparar de acuerdo con *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3719-3722, se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula I, si Y=N entonces el 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente 5-cloro se puede desplazar para producir un sustituyente 5-aliloxilo, y el sustituyente 2-carboxilato de metilo se puede hidrolizar para producir el ácido 2-carboxílico usando al mismo tiempo alcohol alílico e hidróxido potásico bajo condiciones de calor, preferiblemente a partir de 90°C a 100°C. Después, el ácido 5-[alliloxi]heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en la correspondiente azida de acilo. Cualquier método convencional de conversión de un ácido carboxílico en una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La redisposición de Curtius implica pirólisis de la azida de acilo resultante en presencia de alcohol terc-butílico puede proporcionar los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente aliloxi y en donde el grupo amino se protege como el carbamato de terc-butilo. La desprotección del carbamato de terc-butilo bajo condiciones ácidas estándar puede proporcionar los compuestos deseados de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente aliloxilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente aliloxilo se puede entonces condensar con los com-

puestos de fórmula IX vía acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente aliloxilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es aliloxilo están disponibles, éstos se pueden convertir en los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [2(S),3-dihidroxi-propoxilo], un sustituyente [2(R),3-dihidroxi-propoxilo], o un sustituyente (2,3-dihidroxi-propoxilo). El sustituyente aliloxilo se puede someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica Sharpless para producir los dioles quirales deseados (*Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483-2547; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, **1999**, 3015-3018). Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es aliloxilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless usando $(DHQD)_2FAL$ [hidroquinidina 1,4-ftalazinadiilo diéter] para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [2(S),3-dihidroxi-propoxilo]. Por otro lado, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es aliloxilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless usando $(DHQ)_2FAL$ [hidroquinina 1,4-ftalazinadiilo diéter] para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [2(R),3-dihidroxi-propoxilo]. Si los compuestos de fórmula I en donde R^4 es aliloxilo se someten a condiciones de deshidroxilación no asimétricas convencionales,

los dioles racémicos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,3-dihidroxi-propoxilo) se pueden producir. De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración preferida en el centro quiral con el grupo funcional hidroxilo es "R."

[00080] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,3-dihidroxi-propilo), los compuestos amino heteroaromáticos conocidos de fórmula X en donde R^4 es bromo se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente alilo. La reacción de acoplamiento de Stille catalizada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático con la aliltri-n-butiltina comercialmente disponible se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente alilo se pueden entonces condensar con los compuestos de fórmula IX vía acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente alilo. Al llevar a cabo esta reacción, se puede usar cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es alilo están disponibles, se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [2(R),3-dihidroxi-propilo], un sustituyente [2(S),3-dihidroxi-propilo], o un sustituyente (2,3-dihidroxi-propilo). El sustituyente alilo se

puede someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless para producir los dioles quirales deseados. Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es alilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando $(DHQD)_2FAL$ para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [2(R),3-dihidroxi-propilo]. Por otro lado, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es alilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando $(DHQ)_2FAL$ para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [2(S),3-dihidroxi-propilo]. Si los compuestos de fórmula I en donde R^4 es alilo se someten a condiciones de deshidroxilación no asimétricas convencionales, se pueden producir los dioles racémicos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,3-dihidroxi-propilo). De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración preferida en el centro quiral con el grupo funcional hidroxilo es "R."

[00081] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (1,2-dihidroxi-etilo), los compuestos amino heteroaromáticos conocidos de fórmula X en donde R^4 es bromo también se pueden usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente vinilo. La reacción de acoplamiento de Stille mediada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático con la viniltri-n-butiltina comercialmente disponible se puede utilizar para efectuar es-

ta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente vinilo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente vinilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es vinilo están disponibles, se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(R),2-dihidroxi-etilo], un sustituyente [1(S),2-dihidroxi-etilo], o un sustituyente (1,2-dihidroxi-etilo). El sustituyente vinilo se puede someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless para producir los dioles quirales deseados. Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es vinilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando $(DHQD)_2FAL$ para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(R),2-dihidroxi-etilo]. Por otro lado, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es vinilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando $(DHQ)_2FAL$ para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(S),2-dihidroxi-etilo]. Si los compuestos de fórmula I en donde R^4 es vinilo se someten a condiciones de deshidroxilación no asimétrica convencionales, se pueden producir los dioles racémicos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente

(1,2-dihidroxi-etil). De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración deseada en el centro quiral con el grupo funcional hidroxilo es "S."

[00082] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (1,2-dihidroxi-2-metil-propilo), los compuestos amino heteroaromáticos conocidos de fórmula X en donde R^4 es bromo también se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente isobutenilo. La reacción de acoplamiento de Stille mediada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático con la isobutenil-tri-n-butiltina deseada se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente isobutenilo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencionales para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente isobutenilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es isobutenilo están disponibles, éstos se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(R),2-dihidroxi-2-metil-propilo], un sustituyente [1(S), 2-dihidroxi-2-metil-propilo], o un sustituyente (1,2-dihidroxi-2-metil-propilo). El sustituyente isobutenilo se puede someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica

de Sharpless para producir los dioles quirales deseados. Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es isobutenilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando $(DHQD)_2FAL$ para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(R),2-dihidroxi-2-metil-propilo]. Por otro lado, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es isobutenilo se pueden someter a condiciones de deshidroxilación asimétrica de Sharpless convencionales usando $(DHQ)_2FAL$ para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente [1(S),2-dihidroxi-2-metil-propilo]. Si los compuestos de fórmula I en donde R^4 es isobutenilo se someten a condiciones de deshidroxilación no asimétrica convencional, se pueden producir los dioles racémicos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (1,2-dihidroxi-2-metil-propilo). De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración preferida en el centro quiral con el grupo funcional hidroxilo es "S."

[00083] Si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente $-NHCH_2CH_2OCH_3$ (2-metoxi-etilamino) o en donde R^4 es un sustituyente $-OCH_2CH_2OCH_3$ (2-metoxi-etoxilo), los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si Y=CH, entonces la 5-bromo-2-nitropiridina comercialmente disponible se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si Y=N entonces la 2-bromo-5-nitropirazina conocida, que se puede preparar de acuerdo a *Tetrahedron* **1988**, 44, 2977-

2983, se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (2-metoxi-etilamino) o en donde R^4 es un sustituyente (2-metoxi-etoxilo). Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con 2-metoxietilamina o 2-metoxietanol, respectivamente, se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos 5-[2-metoxi-etilamino]-2-nitro-heteroaromáticos resultantes y los compuestos 5-[2-metoxi-etoxi]-2-nitro-heteroaromáticos resultantes están disponibles, el sustituyente nitro se puede convertir en los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es el sustituyente (2-metoxi-etilamino) deseado o el sustituyente (2-metoxi-etoxilo) deseado. Cualquier método convencional para la reducción de un sustituyente nitro a un sustituyente amino se puede utilizar para efectuar esta conversión. Estos compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente $-NHCH_2CH_2OCH_3$ o en donde R^4 es un sustituyente $-OCH_2CH_2OCH_3$ puede entonces condensarse con los compuestos de fórmula IX vía acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente $-NHCH_2CH_2OCH_3$ o en donde R^4 es un sustituyente $-OCH_2CH_2OCH_3$, respectivamente. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00084] Si se desea producir compuestos de fórmula I en

donde R^4 es un sustituyente $-NHCH_2CH_2OH$ (2-hidroxi-etilamino) o en donde R^4 es un sustituyente $-OCH_2CH_2OH$ (2-hidroxi-etoxilo), los siguientes compuestos hetero-aromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si Y=CH, entonces la 5-bromo-2-nitropiridina comercialmente disponible se pueden usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si Y=N entonces la 2-bromo-5-nitropirazina conocida se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilamino] o en donde R^4 es un sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxilo]. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente bromo aromático con la 2-tetrahidropiran-2-iloxi-etilamina conocida (*J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1587-1603) o el 2-(2-hidroxietoxi)-tetrahidropirano comercialmente disponible, respectivamente, se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos 5-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilamino]-2-nitro-heteroaromáticos resultantes y los compuestos 5-[2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxi]-2-nitro-heteroaromáticos resultantes estén disponibles, el sustituyente nitro se puede convertir en compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilamino] o el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxilo]. Cualquier método convencional para la reducción de un sustituyente nitro a un

sustituyente amino se puede utilizar para efectuar esta conversión. Estos compuestos de fórmula X en donde R^4 es el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilamino] o el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxilo] se pueden entonces condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilamino] o el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxilo], respectivamente. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etilamino] o el sustituyente [2-(tetrahidropiran-2-iloxi)-etoxilo] están disponibles, éstos se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente $-NHCH_2CH_2OH$ (2-hidroxi-etilamino) o en donde R^4 es un sustituyente $-OCH_2CH_2OH$ (2-hidroxi-etoxilo). Cualquier método convencional para la desprotección de un tetrahidropiranil éter para producir el grupo hidroxilo se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00085] Si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente metanosulfonilamino, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si Y=CH, entonces la 5-bromo-2-nitropiridina comercialmente disponible se puede usar como material de

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

[00086] Si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es dimetilamino, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si Y=CH, entonces la 5-bromo-2-nitropiridina comercialmente

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

[00087] Si se desea producir compuestos amino heteroaromáticos deseados de fórmula X en donde R^4 es (dimetilamino)metilo, se pueden usar los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si Y=CH, entonces el ácido 5-metilpiridina-2-carboxílico conocido se puede usar como material de parti-

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

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

[00088] Si se desea producir los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si Y=CH, entonces el ácido 5-metilpiridina-2-carboxílico conocido se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si Y=N entonces el ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico comercialmente disponible se puede usar com material de partida. En esta secuencia de reacción para producir los compuestos de fórmula X en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo, el ácido carboxílico se puede esterificar y el grupo metilo se puede convertir en la N,N-

dimetil-etenamina al mismo tiempo usando dimetilformamida dimetilacetal. El sustituyente heteroaromático N,N-dimetil-etenamina se puede entonces reducir para producir el correspondiente sustituyente heteroaromático 2-(dimetilamino)etilo. Cualquier método convencional para la reducción de un doble enlace carbono-carbono a un hidrocarburo saturado se puede utilizar para efectuar esta conversión. El 5-[2-(dimetilamino)etil]heteroaromático-2-carboxilato de metilo resultante se puede entonces convertir en el correspondiente ácido carboxílico. Cualquier método convencional de hidrólisis de un éster de ácido carboxílico a ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Después, el ácido 5-[2-(dimetilamino)etil]heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en la correspondiente azida de acilo. Cualquier método convencional de conversión de un ácido carboxílico a una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La redisposición de Curtius implica pirólisis de la azida de acilo resultante en presencia de alcohol bencílico puede proporcionar los compuestos de fórmula X en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo y en donde el grupo amino se protege como carbamato de bencilo. La desprotección del carbamato de bencilo bajo condiciones de hdirogenación estándar puede proporcionar los compuestos amino heteroaromáticos estándar de fórmula X en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo se pueden entonces condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acopla-

miento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es 2-(dimetilamino)etilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00089] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es 3-(dimetilamino)propilo, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es bromo se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, los compuestos conocidos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R^4 es bromo se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es bromo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es bromo están disponibles, el sustituyente bromo se puede entonces convertir en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente 3-(dimetilamino)-1-propino. Cualquier método convencional para la sustitución catalítica del hidrógeno acetilénico de 1-dimetilamino-2-propino con un bromuro de arilo, tal como la reacción de Sonogashira, se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es 3-(dimetilamino)-1-propino están disponibles, se pueden convertir en los compuestos deseados de de fórmula I en donde R^4 es 3-(dimetilamino)propilo. El

sustituyente heteroaromático 3-(dimetilamino)-1-propino se puede reducir para producir el correspondiente sustituyente 3-(dimetilamino)propilo heteroaromático. Cualquier método convencional para la reducción de un alquino a un hidrocarburo saturado se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00090] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es bromo se pueden usar como materiales de partida. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es bromo están disponibles, el sustituyente bromo puede entonces convertirse en compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo. Cualquier método convencional para la carbonilación de un bromuro de arilo se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00091] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente alcohol secundario correspondiente a $-CH(OH)-R^7$ y R^7 es alquilo inferior, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente formilo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente alcohol secundario correspondiente a $-CH(OH)-R^7$ y R^7 es alquilo inferior. Cualquier método convencional para convertir un aldehído en un alcohol secundario, tal como la reacción de Grignard, se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00092] Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es -CH(OH)-R^7 y R^7 es alquilo inferior están disponibles, el sustituyente alcohol secundario puede entonces convertirse en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es -C(=O)-R^{11} y R^{11} es alquilo inferior. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente alcohol a un sustituyente cetona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00093] Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es -C(=O)-R^{11} y R^{11} es alquilo inferior están disponibles, el sustituyente cetona se puede convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es -C(=NOH)-R^{10} y R^{10} es alquilo inferior. Cualquier método convencional de transformación de un sustituyente cetona en un sustituyente oxima se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00094] Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente cianohidrina correspondiente a -CH(OH)-R^7 y R^7 es ciano, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo también se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente formilo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente cianohidrina correspondiente a -CH(OH)-R^7 y R^7 es ciano. Cualquier método convencional para la conversión de un sustituyente aldehído a un sustituyente cianohidrina se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es cianohidrina están disponibles, el sustitu-

yente ciano se puede entonces convertir en compuestos de fórmula I en donde R^4 es $-CH(OH)-R^7$ y R^7 es $-C(=O)NH_2$. Cualquier método convencional para la hidrólisis de un nitrilo a una amida se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00095] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetilo), los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente formilo puede reaccionar con 2,4-tiazolidinadiona para obtener los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometilo) (*J. Med. Chem.* **1998**, 41, 1619-1630; PCT Intl. Appl. 9743283, 20 Nov. 1997). Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometilo) se pueden entonces convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilmetilo) por reducción del doble enlace carbono-carbono usando 2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridina-3,5-dicarboxilato de dietilo y gel de sílice en tolueno.

[00096] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetilo), los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente formilo también se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente formilo puede reaccionar con

hidantoina para obtener los correspondientes compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilidenometilo) (*Egyptian Journal of Chemistry* **1987**, 30, 281-294). Los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilidenometilo) entonces se puede convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetilo) mediante hidrogenación catalítica del doble enlace carbono-carbono.

[00097] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente metilhidantoina, los compuestos amino heteroaromáticos conocidos de fórmula X en donde R^4 es bromo se pueden usar como materiales de partida (si Y=CH, entonces el compuesto de fórmula X es la 2-amino-5-bromopiridina comercialmente disponible; si Y=N, entonces el compuesto de fórmula X es la 2-amino-5-bromopirazina conocida. En esta secuencia de reacción, el grupo amino se puede proteger usando cualquier grupo protector de amino convencional que se puede escindir para proporcionar el grupo amino libre, siendo el grupo preferido el grupo protector de amino trimetilacetilo. Una vez el grupo amino está protegido, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente acetilo y en donde el grupo amino se protege como la trimetilacetil amida. La reacción de acoplamiento de Stille mediada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático con 1-etoxivinil-tri-n-butilestaño comercialmente disponible seguido de hidrólisis ácida del interme-

diario etil enol éter se puede utilizar para efectuar esta conversión (*Synthesis* **1997**, 1446-1450). Después, los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente acetilo y en donde el grupo amino se protege como la trimetilacetil amida se puede convertir en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente metilhidantoina y en donde el grupo amino se protege tal como la trimetilacetil amida usando las condiciones de reacción Bucherer-Bergs (*Bioorg. Med. Chem, Lett.* **2001**, 11(6), 777-780). La desprotección de la trimetilacetil amida bajo condiciones básicas estándar pueden proporcionar los compuestos amino heteroaromáticos deseados de fórmula X en donde R^4 es metilhidantoina. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es metilhidantoina pueden entonces condensarse con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente metilhidantoina. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[00098] Si se desea producir compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es un anillo heteroaromático sin sustituir o mono-sustituido de cinco o seis miembros unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina, con dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno o nitrógeno; dicho anillo heteroaromático mono-sustituido estando mono-

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

con dicho anillo heteroaromático de cinco o seis miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno o nitrógeno; estando dicho anillo mono-sustituido heteroaromático mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea dicho átomo de carbono del anillo enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, cloro, bromo, nitro, amino, metilo, metoxilo o hidroxilo. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un anillo heteroaromático bicíclico de nueve o diez miembros con un heteroátomo seleccionado del grupo consistente de oxígeno, nitrógeno, o azufre y unido por un átomo de carbono del anillo, estos compuestos se pueden preparar de acuerdo con la secuencia de reacción descrita anteriormente usando el ácido bórico heteroaromático fusionado deseado o reactivos de estaño heteroaromáticos fusionados.

[00099] Si se desea producir compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es un anillo arilo sin sustituir o mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina, con dicho anillo arilo conteniendo seis átomos de carbono; estando dicho anillo arilo mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, cloro, bromo, nitro, amino, meti-

lo, metoxilo o hidroxilo, los compuestos amino heteroaromáticos conocidos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R^4 es bromo también se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es el anillo arilo sin sustituir o mono-sustituido anteriormente mencionado. Cualquier método convencional para el acoplamiento mediado por paladio de un sustituyente bromo aromático con un ácido bórico heteroaromático, tal como la reacción de acoplamiento de Suzuki, se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es el anillo arilo mono-sustituido o sin sustituir deseado se puede condensar con los compuestos de fórmula IX vía acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es el anillo arilo mono-sustituido o sin sustituir. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un anillo de arilo mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina, con dicho anillo arilo conteniendo seis átomos de carbono; dicho anillo arilo mono-sustituido estando mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea dicho átomo de carbono enlazante con un sustituyente nitro, estos compuestos con el sustituyente nitro se pueden entonces convertir en el co-

rrespondiente sustituyente amino. Cualquier método convencional para la reducción de un grupo nitro a un grupo amino se puede utilizar para efectuar esta conversión. Por otro lado, una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un anillo arilo mono-sustituido unido por un átomo de carbono del anillo a la posición 5 del anillo de piridina o pirazina, con dicho anillo de arilo conteniendo seis átomos de carbono; dicho anillo de arilo mono-sustituido estando mono-sustituido en otra posición en un átomo de carbono del anillo que no sea el átomo del anillo enlazante con un sustituyente metoxilo, esos compuestos con sustituyente metoxilo se pueden entonces convertir en el correspondiente sustituyente hidroxilo. Cualquier método convencional para la desmetilación de un grupo metoxilo aromático a un grupo hidroxilo aromático se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[000100] Si se desea producir compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (tetrahidro-furan-2-ilo), los compuestos amino heteroaromáticos conocidos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R^4 es bromo también se pueden usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (4,5-dihidro-furan-2-ilo). La reacción de acoplamiento de Stille mediada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático (*Syn. Lett.* **1995**, 1227-1228). Con el conocido tributil(4,5-dihidro-2-furanil)estanano (WO 01/62233) se puede utilizar para efec-

tuar esta conversión. Los compuestos amino heteroaromáticos resultantes de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (4,5-dihidro-furan-2-ilo) se puede entonces convertir en los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (tetrahidro-furan-2-ilo). Cualquier método convencional para la reducción del doble enlace carbono-carbono a un hidrocarburo saturado se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (tetrahidro-furan-2-ilo) están disponibles, éstos se pueden condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (tetrahidro-furan-2-ilo). Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[000101] Si se desea producir compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (5,6-dihidro-4H-piran-2-ilo), los compuestos amino heteroaromáticos conocidos anteriormente mencionados de fórmula X en donde R^4 es bromo también se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (5,6-dihidro-4H-piran-2-ilo). La reacción de acoplamiento Stille mediada por paladio del sustituyente bromo heteroaromático con el 5,6-dihidro-2-(tributilestanil)-4H-pirano comercialmente

disponible se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (5,6-dihidro-4H-piran-2-ilo) que entonces se puede condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (5,6-dihidro-4H-piran-2-ilo). Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[000102] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente imidazolina, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si Y=CH, entonces se puede usar la 2-amino-5-cianopiridina comercialmente disponible como material de partida; y (2) En la fórmula X, si Y=N entonces la 2-amino-5-cianopirazina conocida, que se puede preparar de acuerdo a *J. Heterocyclic Chem.* **1987**, 24(5), 1371-1372, se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente ciano se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente imidazolina. Cualquier método convencional para la adición nucleofílica de etilenodiamina a un grupo aromático ciano se puede utilizar para efectuar esta conversión (*Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9(3), 585-592). Los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente imidazolina se puede entonces condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional

para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente imidazolina. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[000103] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente correspondiente a -C(=O)NH-OH, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula I, si Y=CH, entonces el 5-cloro-piridina-2-carboxilato de metilo conocido se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula I, si Y=N entonces el 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo comercialmente disponible se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxilato de metilo conocido se puede convertir en el correspondiente ácido carboxílico. La hidrólisis del éster metílico del ácido carboxílico al ácido carboxílico sin desplazamiento del sustituyente cloro se puede conseguir usando carbonato potásico en agua/tetrahidrofurano (*Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 3057-3063). El ácido 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxílico resultante se puede entonces convertir en el correspondiente éster terc-butílico. Cualquier método de esterificación convencional para convertir un ácido carboxílico en éster terc-butílico de ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión (*Tetrahedron* **1990**, 46, 3019-3028). El 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxilato de terc-butilo entonces se puede convertir en

el correspondiente 5-[fluoro]heteroaromático-2-carboxilato de terc-butilo usando fluoruro de plata (I) en acetonitrilo (*J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3902-3907). Después, el 5-[fluoro]heteroaromático-2-carboxilato de terc-butilo se puede convertir en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente terc-butil carboxilato. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un grupo flúor aromático con amoníaco para conseguir un grupo amino aromático se puede utilizar para efectuar esta conversión. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente terc-butil carboxilato entonces se puede condensar con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente terc-butil carboxilato. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente terc-butil carboxilato están disponibles, se pueden convertir en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es carboxilo. Cualquier método convencional para la hidrólisis ácida de un éster terc-butílico a un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es carboxilo están disponibles, éstos se pueden convertir en los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente correspondiente a -C(=O)NH-OH (el sustituyente hidroxi amida de ácido carboxílico). En esta secuencia de

reacción, cualquier método convencional para reaccionar un ácido carboxílico con el hidrocloruro de O-(terc-butil)hidroxilamina comercialmente disponible a partir del correspondiente análogo de terc-butoxi amida de ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. El análogo de terc-butoxi amida de ácido carboxílico resultante se puede entonces desproteger bajo condiciones acídicas para obtener los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente correspondiente a -C(=O)NH-OH (el sustituyente hidroxi amida de ácido carboxílico).

[000104] Por otro lado, si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un anillo 3-metil-[1,2,4]oxadiazol, los compuestos anteriormente mencionados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente carboxi se pueden usar como materiales de partida. En esta secuencia de reacciones, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente carboxi se pueden convertir en los correspondientes cloruros de acilo. Cualquier método convencional para convertir un ácido carboxílico en un cloruro de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. Después, el cloruro de acilo se puede tratar con acetamida oxima para obtener los compuestos intermediarios de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente acetamida oxima éster. Finalmente, los compuestos de fórmula I en donde R^4 es el sustituyente acetamida oxima éster se pueden deshidratar bajo condiciones térmicas para obtener los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un anillo 3-metil-[1,2,4]oxadiazol (*J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2726-2735).

[000105] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (bis-hidroximetil)metilo, los siguientes compuestos heteroaromáticos conocidos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula X, si Y=CH, entonces la 5-bromo-2-nitropiridina comercialmente disponible se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula X, si Y=N entonces la 2-bromo-5-nitropirazina conocida se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el sustituyente bromo se puede convertir directamente en los compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (ácido malónico dialquil éster). Cualquier método convencional para el desplazamiento de un sustituyente bromo aromático con un malonato de dialquilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos 5-(ácido malónico dialquil éster)-2-nitro-heteroaromáticos resultantes están disponibles, el sustituyente nitro se puede convertir en los compuestos amino heteroaromáticos de fórmula X en donde R^4 es el sustituyente deseado (ácido malónico dialquil éster). Cualquier método convencional para la reducción de un sustituyente nitro a un sustituyente amino se puede utilizar para efectuar esta conversión. Estos compuestos de fórmula X en donde R^4 es un sustituyente (ácido malónico dialquil éster) puede entonces condensarse con los compuestos de fórmula IX vía un acoplamiento de péptidos convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (ácido malónico dialquil éster). Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar

una amina primaria con un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (ácido malónico dialquil éster) están disponibles, el sustituyente (ácido malónico dialquil éster) se puede entonces convertir en los compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (bis-hidroximetil)metilo. Cualquier método convencional para la reducción de un éster a un alcohol se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[000106] Si se desea producir compuestos de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (bis-hidroximetil)metoxilo, los siguientes compuestos heteroaromáticos se pueden usar como materiales de partida: (1) En la fórmula I, si Y=CH, entonces el 5-cloro-piridina-2-carboxilato de metilo conocido se puede usar como material de partida; y (2) En la fórmula I, si Y=N entonces el 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo comercialmente disponible se puede usar como material de partida. En esta secuencia de reacción, el 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxilato de metilo conocido se puede convertir en el correspondiente ácido carboxílico. La hidrólisis del carboxilato de metilo sin desplazamiento del sustituyente cloro se puede conseguir usando carbonato potásico en agua/tetrahidrofurano (*Chem. Pharm. Bull.* **1980**, 28, 3057-3063). El ácido 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxílico se puede convertir en el correspondiente éster (bis-benciloximetil)metílico. Cualquier método de esterificación convencional para convertir un ácido carboxílico a un éster carboxílico se puede utilizar para efectuar esta

conversión. Después, el sustituyente cloro en el 5-[cloro]heteroaromático-2-carboxilato de (bis-benciloximetil)metilo resultante se puede desplazar directamente con 1,3-dibenciloxi-2-propanol para producir el correspondiente 5-[(bis-benciloximetil)metoxi]-heteroaromático-2-carboxilato de (bis-benciloximetil)metilo. Cualquier método convencional para el desplazamiento nucleofílico de un sustituyente cloro aromático con un alcohol secundario se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos 5-[(bis-benciloximetil)metoxi]heteroaromático-2-carboxilato de (bis-benciloximetil)metilo completamente protegidos están disponibles, pueden convertirse en los correspondientes ácidos carboxílicos. Cualquier método convencional para la hidrólisis de un éster en un ácido carboxílico se puede utilizar para efectuar esta conversión. El ácido 5-[(bis-benciloximetil)metoxi]heteroaromático-2-carboxílico puede entonces convertirse en la correspondiente acil azida. Cualquier método convencional para convertir un ácido carboxílico en una azida de acilo se puede utilizar para efectuar esta conversión. La reorganización de Curtius que involucra la pirólisis de la resultante azida de acilo en presencia de alcohol de terc-butilo puede proporcionar los compuestos de fórmula X en donde R^4 es (bis-benciloximetil)metoxilo y en donde el grupo amino está protegido como el carbamato de terc-butilo. La desprotección del carbamato de terc-butilo bajo las condiciones estaándar pueden proporcionar los compuestos aminò heteroaromáticos deseados de fórmula X en donde R^4 es (bis-benciloximetil)-

metoxilo. Los compuestos resultantes de fórmula X en donde R^4 es (bis-benciloximetil)metoxilo pueden entonces condensarse con los compuestos de fórmula IX vía acoplamiento de péptido convencional para producir los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es (bis-benciloximetil)metoxilo. Para llevar a cabo esta reacción, se puede utilizar cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico para efectuar esta conversión. La desprotección de los bencil éteres bajo condiciones estándar de hidrogenación pueden proporcionar los compuestos deseados de fórmula I en donde R^4 es un sustituyente (bis-hidroximetil)metoxilo.

[000107] Los compuestos de fórmula I poseen un átomo de carbono asimétrico a través del cual el grupo $-CH_2R^3$ y los sustituyentes de amida están conectados. De acuerdo con esta invención, la estereoconfiguración preferida de este carbono es "R."

[000108] Si se desea producir el isómero R o el isómero S de los compuestos de fórmula I, estos compuestos pueden aislarse como el isómero deseado mediante métodos químicos convencionales. El método químico preferido es la utilización de pseudoefredrina como auxiliar quiral para la alquilación asimétrica de los ácidos fenilacéticos de fórmula V (*J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6496-6511). para formar los ácidos R deseados de fórmula IX, los compuestos de fórmula V donde R^{20} es tioalquilo inferior y R^2 es como se ha descrito antes se convierten primero en las amidas de pseudoefedrina usando 1R,2R-(-)-pseudoefedrina como el

enantiómero deseado de pseudoefedrina. Cualquier método convencional para convertir un ácido carboxílico en una carboxamida se puede utilizar para efectuar esta conversión. Las amidas de pseudoefedrinas pueden sufrir alquilaciones altamente diastereoselectivas con haluros de alquilo para proporcionar productos amida α-substituidos correspondientes a la fórmula IX. Estas amidas altamente enriquecidas diastereoméricamente pueden convertirse en los ácidos carboxílicos R altamente enriquecidos diastereoméricamente de fórmula IX donde R^{20} es tioalquilo inferior y R^2 es como se ha descrito antes mediante métodos de hidrólisis ácida convencional para convertir una carboxamida en un ácido carboxílico. Estos ácidos carboxílicos R de fórmula IX donde R^{20} es tioalquilo inferior y R^2 es como se ha descrito antes pueden convertirse en los isómeros R de fórmula I donde R^{20} es tioalquilo inferior y R^2 es como se ha descrito antes. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensación de una amina primaria con un ácido carboxílico, sin racemización, se puede utilizar para efectuar esta conversión. Una vez los compuestos de fórmula I donde R^{20} es tioalquilo inferior y R^2 es como se ha descrito antes están disponibles, éstos pueden convertirse en los correspondientes R compuestos de fórmula I donde R^{20} es sulfonil alquilo inferior y R^2 es como se ha descrito antes por oxidación. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tio alquilo en los correspondientes grupos sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[000109] Por otro lado, los ácidos carboxílicos R de fórmula IX donde R^{20} es tioalquilo inferior y R^2 es como se ha descrito antes puede primero oxidarse en los compuestos R de fórmula IX donde R^{20} es sulfonil alquilo inferior y R^2 es como se ha descrito antes. Cualquier método convencional de oxidación de un sustituyente tioalquilo en el correspondiente grupo sulfona se puede utilizar para efectuar esta conversión. Estos compuestos pueden convertirse entonces en los correspondientes compuestos R de fórmula I donde R^{20} es sulfonil alquilo inferior y R^2 es como se ha descrito antes. Al llevar a cabo esta reacción, cualquier método convencional de condensar una amina primaria con un ácido carboxílico, sin racemización, se puede utilizar para efectuar esta conversión.

[000110] Otros métodos químicos para producir el isómero R o S de los compuestos de fórmula I es reaccionar el compuesto de fórmula IX con una base ópticamente activa. Cualquier base convencional ópticamente activa puede utilizarse para llevar a cabo esta resolución. Entre las bases ópticamente activas preferidas están las bases amina ópticamente activas como las alfa-metilbencilamina, quinina, dehidroabietilamina, y alfa-metilnaftilamina. Cualquiera de las técnicas convencionales utilizadas para resolver los ácidos orgánicos con bases orgánicas de amina ópticamente activas pueden utilizarse para llevar a cabo esta reacción. En el paso de resolución, el compuesto de fórmula IX reacciona con la base ópticamente activa en un medio de solvente inerte orgánico para producir sales de la amina óptica-

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

[000111] La resolución de racematos de los compuestos de la fórmula IX puede también alcanzarse mediante la formación de los correspondientes ésteres o amidas diastereoméricas. Estos ésteres o amidas diastereoméricas pueden prepararse mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos de fórmula IX con un alcohol quiral o una amina quiral. Esta reacción puede llevarse a cabo usando cualquier método convencional de acoplamiento de un ácido carboxílico con un alcohol o una amina. Los correspondientes diastereómeros de compuestos de la fórmula IX pueden entonces separarse usando cualquier método convencional de separación. Los ésteres o amidas resultantes diastereoméricas puras puede entonces

hidrolizarse para proporcionar los correspondientes isómeros R o S puros. La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo usando métodos convencionales conocidos para hidrolizar un éster o una amida sin racemización. Finalmente, la separación de los isómeros R y S pueden también alcanzarse usando una hidrólisis enzimática de éster de cualquier éster de alquilo inferior correspondiente al compuesto de fórmula VIII (*Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7053-7056), que resulta en la formación del correspondiente éster y ácido quiral. El éster y el ácido pueden separarse mediante cualquier método convencional de separación de un ácido a partir de un éster. La configuración de fórmula VIII que se produce mediante este método de resolución se lleva a cabo a través de la totalidad del esquema de reacción para producir los isómeros R o S deseados de fórmula I.

[000112] La resolución de racematos de los compuestos de la fórmula IX puede también lograrse vía la formación de los correspondientes ésteres o amidas diastereoméricas. Estos ésteres o amidas diastereoméricas pueden prepararse mediante el acoplamiento de ácidos carboxílicos de fórmula IX con un alcohol quiral o una amina quiral. Esta reacción puede llevarse a cabo usando cualquier método convencional de acoplamiento de un ácido carboxílico con un alcohol o una amina. Los correspondientes diastereómeros de compuestos de fórmula IX pueden entonces separarse usando cualquier método convencional de separación. Los ésteres o amidas diastereoméricas puras resultantes pueden entonces hidrolizarse para proporcionar los correspondientes isóme-

ros R o S puros. La reacción de hidrólisis puede llevarse a cabo usando métodos convencionales conocidos para hidrolizar un éster o una amida sin racemización. Finalmente, la separación de isómeros R y S pueden también lograrse usando una hidrólisis de éster enzimática de cualquier éster de alquilo inferior correspondientes al compuesto de la fórmula VIII (*Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 7053-7056), que resulta en la formación de los correspondientes ácidos y éster quiral. El éster y el ácido pueden separarse mediante cualquier método convencional de separación de ácido de un éster. La configuración de fórmula VIII .que se produce mediante este método de resolución se lleva a cabo a través de la totalidad del esquema de reacción para producir isómeros los R o S deseados de fórmula I.

[000113] La Patente Estadounidense No. 6.320.050 se dirige a propionamidas N-heteroaromáticas 2, 3-disustituidas como activadores de glucoquinasa. La Patente Estadounidense No. 6,320,050 se incorpora aquí por referencia. Las designaciones de sustituyentes para grupos funcionales de fórmula I de la presente invención son como se proporcionan aquí.

[000114] Todos los compuestos de la presente invención listados en los Ejemplos de aquí activan la glucoquinasa *in vitro* mediante el procedimiento de Actividad Biológica del Ejemplo A. De esta forma, aumentan el flujo del metabolismo de glucosa, que causa el aumento de secreción de insulina. Por lo tanto, los compuestos de fórmula I son activadores de glucoquinasa útiles para incrementar la se-

creción de insulina.

[000115] Los siguientes compuestos, cuando se administran oralmente de acuerdo con el ensayo descrito en la Actividad Biológica del Ejemplo B, presentan un descenso estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) en la glucosa en sangre comparada con el vehículo para dos puntos de tiempo de ensayo consecutivos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[000116] En base a la capacidad de los activadores de glucoquinasa, se pueden utilizar los compuestos de fórmula I anteriores como medicamentos para el tratamiento de la diabetes de tipo II. Por lo tanto, tal como se ha mencionado antes, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I también son un aspecto de la presente inven-

ción, tal como un procedimiento para la elaboración de tales medicamentos, dicho procedimiento comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica, por ejemplo, combinando un compuesto de fórmula I con un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

[000117] La presente invención abarca composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas preferidas de la presente invención comprenden un compuesto listado anteriormente con una actividad preferida como activador de la glucoquinasa in vivo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000118] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras o blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. También se pueden administrar rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios; localmente o percutáneamente, por ejemplo usando pomadas, cremas, geles o soluciones; o parenteralmente, por ejemplo vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal, o transdérmica, usando por ejemplo, soluciones inyectables. Además, la administración puede llevarse a cabo sublingualmente o como un aerosol, por ejemplo, en forma de un espray.

[000119] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden compuestos de fórmula I, y/o las sales de los mismos, se pueden elaborar de cualquier modo conocido en el campo, por ejemplo mediante métodos de mezcla convencional, encapsulación, disolución, granulación, emulsión, concentración, elaboración de grágeas, o procesos de liofilización. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden formular con vehículos terapéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos. Lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido estérico o sus sales se pueden usar como tales vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Vehículos apropiados para cápsulas de gelatina blandas incluyendo por ejemplo aceites vegetales, ceras y grasas, polioles semisólidos o líquidos, etc. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, se puede dar el caso que generalmente no se requieran vehículos en el caso de cápsulas de gelatina blandas. En tales casos, los vehículos farmacéuticamente aceptables se consideran por incluir cápsulas de gelatina blandas. Vehículos adecuados para la elaboración de soluciones y jarabes son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Vehículos adecuados para soluciones inyectables son agua, alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, fosfolípidos y surfactantes. Vehículos apropiados para supositorios son aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas y polioles semi-líquidos.

[000120] Las preparaciones farmacéuticas también pueden contener agentes conservantes, agentes solubilizan-

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

[000121] Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con esta invención indica una cantidad de compuesto que es efectiva para tratar la obesidad y/o diabetes de tipo II. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está dentro del alcance del campo. La cantidad terapéuticamente efectiva o dosis de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de amplios límites y se puede determinar de un modo conocido en el campo. Tales dosis se podrán ajustar a los requerimientos individuales en cada caso en particular incluyendo el compuesto(s) específicos a administrar, la vía de administración, la condición a tratar, así como en paciente a tratar. En general, en el caso de administración oral o parenteral a humanos adultos con un peso aproximado de 70 Kg, una dosis diaria de alrededor de 100 mg a alrededor de 1.000 mg sería la apropiada. La dosis diaria se puede administrar se puede administrar como una única dosis o como dosis divididas, o para administración parenteral, se puede dar como una infusión continua.

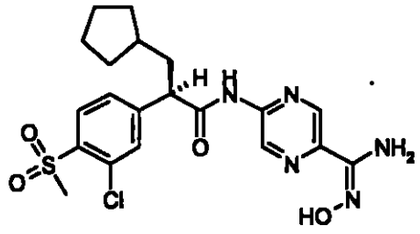
[000122] Las formas preferidas de uso son la admi-

nistración intravenosa, intramuscular u oral, la más preferida es la administración oral.

[000123] La presente invención se entenderá mejor a partir de los siguientes ejemplos, que están a modo de ilustración y no intentan limitar la invención definida en las reivindicaciones, que siguen a los mismos.

Ejemplo 1

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



[000124] Una solución de trifenilfosfina (28,80 g, 109,8 mmol) e imidazol (14,9 g, 219,6 mmol) en cloruro de metileno (160 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con yodo (27,87 g, 109,8 mmol). La mezcla de reacción entonces se trató gota a gota con una solución de ciclopentilmetanol (10,00 g, 99,8 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción resultante se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con agua (50 mL), y la mezcla de reacción además se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío a 25°C. El sólido resultante se lavó con pentano (4 x 50 mL) y se filtró a través de un filtro de gel de sílice. El filtrado se concentró al vacío a 25°C para obtener yodometilciclopentano (18,48 g,

88%) como un líquido claro incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_{11}I$ (M^+) 209,9906, obtenido 209,9911.

[000125] Una solución de tricloruro de aluminio (54,9 g, 412 mmol) en cloroformo (180 mL) bajo argón se enfrió a 0°C y entonces se trató gota a gota con una solución de metil clorooxoacetato (24,3 mL, 264 mmol) en cloroformo (180 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se trató gota a gota con una solución de 2-clorotioanisol (39,4 g, 247 mmol) en cloroformo (180 mL). La mezcla de reacción se volvió de color rojo. La mezcla de reacción resultante se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se puso lentamente en hielo (700 mL). La mezcla amarilla resultante se agitó durante 15 min y entonces se filtró a través de celite para eliminar las sales de aluminio. El filtrado entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 50 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acetato de metilo (36,4 g, 60%) como un sólido de color amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_9ClO_3S$ (M^+) 243,9961, obtenido 243,9958.

[000126] Una solución de (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acetato de metilo (61,7 g, 252 mmol) en tolueno (120 mL) se calentó a 50°C. Esta solución calentada entonces se trató gota a gota con una solución 3M acuosa de hidróxido sódico (105 mL, 313 mmol) vía un cuentagotas, teniendo

el cuidado de mantener la temperatura por debajo de 60°C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante otras 1,5 h, durante este tiempo, se empezó a formar un precipitado de color amarillo. Transcurrido este tiempo, se eliminó el calor, y la solución templada se trató gota a gota con ácido clorhídrico concentrado (10,6 mL, 290 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó enfriar a 25°C y entonces se agitó a 25°C durante 16 h. El sólido se filtró y entonces se lavó con agua (50 mL) y tolueno (50 mL). El sólido se secó por succión durante 1 h y entonces se secó en un evaporador a un elevado vacío para obtener el ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acético (57,22 g, 98%) en forma de sólido de color blanco: pf 166°C (dec); FAB-HRMS m/e calculado para $C_9H_7ClO_3S$ $(M+Na)^+$ 252,9702, obtenido 252,9700.

[000127] Un matraz de reacción equipado con agitador magnético se cargó con hidrato de hidrazina (8,5 mL, 273 mmol). El hidrato de hidrazina se enfrió a -50°C y entonces se trató con ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acético (12,6 g, 54,6 mmol) en una porción. Aparece una exotermia que alcanza la temperatura. La mezcla lechosa blanca resultante entonces se calentó a 80°C. Tras alcanzar 80°C, se extrajo la fuente de calor, y la mezcla de reacción entonces se trató con hidróxido potásico (2,09 g, 31,7 mmol) en una porción. Se observó una exotermia. La reacción entonces se agitó a 25°C hasta que la temperatura de reacción se volvió a enfriar hasta 80°C. En ese instante, se añadió otra porción de hidróxido potásico (2,09 g, 31,7

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

m/e calculado para $C_9H_9ClO_2S$ (M^+) 216,0012, obtenido 216,0022.

[000128] Una mezcla de ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acético (10,48 g, 48,4 mmol) y carbonato potásico (20,1 g, 145,1 mmol) en acetona (65 mL) se enfrió a -10°C. La solución de color amarillo pálido entonces se trató gota a gota con cloruro de trimetilacetilo (6,25 mL, 50,8 mmol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -10°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -10°C durante 15 min y entonces se dejó templar a 0°C donde se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se re-enfrió a -10°C y entonces se trató con (1R,2R)-(-)-pseudoefedrina (11,99 g, 72,5 mmol), resultando en una exotermia. La mezcla de reacción se agitó a -10°C durante 10 min y entonces se calentó a 25°C donde se agitó durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, el análisis por cromatografía en capa fina indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción entonces se trató con agua (50 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 mL). Las fases acuosas se combinaron y y se volvieron a extraer con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. El material bruto se recristalizó a partir de acetato de etilo (45 mL) y hexanos (80 mL) para obtener 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-acetamida (13,75 g, 78%) como un sólido de color amarillo pálido: pf 111,5-112,9°C; FAB-HRMS

181

m/e calculado para $C_{19}H_{22}ClNO_2S$ $(M+H)^+$ 364,1138, obtenido 364,1142.

[000129] Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (17,9 mL, 85 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL) se enfrió a -78°C y entonces se trató con una solución 2,34M de n-butil-litio en hexanos (33,9 mL, 79,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min y entonces se trató lentamente con una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-acetamida (13,75 g, 37,8 mmol) en tetrahidrofurano (90 mL) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -65°C. La mezcla de reacción resultante de color amarillo anaranjado se agitó a -78°C durante 15 min y entonces se dejó templar a 0°C donde se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción entonces se re-enfrió a -78°C y entonces se trató con una solución de yodometilciclopentano (11,9 g, 56,7 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (9,6 mL, 79,3 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 30 min y entonces se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y entonces se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (1 x 100 mL). La fase acuosa entonces se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El material resultante entonces se re-disolvió en acetato de etilo. Esta fase or-

gánica se lavó con una solución al 10% de ácido sulfúrico acuoso (2 x 100 mL) y una solución acuosa al 10% de bicarbonato sódico (2 x 100 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. El material bruto se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexanos para obtener 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-propionamida (11,36 g, 67%) en forma de sólido de color amarillo pálido: pf 113,8-117,6°C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{32}ClNO_2S$ $(M-H)^+$ 444,1764, obtenido 444,1765.

[000130] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-propionamida (11,36 g, 25,5 mmol) en dioxano (45 mL) se trató con una solución acuosa al 9N de ácido sulfúrico (28 mL). La mezcla de reacción resultante entonces se calentó a 105°C durante 16 h. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C con un baño de hielo, y el producto precipitó por la adición de agua (200 mL). La suspensión se agitó a 0°C hasta que el sobrenadante, que inicialmente era turbio, se volvió claro y de color amarillo pálido. El sólido se filtró y se secó por succión. El material sólido se disolvió en ácido acético glacial caliente (15 mL), y la solución caliente se trató con agua (10 mL) para iniciar la cristalización. La mezcla se dejó enfriar a 25°C y entonces se trató con una cantidad adicional de agua (20 mL). Tras agitar a 25°C durante 1 h, el sólido se recogió por filtración. El sólido se secó en un evaporador a un elevado vacío con pentóxido de fósforo para

obtener el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (7,46 g, 98%) en forma de sólido de color blanco: pf 116,9-119,2°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{19}ClO_2S$ $(M)^+$ 298,0794, obtenido 298,0804.

[000131] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (15,68 g, 52,5 mmol) en ácido fórmico (10 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución de peróxido de hidrógeno acuosa 30% (30 mL). La solución resultante se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 16 h. El producto precipitó por la adición de agua (120 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua, y se secó por succión. La cromatografía flash (gel de sílice Merck 60, malla 230-400, 50/50 hexanos/acetato de etilo más ácido acético 1%) proporcionando el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (13,93 g, 80%) en forma de sólido de color blanco: pf 123,9-126,2°C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{19}ClO_4S$ $(M+H)^+$ 331,0771, obtenido 331,0776.

[000132] Una solución de 2-amino-5-cianopirazina (500,0 mg, 4,162 mmol) en 1,4-dioxano (8,3 mL) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (305,1 mg, 2,497 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletilenodiamina (241,8 mg, 2,081 mmol), y di-terc-butil dicarbonato (2,9 mL, 12,49 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 20 h y entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-[[bis[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]]amino]-2-pirazinacarbonitrilo en forma de sólido de color blanco: pf 67-68°C; $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para

$C_{15}H_{20}N_4O_4$ $(M+Na)^+$ 343,1377, obtenido 343,1379.

[000133] Una solución de 5-[[bis[(1,1-dimetiletoxi)-carbonil]amino]-2-pirazinacarbonitrilo (305,7 mg, 0,954 mmol) en dimetil sulfóxido (5,8 mL) se trató con hidroxilamina hidrocloruro (333,8 mg, 4,804 mmol) y piperidina (0,50 mL, 5,050 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 50 min y entonces se particionó entre acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionando la 5-[[bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]]amino]-N-hidroxi-2-pirazinacarboximidamida en forma de sólido de color blanco (186,2 mg, 55%): pf 185-186°C; $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{23}N_5O_5$ $(M+H)^+$ 354,1772, obtenido 354,1775.

[000134] Una solución de la 5-[[bis[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]]amino]-N-hidroxi-2-pirazinacarboximidamida (77,0 mg, 0,218 mmol) en piridina (2 mL) a 25°C se trató con 9-fluorenilmetil cloroformiato (68,0 mg, 0,263 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 45 min. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo, agua, y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La mezcla se agitó y se separó. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/9 a 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionando la 5-[[bis[(1,1-

dimetiletoxi)carbonil]]amino]-N-[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]oxi]-2-pirazina carboximidamida deseada. Este material se disolvió en cloruro de metileno (0,5 mL). La solución se enfrió a 0°C y entonces se trató con ácido trifluoroacético (0,16 mL, 2,077 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se trató con ácido trifluoroacético adicional (1,0 mL, 12,99 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción además se trató con ácido trifluoroacético (1,0 mL, 12,99 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno, se lavó tres veces con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se concentró al vacío, y entonces se secó bajo un elevado vacío para obtener 5-amino-N-[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]oxi]-2-pirazinacarboximidamida (36,7 mg, 44,9%) en forma de sólido de color blanco: LRMS para $C_{20}H_{17}N_5O_3$ $(M+H)^+$ a m/z =376

[000135] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (140,0 mg, 0,423 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con N,N-dimetilformamida (1 gota) seguido de cloruro de oxalilo (0,08 mL, 0,917 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un aceite. Una solución de este aceite en cloruro de metileno (2 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución de 5-amino-N-[[[(9H-fluoren-9-

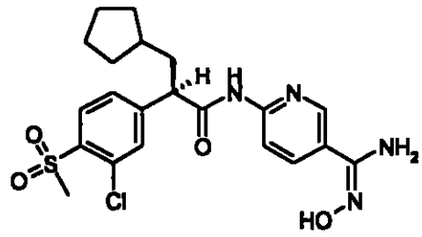
il)metoxi]carbonil]oxi]-2-pirazinacarboximidamida (210 mg, asumiendo 0,45 mmol) y piridina (0,04 mL, 0,495 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) seguido de tetrahidrofurano (1 mL) alcanzando la solución la mezcla de reacción. La mezcla de reacción naranja resultante se trató con piridina (0,04 mL, 0,495 mmol) y entonces se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 22 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 1/4 a 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la (R)-3-cloro-α-(ciclopentilmetil)-N-[2-[[[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]oxi]-amino]iminoetil]-5-pirazinil]-4-(metilsulfonil)benceno-acetamida (151,9 mg, 52,2%) como una espuma de color blanco apagado: LRMS durante $C_{35}H_{34}ClN_5O_6S$ $(M+H)^+$ a m/z=688.

[000136] Una solución de (R)-3-cloro-α-(ciclopentilmetil)-N-[2-[[[[[(9H-fluoren-9-il)metoxi]-carbonil]oxi]amino]imino-etil]-5-pirazinil]-4-(metil-sulfonil)bencenoacetamida (130,0 mg, 0,189 mmol) en piridina (2 mL) se trató con trietilamina (0,26 mL, 1,865 mmol) y se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución 0,1N acuosa de ácido clorhídrico seguido de una solución acuosa de sulfato de cobre (II), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice 2/1 acetato de etilo/hexanos) proporcio-

nó la 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimido-il)-pirazin-2-il]-propionamida (42,1 mg, 47,8%) en forma de sólido de color blanco: pf 117-121°C; $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{24}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$ 466,1311, obtenido 466,1302.

Ejemplo 2

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



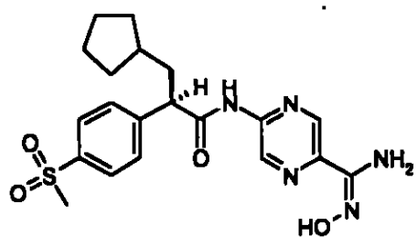
[000137] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 300 mg, 0,91 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y N,N-dimetilformamida (1 gota) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,52 mL, 1,04 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido. El residuo entonces se trató con una solución de 2-amino-5-cianopiridina (216 mg, 1,80 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y piridina (0,37 mL, 4,5 mmol). La reacción entonces se agitó a 25°C durante 16 h. En ese instante, la reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron durante sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice,

70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-piridin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida (53 mg, 86%) como un aceite incoloro: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{22}ClN_3O_3S$ $(M+H)^+$ 432,1143, obtenido 432,1147.

[000138] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-piridin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida (74 mg, 0,17 mmol) en etanol (1 mL) y agua (0,5 mL) se trató con hidroxilamina hidrocloruro (14 mg, 0,21 mmol) y carbonato sódico (9 mg, 0,08 mmol). Esta solución entonces se calentó a 70°C durante 1,5 h, transcurrido ese tiempo, el producto precipitó de la solución. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para obtener 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamida (27 mg, 34%) en forma de sólido de color blanco: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$ 465,1358, obtenido 465,1362.

Ejemplo 3

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



[000139] Una mezcla de ácido 4-(metiltio)-fenilacético (50 g, 272 mmol) en tetrahidrofurano (250 mL)

se trató con carbonato potásico recién triturado (93,8 g, 679 mmol). Se obtuvo una isotermia muy suave, y la suspensión blanca resultante se agitó a 25-26°C durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se enfrió a -10°C y se trató con cloruro de trimetilacetilo (35,5 mL, 285 mmol) durante 30 min. Tras completar la adición, la mezcla de reacción entonces se agitó a -10°C a -5°C durante 30 min y entonces se trató con (1R,2R)-(-)-pseudoefedrina (59,5 g, 353 mmol) en porciones durante 15 min mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción entre -10°C y -4°C. La mezcla de reacción entonces se agitó a -7°C a 0°C durante 3 h. La mezcla de reacción entonces se trató a 0°C mediante la adición de agua (150 mL). Tras agitar enérgicamente durante 10 min, se añadio tolueno (150 mL), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 min. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 100 mL). Las fases acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con tolueno (1 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución 1N acuosa de ácido sulfúrico (1 x 200 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 200 mL), y una solución de agua/solución de cloruro sódico acuosa saturada (1:1, 1 x 50 mL). La fase orgánica resultante entonces se concentró al vacío para obtener un sólido de color blanco. Este sólido blanco se secó durante toda la noche bajo un elevado vacío (0,4 mm Hg) para obtener la N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetamida bruta (82,8 g, pureza del 92,6% por análisis de cromatografía líquida de alta resolución). Este ma-

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

Columna: ES Si, 3 µ, 5 x 150 mm .

Fase Móvil: tetrahidrofurano 30% en heptano a 1 mL/min

Detección: UV, 259 nm

Tiempo de Retención: 20 min

[000140] Una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametil-disilazano (98,4 mL, 457 mmol) en tetrahidrofurano (400 mL) se enfrió a -20°C y entonces se trató con una solución 2,29M de n-butil-litio en hexanos (182 mL, 418 mmol) durante 35 min mientras se mantenía la temperatura entre -20°C y -15°C. La mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 30 min y entonces se trató con una solución de N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetamida (66,1 g, 201 mmol) en tetrahidrofurano (500 mL) durante 50 min mientras se mantenía la temperatura entre -20°C y -15°C. La solución de color amarillo resultante se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se trató con una solución pre-mezclada de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (51 mL, 418 mmol) y yodometilciclopentano

(preparado tal como en el Ejemplo 1, 50,6 g, 239 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 4 h. En ese instante, la mezcla de reacción se puso en tolueno (400 mL). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución de agua/solución saturada acuosa de cloruro sódico (1:1, 1 x 1000 mL), una solución de agua/solución saturada acuosa de cloruro sódico (1:2, 1 x 1000 mL), una solución acuosa 1M de ácido sulfúrico (1 x 800 mL), agua (1 x 200 mL), y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 1000 mL). La fase orgánica resultante se concentró al vacío para obtener la 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamida bruta en forma de un residuo aceitoso amarillo (98,5% mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución). Este material se disolvió en acetato de etilo (70 mL) y a continuación se trató con hexanos (200 mL). La solución se conservó en la nevera durante todo el fin de semana. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexanos fríos (ca. -10°C, 3 x 30 mL), y entonces se secó bajo un alto vacío para obtener 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (48,8 g, 59%) en forma de sólido de color blanco: pf 82-84°C; 100% mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución. Los filtrados y los lavados combinados se concentraron al vacío, y el residuo (34,4 g) se puso en lo alto de un tapón de la cromatografía de capa fina en gradiente en gel de sílice (2-25 μ, 70 g).

El tapón de gel de sílice entonces se lavó con una solución de hexanos/acetato de etilo (4:1, 1,5 L), y las fases orgánicas se concentraron al vacío. El aceite resultante de color amarillo pálido se disolvió en acetato de etilo (35 mL) y a continuación se trató con hexanos (100 mL). La solución se conservó en la nevera durante toda la noche. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexanos fríos (ca. -10°C, 3 x 25 mL), y se secó bajo un elevado vacío para obtener 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (17,3 g, 20,9%) en forma de sólido de color blanco: pf 83-85°C; 99,6% mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución. Estos dos estratos se combinaron para obtener el diastereómero deseado, 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (66,1 g, 79,9%), en forma de sólido blanco. Las condiciones de cromatografía líquida de alta resolución son las siguientes

Columna: ES Si, 3 µ, 5 x 150 mm

Fase Móvil: 20% tetrahidrofurano en heptano a 1 mL/min

Detección: UV, 259 nm

Tiempo de Retención: 9,2 min (diastérómero no deseado) y 14,4 min (diastereómero deseado)

[000141] Una solución de 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (4,00 g, 9,72 mmol) en dioxano (8 mL) se trató con una solución acuosa de ácido sulfúrico 9N (7,7 mL). La mezcla de dos fases se calentó

bajo reflujo, resultando en una solución homogénea incolora. Tras calentar bajo reflujo durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió a 5°C con un baño de hielo y entonces se trató gota a gota con agua (20 mL) para hacer precipitar el producto. Tras obtener la suspensión resultante se agitó durante 1 h con enfriamiento en hielo, el sólido se recogió por filtración, se lavó con agua (4 x 10 mL), y se secó por succión para obtener 3-ciclopentil-2R-(4-metilsulfanil-fenil)-propionico bruto (2,57 g, 96,6%, 96,3% ee por análisis quiral por cromatografía líquida de alta resolución) en forma de un sólido ligeramente tostado. Este material se disolvió en ácido acético glacial (5 mL) a reflujo y entonces se trató con agua (1 mL) para iniciar la cristalización. El baño de calor se eliminó, y se añadió entonces agua (4 mL) gota a gota a la suspensión para completar la cristalización. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 h, el sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con una solución de ácido acético/agua (1:1, 10 mL) y agua (4 x 10 mL), y entonces se secó para obtener 3-ciclopentil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionico (2,24 g, 87,2%) en forma de sólido de color blanco: pf 75-76°C; 96,4% ee por análisis quiral por cromatografía líquida de alta resolución. Las condiciones de la cromatografía quiral líquida de alta resolución fueron las siguientes:

Columna:	Chiralpak AS, 5 µ, 5 x 250 mm
Fase móvil:	6% isopropanol en hexano + 0,1% TFA a 0,5 mL/min

Detección: UV, 259 nm

Tiempo de retención: 13,2 min (isómero R deseado) y 17,1 min (isómero S)

[000142] Una solución del ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propiónico (50,03 g, 189,21 mmol) en ácido fórmico (189 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con una solución al 30% de peróxido de hidrógeno acuoso (58 mL, 567,64 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó agitar a 0°C durante 1 h y entonces se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se re-enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con una solución saturada acuosa de bisulfito sódico (500 mL). Se formó un precipitado. La suspensión resultante se agitó a 0°C durante 1 h y entonces el sólido se filtró. El sólido se lavó con agua fría (4 x 700 mL) y se secó por succión para obtener el ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonilfenil)-propiónico en forma de un sólido crema: pf 138-140°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{20}O_4S$ (M^+) 296,1082, obtenido 296,1080.

[000143] Una solución de trifenilfosfina (5,75 g, 21,7 mmol) en cloruro de metileno anhidro (35 mL) bajo argón a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (3,86 g, 21,7 mmol). La mezcla se dejó agitando durante 15 min a 0°C y entonces se trató con ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonilfenil)-propiónico (4,95 g, 16,7 mmol). La mezcla resultante entonces se dejó templar a 25°C durante 10 min. En ese instante, se añadió 2-amino-5-bromopirazina (5,81 g, 33,4 mmol), seguido de la adición lenta de piridi-

na (5,5 mL, 68,0 mmol). Esta mezcla se dejo agitando durante 3h a 25°C, en ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (150 mL), una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (100 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (250 mL). La fase orgánica se secó durante sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 75S, Sílice, gradiente 2,5% a 5% acetato de etilo/cloruro de metileno) proporcionó 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (6,12 g, 81%) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

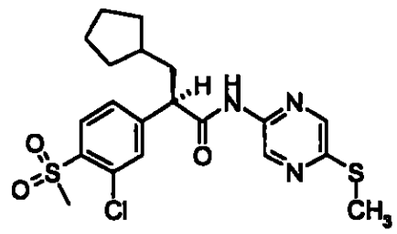
[000144] Una solución de 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (6,11 g, 13,5 mmol), cianuro potásico (2,27 g, 33,8 mmol), yoduro de cobre (I) (6,43 g, 33,8 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (320 mg, 0,27 mmol), y 18-corona-6 (365 mg, 1,37 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 mL) se calentó a 150°C bajo argón. Tras 4 h, la mezcla se dejó enfriar a 25°C. La mezcla se concentró a alrededor la mitad del volumen y entonces se añadió cloroformo (700 mL) para hacer precipitar las sales de cobre. La mezcla se filtró a través de un filtro de celite, y las sales se lavaron con cloroformo templado (2 x 100 mL). El filtrado entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 75S, Sílice, gradiente 0% a 35% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-

ciclopentil-5-ciano-pirazin-2-il-propionamida (4,49 g, 83%) en forma de un sólido ligeramente amarillo: pf 229-231°C; $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{23}N_4O_3S_2$ $(M+H)^+$ 399,1486, obtenido 399,1488.

[000145] Una mezcla de 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-5-ciano-pirazin-2-il-propionamida (1,00 g, 2,51 mmol) e hidroxilamina hidrocloruro (219 mg, 3,15 mmol) en tampón de pH=7/etanol (40 mL) se calentó a 70°C. Tras 17 h, la mezcla se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (C-18, acetonitrilo/agua, 0,1% ácido trifluoroacético, gradiente de 40% a 80% acetonitrilo), y las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener 3-ciclopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida (740 mg, 68%) en forma de un sólido de color blanco apagado: pf 223°C (dec.); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{26}N_5O_4S$ $(M+H)^+$ 432,1700, obtenido 432,1706.

Ejemplo 4

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



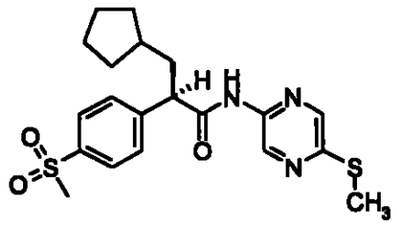
[000146] Una mezcla de tetraquis(trifenilfosfina)-paladio(0) (3,32 g, 2,87 mmol) y 2-amino-5-bromopirazina (5,00 g, 28,73 mmol) en N,N-dimetilformamida (144 mL) se trató con 95% tiometóxido sódico (4,24 g, 57,47 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60°C durante 10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se puso en una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (500 mL). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 200 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-metilsulfanil-pirazin-2-ilamina (1,66 g, 40,9%) en forma de un sólido de color naranja: pf 65-67°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_5H_7N_3S$ (M^+) 141,0361, obtenido 141,0357.

[000147] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 2,34 g, 7,08 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 gotas) en cloruro de metileno (15 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (1,24 mL, 14,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y entonces a 25°C du-

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

Ejemplo 5

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

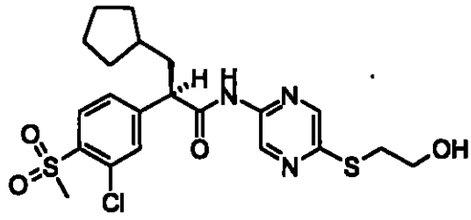


[000148] Una solución de ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonilfenil)-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 3, 1,21 g, 4,07 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 gotas) en cloruro de metileno (10 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (0,53 mL, 6,10 mmol), y la mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h. La solución entonces se concentró al vacío, y el gel de color marrón anaranjado se disolvió en cloruro de metileno. La solución resultante se añadió gota a gota mediante un embudo de adición a 0°C a una solución de 5-metilsulfanil-pirazin-2-ilamina (preparada tal como en el Ejemplo 4, 0,58 g, 4,07 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y piridina (0,36 mL, 4,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa 1N de ácido cítrico (10 mL) y se agitó durante 15 min. La reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (75 mL) y una solución acuosa 1N de ácido cítrico (50 mL). Las fases se separaron, y la fase orgánica entonces se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL), agua (50 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al

vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida (0,864 g, 51%) en forma de espuma de color blanco: pf 71-77°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{25}N_3O_3S_2$ $(M+H)^+$ 420,1410, obtenido 420,1415.

Ejemplo 6

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



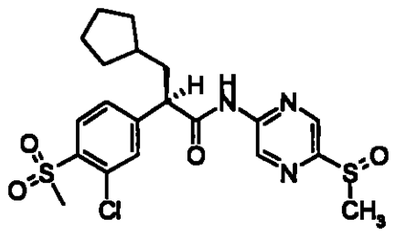
[000149] Una solución agitada de trifenilfosfina (8,57 g, 32,6 mmol) en cloruro de metileno anhidro (110 mL) bajo nitrógeno a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (5,80 g, 32,6 mmol). Tras 15 min, el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 9,00 g, 27,2 mmol) se añadió a la reacción. La mezcla se dejó atemperar a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 10 min, la reacción se trató con 2-amino-5-bromopirazina (7,92 g, 45,6 mmol) seguido de piridina (8,79 mL, 108,8 mmol). La mezcla se dejó agitando a 25°C durante 1,5 h. En ese instante, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y entonces se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (200 mL) seguido de una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al

vacío. La cromatografía flash (gel Merck de Sílice 60, malla 70-230, 30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (10,02 g, 76%) en forma de espuma de color blanco: pf 77-82°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{21}BrClN_3O_3S$ $(M+H)^+$ 486,0249, obtenido 486,0255.

[000150] Una mezcla de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (94 mg, 0,19 mmol), mercaptoetanol (0,031 mL, 0,44 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (111 mg, 0,097 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (0,5 mL) Se calentó a 120°C en un tubo sellado. Tras 3 h, la mezcla se dejó enfriar a 25°C, se diluyó con agua, y entonces se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (gel Merck de sílice 60, malla 230-400, 55% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida (58 mg, 62%) como una espuma de color marrón claro: pf = 78-81°C; $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{27}ClN_3O_4S_2$ $(M+H)^+$ 484,1126, obtenido 484,1131.

Ejemplo 7

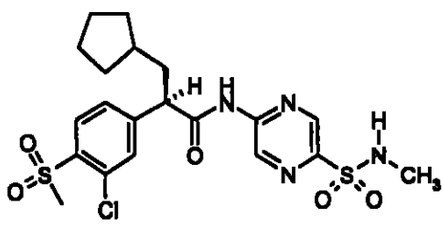
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfinil-pirazin-2-il)-propionamida



[000151] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 4, 0,20 g, 0,441 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió gota a gota a una solución de meta-peryodato de sodio (0,189 g, 0,882 mmol) en agua (1,5 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 72 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío, y el residuo entonces se diluyó con cloroformo (25 mL). La fase orgánica se lavó con agua (25 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 67% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metano-sulfinil-pirazin-2-il)-propionamida (96 mg, 46%) en forma de una espuma blanca: pf 88-95°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{24}ClN_3O_4S_2$ $(M+H)^+$ 470,0970 obtenido 470,0976.

Ejemplo 8

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



[000152] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfinil-pirazin-2-il)-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 7, 0,30 g, 0,65 mmol) en cloruro de metileno (5,6 mL) se trató con anhídrido trifluoroacético (0,40 mL, 2,83 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 90 min. La reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío para obtener trifluoro-acetato de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazin-2-il-sulfanil metilo que se usó sin ninguna purificación.

[000153] Una solución de trifluoro-acetato de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazin-2-il-sulfanil metilo (0,37 g, basada en 0,65 mmol de material bruto) en metanol (2,5 mL) y trietilamina (2,5 mL, 17,9 mmol) se agitó a 25°C durante 2h, y entonces la mezcla de reacción se concentró al vacío. El aceite naranja resultante se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y entonces se lavó con una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico (10 mL). La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-mercapto-pirazin-2-il)-propionamida en forma de sólido de color naranja que se usó sin necesidad de purificación.

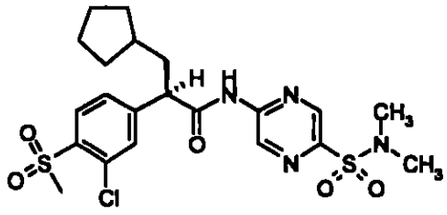
[000154] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-mercapto-pirazin-2-il)-

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

ma de color amarillo: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{25}ClN_4O_5S_2$ $(M+Na)^+$ 523,0847 obtenido 523,0854.

Ejemplo 9

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



[000155] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfinil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 7, 199,9 mg, 0,42 mmol) en cloruro de metileno (3,6 mL) se trató con anhídrido trifluoroacético (0,25 mL, 1,77 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 90 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío para obtener el trifluoro-acetato de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazin-2-il-sulfanil metilo tal como una espuma de color amarillo pálido (291,3 mg, 121%). Este material se usó sin necesidad de purificación.

[000156] Una solución de trifluoro-acetato de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazin-2-il-sulfanil metilo bruta (240,7 mg, basada en 0,42 mmol de material bruto) en metanol (1,7 mL) y trietilamina (1,6 mL, 11,48 mmol) se agitó a 25°C durante 3h, y la mezcla de reacción entonces se concentró al vacío. El aceite de color naranja resultante se disolvió en

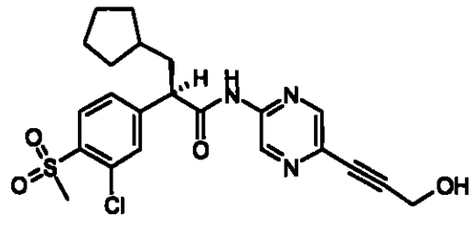
cloruro de metileno (11 mL) y entonces se lavó con una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico (10 mL). La fase acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (3 x 3 mL). Las fases orgánicas combinadas entonces se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-mercapto-pirazin-2-il)-propionamida en forma de un sólido de color rojo anaranjado bruto (289,1 mg, 155%). Este material se usó sin necesidad de purificación.

[000157] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-mercapto-pirazin-2-il)-propionamida bruta (187,1 mg, basada en 0,42 mmol de material bruto) en acetonitrilo (4,4 mL) se trató con nitrato potásico en polvo (125,1 mg, 1,24 mmol) y entonces cloruro se sulfurilo (0,100 mL, 1,24 mmol). La solución resultantese agitó a 25°C durante 30 min, en ese instante, la espectroscopia de masas de baja resolución indicó la presencia del producto bruto deseado, cloruro de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-sulfonilo, en la solución. Esta solución se cargó con una solución 2,0M de dimetilamina en tetrahidrofurano (0,85 mL, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante toda la noche y entonces se cargó con una alícuota adicional de una solución 2,0M de dimetilamina en tetrahidrofurano (0,21 mL, 0,42 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 5-6 h y entonces se trató con una alícuota final de una solución 2,0M de dimetilamina en tetrahidrofurano (0,21, 0,42 mmol).

La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante toda la noche, se monitorizó por espectrometría de masas de baja resolución. La mezcla de reacción resultante se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y entonces se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (10 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa 1N de ácido cítrico (10 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío en gel de sílice (gel Merck de Sílice 60, malla 230-400). La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó el producto impuro. El producto impuro se re-purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (C-18, acetonitrilo/agua, 0,1% ácido trifluoroacético, gradiente de 50% a 100% acetonitrilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-N-(5-dimetilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamida (44,6 mg, rendimiento total 20%) en forma de sólido ligeramente amarillo: pf 100,2°C; $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{27}ClN_4O_5S_2$ $(M+H)^+$ 515,1184, obtenido 515,1189.

Ejemplo 10

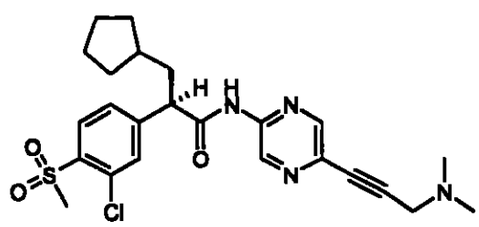
2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida



[000158] Una solución de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 6, 486 mg, 1 mmol) y propargil alcohol (84 mg, 1,5 mmol) en tolueno (6 mL) se trató con yoduro de cobre (I) (19,2 mg, 0,10 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (36 mg, 0,05 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (2 ml). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 h y entonces se calentó a 60°C durante 1 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se extrajo en acetato de etilo a partir de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (275 mg, 57%) en forma de un sólido ligeramente amarillo: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{24}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 462,1249, obtenido 462,1252.

Ejemplo 11

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

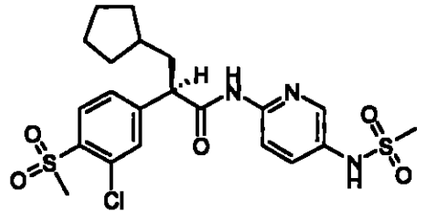


[000159] Una solución de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-

propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 1, 486 mg, 1,0 mmol) y 1-dimetilamino-2-propino (830 mg, 10,0 mmol) en tolueno (6 ml) se trató con N,N-diisopropiletilamina (1,5 ml), yoduro de cobre (I) (19,2 mg, 0,10 mmol), y dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) (36,0 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 24 h. En ese instante, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se extrajo en cloruro de metileno a partir de agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 4/1 acetato de etilo/metanol) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (360 mg, 74%) en forma de un sólido de color marrón pálido: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{24}H_{29}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$ 489,1722, obtenido 489,1725.

Ejemplo 12

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



[000160] Una solución de acetamida fundida (2,36 g, 40,0 mmol) calentada a 90°C se trató con una mezcla de 5-bromo-2-nitropiridina (2,0 g, 9,85 mmol), metanosulfonamida (2,81 g, 29,55 mmol), y carbonato potásico (3,43 g, 24,8 mmol). La mezcla resultante se lleva rápidamente a 145°C. La

solución resultante se agitó a 145°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y entonces se trató con agua (8 mL). Esta solución se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta que el pH de la solución se ajustó a pH=8. El precipitado que resultó se eliminó por filtración. El filtrado se ajustó a pH=4 mediante la adición de una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. El precipitado resultante se recogió y se secó al vacío para obtener N-(6-nitro-piridin-3-il)-metanosulfonamida (1,46 g, 68%) en forma de un sólido de color blanco: pf 187-189°C; $(ES)^-$-HRMS .m/e calculado para $C_6H_7N_3O_4S$ $(M-H)^-$ 216,0084, obtenido 216,0085.

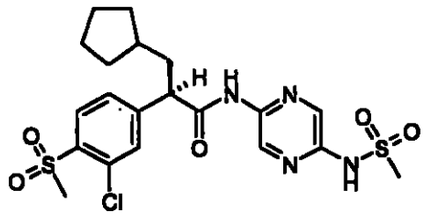
[000161] Una solución de N-(6-nitro-piridin-3-il)-metanosulfonamida (298 mg, 1,37 mmol) en metanol (8,3 mL) se trató con una solución de cloruro de amonio (154 mg, 2,88 mmol) en agua (1 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 5 min. En ese instante, se añadió zinc en polvo (879 mg, 13,44 mmol) a la reacción. La mezcla de reacción resultante entonces se calentó bajo reflujo durante 3 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y entonces se filtró a través de un filtro de celite (lavado 90/10 cloruro de metileno/metanol). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 90/10 cloruro de metileno/metanol) proporcionó la N-(6-amino-piridin-3-il)-metanosulfonamida (196,3 mg, 76,4%) en forma de un aceite marrón rojizo: EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_9N_3O_2S$ (M^+) 184,0415, obtenido 184,0415.

[000162] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-

metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 224 mg, 0,67 mmol) en cloruro de metileno se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,37 mL, 0,74 mmol) y unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y a 25°C durante 20 min. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución de N-(6-amino-piridin-3-il)-metanosulfonamida (190 mg, 1,01 mmol) y piridina (0,08 mL, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano (3,38 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 mL), y la fase orgánica se lavó consecutivamente con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (1 x 100 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 100 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Silice 60, malla 230-400, 75/25 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilamino-piridin-2-il)-propionamida (34,4 mg, 10,2%) en forma de un sólido ligeramente tostado: pf 146-150°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}ClN_3O_5S_2$ $(M+H)^+$ 500,1075, obtenido 500,1081.

Ejemplo 13

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



[000163] Una solución de acetamida fundida (1,58 g, 26,7 mmol) se calentó a 90°C se trató con una mezcla de 2-bromo-5-nitropirazina (1,34 g, 6,58 mmol), metanosulfonamida (1,88 g, 19,7 mmol), y carbonato potásico (2,30 g, 16,6 mmol). La mezcla resultante se llevó rápidamente a 145°C. La solución resultante se agitó a 145°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y entonces se trató con agua (4 mL). Esta solución se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico hasta que el pH de la solución se ajustó a pH=8. Esta solución se trató con carbón y se filtró a través de un filtro de celite (lavado 90/10 cloruro de metileno/metanol). El filtrado se particionó, y la fase acuosa se extrajo con una solución de 90/10 cloruro de metileno/metanol. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo) proporcionó la N-(5-nitro-pirazin-2-il)-metanosulfonamida (583,9 mg, 40,6%) en forma de un sólido de color amarillo: pf 204-207°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_5H_6N_4O_4S$ $(M+H)^+$ 219,0183, obtenido 219,0185.

[000164] Una solución de N-(5-nitro-pirazin-2-il)-metanosulfonamida (583,9 mg, 2,67 mmol) en metanol (26,8

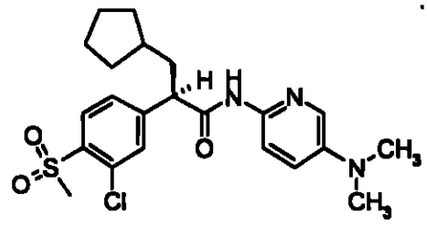
mL) se trató con una solución de cloruro de amonio (300,6 mg, 5,62 mmol) en agua (2 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 5 min. En ese instante, la reacción se trató con zinc en polvo (1,71 g, 26,2 mmol). La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2 h. En ese instante, la reacción se enfrió a 25°C y se filtró a través de un filtro de gel de sílice (lavado 90/10 cloruro de metileno/metanol). El filtrado se concentró al vacío para obtener N-(5-amino-pirazin-2-il)-metanosulfonamida (548,8 mg, 100%) en forma de una goma de color marrón oscuro: EI-HRMS m/e calculado para $C_5H_8N_4O_2S$ $(M+H)^+$ 189,0441, obtenido 189,0442.

[000165] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 482 mg, 1,45 mmol) en cloruro de metileno (14,6 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (0,80 mL, 1,60 mmol) y unas pocas gotas de N,N-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución de N-(5-amino-pirazin-2-il)-metanosulfonamida (548,8 mg, 2,91 mmol) y piridina (0,24 mL, 2,91 mmol) en tetrahidrofurano (7,29 mL). Esta solución se agitó a 25°C durante 18 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (50 mL) y se lavó consecutivamente con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (1 x 100 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al

vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 95/5 cloruro de metileno/metanol) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-N-(5-metanosulfonilamino-pirazin-2-il)-propionamida (43,0 mg, 5,9%) en forma de un sólido de color blanco apagado: pf 108-110°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{25}ClN_4O_5S_2$ $(M+H)^+$ 501,1028, obtenido 501,1031.

Ejemplo 14

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



[000166] Un aparato de tubos sellados se cargó con 2-bromo-5-nitropiridina (1,02 g, 5,02 mmol) y una solución 5,6M de dimetilamina en etanol (5,0 mL, 28,0 mmol). La solución resultante se calentó a 90°C durante 3 días, seguido de enfriamiento a 0°C, y entonces se diluyó con acetona y acetato de etilo. Se eliminó un sólido de color blanco vía filtración, y el filtrado se absorbió en gel de sílice (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400). La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 33-75% acetato de etilo/hexanos) proporcionó dimetil-(6-nitro-piridin-3-il)-amina (0,64 g, 76%) en forma de un sólido de color amarillo intenso: pf 199,8-200,5°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_7H_9N_3O_2$ (M^+) 167,0695, obtenido 167,0697.

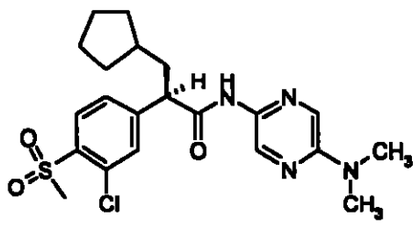
[000167] Una solución de dimetil-(6-nitro-piridin-3-il)-amina (0,64 g, 3,83 mmol) en etanol (45 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (203 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo una presión positiva de hidrógeno gas (globo) a 25°C y a presión atmosférica durante toda la noche. El catalizador entonces se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se lavó bien con etanol. El filtrado se concentró al vacío para obtener N^5,N^5-dimetil-piridina-2,5-diamina (493,6 mg, 94%) como un aceite de color rojo violáceo oscuro: EI-HRMS m/e calculado para $C_7H_{11}N_3$ (M^+) 137,0953, obtenido 137,0957.

[000168] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 701 mg, 2,12 mmol) en cloruro de metileno (5,0 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (0,43 mL, 4,93 mmol) y N,N-dimetilformamida (4 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y entonces se dejó atemperar a 25°C durante 5 h. La solución entonces se concentró al vacío, y la solución amarilla se disolvió en cloruro de metileno (3 mL). La solución resultante se añadió gota a gota vía un embudo de adición a 0°C a una solución de N^5,N^5-dimetil-piridina-2,5-diamina (287 mg, 2,09 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y piridina (0,3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y entonces se dejó atemperar a 25°C durante toda la noche. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío y se trató con acetato de etilo (75 mL) y una solución acuosa 1N de ácido cítrico (75 mL). Las fases se separaron. La fase

acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (75 mL). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 33-50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-clorometano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamida (0,67 g, 70%) en forma de espuma de color blanco: pf 166,2°C (foam to gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_3S$ $(M+H)^+$ 450,1613, obtenido 450,1618.

Ejemplo 15

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



[000169] Un aparato de tubos sellados se cargo con 2-bromo-5-nitropiridina (1,89 g, 9,27 mmol), agua (6,5 mL), y una solución 40% de dimetilamina en agua (2,2 mL, 17,5 mmol). La solución resultante se calentó a 110°C durante toda la noche. La solución entonces se enfrió a 0°C, y se formó un precipitado. El precipitado se aisló mediante filtración para obtener dimetil-(6-nitro-pirazin-3-il)-amina (1,28 g, 82%) en forma de polvo de color amarillo tostado:

pf 221,4-222,7°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_8N_4O_2$ (M^+) 168,0647, obtenido 168,0648.

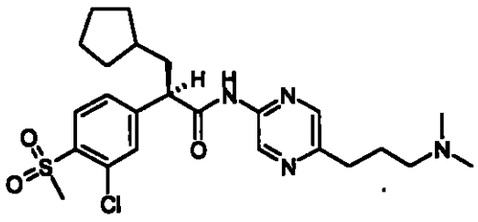
[000170] Una solución de dimetil-(6-nitro-pirazin-3-il)-amina (1,27 g, 7,55 mmol) en etanol (90 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (0,40 g). La mezcla de reacción se agitó bajo una presión positiva de hidrógeno gas (globo) a 25°C y a presión atmosférica durante toda la noche. El catalizador entonces se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se lavó bien con etanol. El filtrado se concentró al vacío, y el sólido naranja negruzco resultante se trituró con éter de petróleo para obtener N^5,N^5-dimetil-pirazina-2,5-diamina (0,78 g, 75%) como un sólido de color negro: pf 71,5-74,2°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_{10}N_4$ (M^+) 138,0905, obtenido 138,0903.

[000171] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 276,1 mg, 0,83 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató concloruro de oxalilo (0,37 mL, 4,15 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y entonces lentamente se dejó templar a 25°C durante 2 h. La solución entonces se concentró al vacío, y la solución amarilla se disolvió en cloruro de metileno (4 mL) y piridina (0,5 mL). Esta solución entonces se trató gota a gota, por un embudo de adición a 0°C, con una solución de N^5,N^5-dimetil-pirazina-2,5-diamina (114,9 mg, 0,83 mmol) en cloruro de metileno (2 mL), seguido de rápido tratamiento con cloruro de metileno (2 x 0,5 mL). La mezcla

de reacción se agitó a 0°C y entonces se dejó atemperar a 25°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción entonces se paró con agua (1 mL) y se diluyó con acetato de etilo (250 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (210 mL), agua (210 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (210 mL), se secó sobre sulfato sódico y carbón descolorante, se filtró a través de un filtro de celite, y se concentró al vacío en el filtro de celite. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 33% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-clorometanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamida (0,189 g, 50%) en forma de espuma ligeramente amarilla: pf 93,3-97,7°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{27}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$ 451,1565, obtenido 451,1567.

Ejemplo 16

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

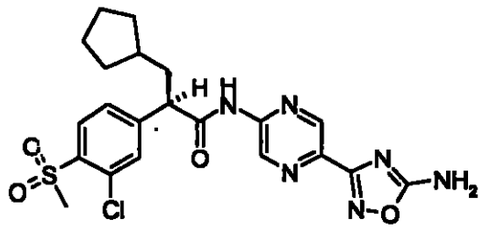


[000172] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 11, 190 mg, 0,389 mmol) en metanol (20 ml) se trató con 10% paladio en carbón activado (65 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo una presión positiva de

hidrógeno gas (globo) durante toda la noche. En ese instante, el catalizador se eliminó por filtración a través de un filtro de celite, y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/1 cloruro de metileno/metanol) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida (120 mg, 63%) como un sólido: (ES)$^+$-HRMS m/e calculado para $C_{24}H_{33}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$ 493,2035, obtenido 493,2041.

Ejemplo 17

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

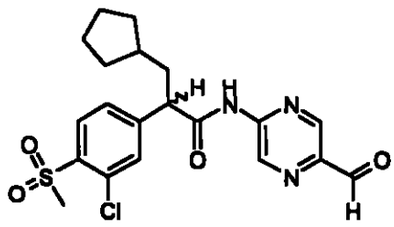


[000173] Una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 1, 7,00 g, 15,02 mmol) en N-cianopiperidina (25 mL) se calentó a 130°C en un tubo sellado durante 1,5 h. La mezcla se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró bajo una corriente de nitrógeno anhidro durante toda la noche. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 60% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-[5-(5-amino-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (2,74 g,

37%) en forma de sólido de color blanco apagado: pf 262-264°C; $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{23}ClN_6O_4S_2$ $(M+Na)^+$ 513,1082, obtenido 513,1088.

Ejemplo 18

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

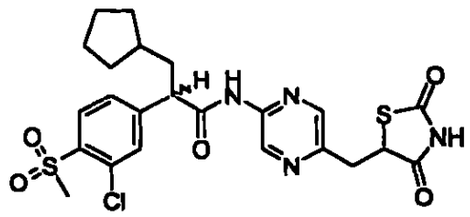


[0001174] Una mezcla de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 6, 5,73 g, 11,8 mmol), yoduro potásico (2,2 g, 13,0 mmol), 18-corona-6 (0,62 g, 2,4 mmol), trietilamina (4,2 mL, 29,5 mmol), difenilpropilfosfina (81 µL, 0,35 mmol), y acetato de paladio (II) (80 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (95 mL) en un tubo de presión se agitó bajo monóxido de carbono a 65 psi a 25°C durante 30 min. En ese instante, la reacción se trató con trihexilsilano (8,42 mL, 23,6 mmol) y se agitó bajo monóxido de carbono a 65 psi a 110°C durante 4 h. La reacción entonces se dejó enfriar a 25°C y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (3 x 50 mL) y agua (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 70-230, 10%-70% acetato de etilo en hexanos en 30

min) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida racemizada (1,53 g, 30%) en forma de sólido de color blanco.

Ejemplo 19

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



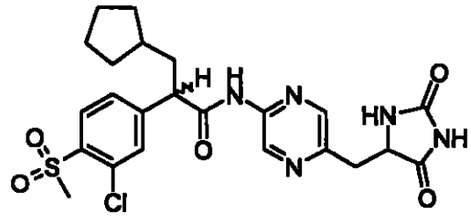
[000175] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 18, 44 mg, 0,1 mmol), 2,4-tiazolidinediona (18 mg, 0,15 mmol), piperidina (2 µL, 0,02 mmol), y ácido benzoico (1,2 mg, 0,01 mmol) en etanol anhidro (5 mL) se calentó bajo reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 0%-60% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclo-pentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenometil)-pirazin-2-il]-propionamida (40 mg, 75%) en forma de sólido de color blanco: LC-MS m/e 535 (MH^+).

[000176] Una suspensión de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilideno-metil)-pirazin-2-il]-propionamida (150 mg, 0,28 mmol), 2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridina-3,5-dicarboxilato de dietilo (92,5 mg, 0,37 mmol) y gel de sílice (450 mg) en

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

Ejemplo 20

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



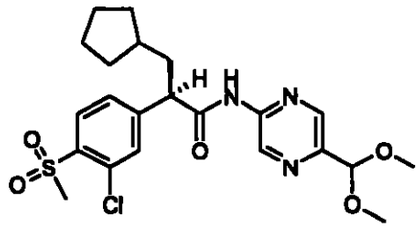
[000177] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 18, 217 mg, 0,5 mmol), hidantoina (75 mg, 0,75 mmol), piperidina (10 µL, 0,10 mmol), y ácido benzoico (6,1 mg, 0,05 mmol) en etanol anhidro (30 mL) se calentó bajo reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel

Merck de Silice 60, malla 230-400, 10%-65% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilidenemetil)-pirazin-2-il]-propionamida (84 mg, 33%) en forma de sólido de color blanco: LC-MS m/e 518 (MH^+).

[000178] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilidenometil)-pirazin-2-il]-propionamida (130 mg, 0,25 mmol) en etanol (5 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (260 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo hidrógeno (65psi) a 25°C durante 2 días. El catalizador entonces se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se lavó bien con etanol. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Silice 60, malla 230-400, 80%-100% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida (20 mg, 15%) en forma de sólido de color blanco: LC-MS m/e 520 (MH^+).

Ejemplo 21

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



[000179] Una solución de ácido 5-metilpirazina-2-

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

[000180] Una mezcla de 5-(2-dimetilamino-vinil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (3,00 g, 14,5 mmol) y peryodato sódico (9,09 g, 43,5 mmol) en metanol (40 mL) a 0°C se trató gota a gota con agua (80 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 30 min. La mezcla se particionó entre una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La fase acuosa se separó y saturó con cloruro sódico. La fase acuosa entonces se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 mL). Las extracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un sólido de color rojo. El sólido resultante se combinó con trimetilortoformiato (15 mL) y metanol (40 mL) y entonces se trató con ácido p-toluenosulfónico

monohidratado (191 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 1,5 h y entonces se enfrió a 25°C. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 5-dimetoximetil-pirazina-2-carboxilato de metilo (2,26 g, 73%) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación.

[000181] Una mezcla de 5-dimetoximetil-pirazina-2-carboxilato de metilo (690 mg, 3,26 mmol) en metanol/tetrahidrofurano/agua (3:3:1, 5 mL) se trató con hidróxido potásico (365 mg, 6,52 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. En ese instante, la reacción se concentró al vacío. El residuo se concentró a partir de metanol (3 x 5 mL) y entonces se suspendió en N,N-dimetilformamida (30 mL). Esta solución se trató con difenilfosforil azida (0,92 mL, 4,24 mmol) y se agitó a 25°C durante 5 h. La solución homogénea resultante se puso en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 30 mL), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en alcohol bencílico (0,66 mL, 6,54 mmol) y se calentó a 93°C durante 20 min. La mezcla se enfrió a 25°C y entonces se trituró con

éter dietílico/hexanos (2:1) para obtener (5-dimetoximetilpirazin-2-il)-carbamato de fenilo (552 mg, 56%) en forma de un sólido tostado que se usó sin necesidad de purificación.

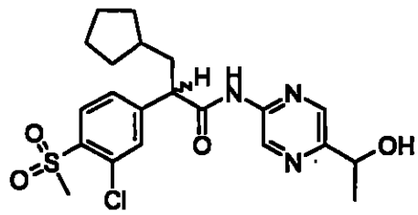
[000182] Una solución de (5-dimetoximetilpirazin-2-il)-carbamato de fenilo (500 mg, 2,2 mmol) en etanol (30 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (212 mg). El recipiente de reacción se sometió a un flujo de hidrógeno, y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h bajo hidrógeno (1 atm). El exceso de hidrógeno se evacuó a partir del recipiente de reacción, y la mezcla se filtró a través de un filtro de celite. El filtrado se concentró al vacío para obtener 5-dimetoxipirazin-2-ilamina (183 mg, 76%) como un sólido tostado que se usó sin necesidad de purificación.

[000183] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 883 mg, 2,67 mmol) y cloruro de oxalilo (677 mg, 5,34 mmol) en cloruro de metileno/tolueno (1:1, 5 mL) se trató con N,N-dimetilformamida (2 gotas) a 25°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h. La solución se concentró al vacío, y el residuo se concentró tres veces a partir de tolueno (5 mL). El residuo se suspendió en tetrahidrofurano (5 mL) a 0°C y entonces se trató con una mezcla de 5-dimetoximetil-pirazin-2-ilamina (451 mg, 2,67 mmol) y piridina (0,216 mL, 2,67 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) durante 5 min. En ese instante, la reacción se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 18 h. La mezcla resultante se particionó entre acetato de etilo

(50 mL) y una solución acuosa diluida de cloruro de amonio (50 mL). La fase acuosa se separó. La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (1 x 25 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 25 mL), agua (1 x 25 mL), una solución acuosa de sulfato de cobre (II) (1 x 25 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico acuoso (1 x 25 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(R)-(3-cloro-4-metanosulfonilfenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetilpirazin-2-il)-propionamida (890 mg, 69%) en forma de una espuma de color amarillo pálido: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 424,0729, obtenido 424,0733.

Ejemplo 22

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

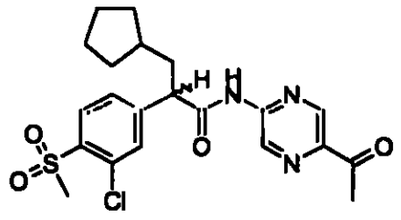


[000184] Una solución de 2-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 18, 218 mg, 0,5 mmol) en éter dietílico (15 mL) a 0°C se trató lentamente con una solución 3,0M de cloruro de metilmagnesio en

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

Ejemplo 23

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

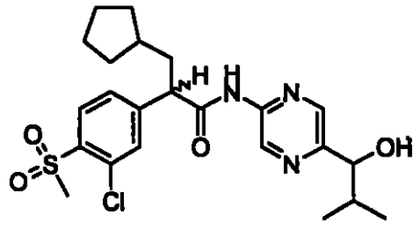


[000185] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(1-hidroxi-etil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 22, 100 mg, 0,22 mmol) en cloroformo (20 mL) se trató con dióxido de manganeso (200 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h. En ese instante, los sólidos resultantes se eliminaron por filtración. El filtrado

se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 10%-30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (90 mg, 90%) en forma de sólido de color blanco: LC-MS m/e 450 (MH^+).

Ejemplo 24

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

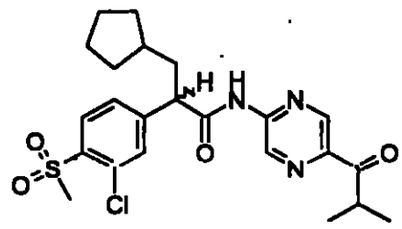


[000186] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 18, 218 mg, 0,5 mmol) en éter dietílico (15 mL) se trató lentamente con una solución 2,0M de cloruro de isopropilmagnesio en éter dietílico (1,5 mL, 3,0 mmol) a -20°C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a -20°C durante 30 min. La reacción entonces se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 20 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 20%-50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-2-metil-propil-pirazin-2-il)]-propionamida (110 mg, 46%) en forma de un

sólido de color blanco: LC-MS m/e 479 (MH^+).

Ejemplo 25

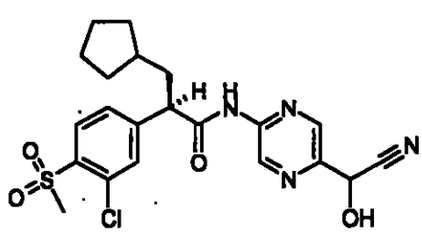
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-isobutiril-pirazin-2-il)-propionamida



[000187] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-2-metil-propil-pirazin-2-il)]-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 24, 100 mg, 0,21 mmol) en cloroformo (20 mL) se trató con dióxido de manganeso (300 mg, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 12 h. En ese instante, el sólido resultante se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 10%-40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-isobutiril-pirazin-2-il)-propionamida (22 mg, 22%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS m/e 478 (MH^+).

Ejemplo 26

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

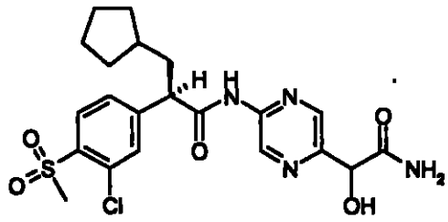


[000188] Una solución de 2-(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetoximetilpirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 21, 740 mg, 1,53 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (80 mg, 0,41 mmol) en acetona/agua (20 mL, 9:1) se calentó a 60°C durante 30 min. La mezcla se enfrió y entonces se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 30 mL), agua (1 x 30 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 30 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener una espuma de color amarillo pálido. El material resultante se disolvió en una mezcla de acetato de etilo/agua (1:1, 10 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con bisulfito sódico (69 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 15 min. En ese instante, la reacción se trató con cianuro sódico (73 mg, 1,5 mmol), y la reacción se agitó a 0°C durante 30 min. En ese instante, la mezcla se particionó entre una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio (1 x 30 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 30 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 30 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatogra-

fía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida (230 mg, 32%) en forma de una espuma de color amarillo: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{23}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$ 463,1208, obtenido 463,1202.

Ejemplo 27

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

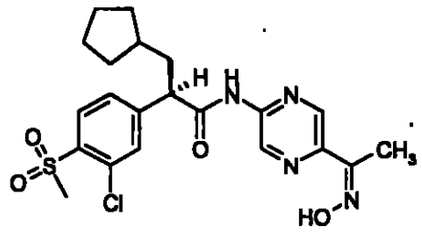


[000189] Una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 26, 100 mg, 0,22 mmol) y carbonato potásico (400 mg, 2,9 mmol) en dimetil sulfóxido (6 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató gota a gota con una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (2 mL). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla resultante se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 30 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 30 mL), se secó sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, acetato de etilo)

proporcionó N-[5-(carbamoil-hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (30 mg, 28%) en forma de un sólido de color blanco: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{25}ClN_4O_5S$ $(M+H)^+$ 481,1314, obtenido 481,1307.

Ejemplo 28

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



[000190] Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (10,00 g, 57,47 mmol) y piridina (5,6 mL, 68,96 mmol) en cloruro de metileno (144 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con cloruro de trimetilacetilo (8,6 mL, 68,96 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 18 h. En ese instante, la mezcla de reacción aún contenía material de partida 2-amino-5-bromopirazina. La mezcla de reacción se trató con una cantidad adicional de cloruro de trimetilacetilo (4,3 mL, 34,48 mmol) y entonces se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío para eliminar el cloruro de metileno. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (700 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (2 x 200 mL) y una solución

saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 200 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 65M, Sílice, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (12,19 g, 82%) en forma de sólido de color blanco: pf 122-124°C; (ES)$^+$-HRMS m/e calculado para $C_9H_{12}BrN_3O$ $(M+H)^+$ 258,0237, obtenido 258,0240.

[000191] Una solución de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (1,30 g, 5,04 mmol) y dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio (II) (35,3 mg, 0,05 mmol) en tolueno (10 mL) se trató con tributil(1-etoxivinil)estaño (2,00 g, 5,54 mmol). La solución de la reacción entonces se calentó bajo reflujo, resultando en una solución homogénea amarilla. Tras calentar bajo reflujo durante 15 h, la mezcla de reacción negra resultante se dejó enfriar a 25°C y entonces se enfrió a 0°C con un baño de hielo. La mezcla de reacción enfriada se trató lentamente con una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico (8,4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 24 h. Las dos fases resultantes se separaron, y la fase orgánica además se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica entonces se diluyó con una solución acuosa al 10% de fluoruro de amonio (100 mL), y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 5 h. Los sólidos entonces se filtraron, y el las fases de filtrado se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concen-

tró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silica, 15% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (1,07 g, 96%) como un sólido de color blanco: pf 173-174°C; $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{15}N_3O_2$ $(M+H)^+$ 222,1237, obtenido 222,1240.

[000192] Una solución de N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (800,0 mg, 3,62 mmol) en metanol (9 mL) y piridina (9 mL) se trató con O-(terc-butil)hidroxilamina hidrocloruro (681,1 mg, 5,42 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (1 x 50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida. (1,04 g, 98%) en forma de sólido de color blanco: pf 123-124°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{24}N_4O_2$ (M') 292,1899, obtenido 292,1901.

[000193] Una solución de N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (563,4 mg, 1,93 mmol) en dioxano (5,8 mL) e hidrazina monohidrate (9,6 mL) se calentó bajo reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 100 mL), se

secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 1-(5-amino-pirazin-2-il)-etanona O-terc-butil-oxima (408,4 g, cant.) como un sólido de color ligeramente amarillo: pf 113-115°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{16}N_4O$ (M^+) 208,1324, obtenido 208,1325.

[000194] Una solución de ácido 2(R) (3-cloro 4 metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 262,9 mg, 0,79 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (275 µL, 3,15 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces lentamente se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 2,5 h. La solución entonces se concentró al vacío para eliminar los disolventes. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (3 mL) y entonces se enfrió a 0°C. Esta solución enfriada entonces se trató gota a gota con una solución de 1-(5-amino-pirazin-2-il)-etanona O-terc-butil-oxima (150,2 mg, 0,72 mmol) y 2,6-lutidina (100 µl) en tetrahidrofurano (4 mL), seguido de un tratamiento rápido con cloruro de metileno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción entonces se paró con agua y se agitó a 25°C durante 30 min. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (300 mL) y una solución acuosa 1N de ácido cítrico (300 mL), y las fa-

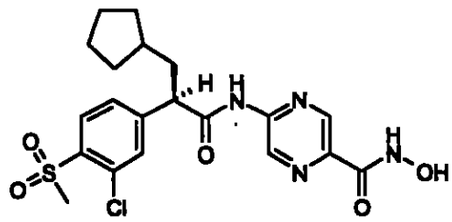
ses se agitaron y separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 300 mL), agua (1 x 300 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 300 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (216,5 mg, 58%) en forma de una espuma de color blanco: pf 95,7-99,9°C (foam to gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{33}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$ 521,1984, obtenido 521,1994.

[000195] Una solución de N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (195,5 mg, 0,38 mmol) en cloruro de metileno (1,4 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,8 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 2 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina aún indica la presencia de material de partida. La reacción entonces se calentó a 40°C donde se agitó durante toda la noche. En ese instante, la cromatografía en capa fina de nuevo aún indica presencia de material de partida. La mezcla de reacción entonces se calentó a 60°C donde se agitó durante una segunda noche. La mezcla de reacción entonces se dejó enfriar a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (2 x 50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x

50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 33% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(Z)-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (110,0 mg, 63%) en forma de un sólido en polvo de color blanco apagado: pf 94,2-102,5°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$ 465,1358, obtenido 465,1363.

Ejemplo 29

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



[000196] Una solución de metil 5-cloropirazina-2-carboxilato (30,00 g, 0,17 mol) en tetrahidrofurano (87 mL) se trató con una solución de carbonato potásico (72,08 g, 0,52 mol) en agua (261 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 42 h. La mezcla de reacción entonces se acidificó a un pH de alrededor de 2 con ácido clorhídrico concentrado, se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (300 mL), y se extrajo continuamente con acetato de etilo (4L total) hasta que no hubo producto presente en la fase acuosa. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (26,54 g, 96%) en forma de sólido de color

blanco apagado: pf 150-151°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_5H_3ClN_2O_2$ (M^+) 157,9883, obtenido 157,9877. .

[000197] Una solución del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (10,00 g, 63,07 mmol) en tetrahidrofurano (126 mL) se trató con una solución de terc-butil 2,2,2-tricloroacetimidato (23 mL, 126,14 mmol) en ciclohexano (126 mL). La reacción se agitó a 25°C durante 5 min y entonces se trató con trifluoruro dimetil eterato de boro (3,2 mL, 25,23 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 16 h y entonces se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (200 mL) y agua (200 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 65M, Sílice, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (12,73 g, 94%) en forma de un aceite incoloro: EI-HRMS m/e calculado para $C_9H_{11}ClN_2O_2$ (M^+) 214,0502, obtenido 214,0510.

[000198] Una solución de 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (12,6 g, 58,7 mmol) en acetonitrilo (150 mL) se trató con un recipiente en fresco de fluoruro de plata (I) (11,26 g, 87,86 mmol). La estructura de la reacción se cubrió con papel de aluminio, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se agitó con carbón descolorante, se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se trató con acetonitrilo. El filtrado entonces se concentró al vacío y se absorbió en gel de sílice (Gel Merck de Sílice 60, malla

230-400). La cromatografía Biotage (FLASH 65M, Sílice, 10-20% éter dietílico/éter de petróleo) proporcionó 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (9,19 g, 79%) en forma de un sólido cristalino de color blanco una vez se enfrió a 0°C. Una muestra analítica se obtuvo por trituración con éter de petróleo para obtener 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido cristalino de color blanco: pf 26,5-28,1°C, EI-HRMS m/e calculado para $C_9H_{11}FN_2O_2$ (M^+) 198,0799, obtenido 198,0804.

[000199] Una solución de 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (7,99 g, 40,31 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se preparó en un gran recipiente de reacción en forma de tubo sellado. La solución de reacción se enfrió a 0°C y entonces se saturó con amoníaco gas durante 35 min. El tubo se selló estrechamente, y se agitó. La reacción se mantuvo a 25°C durante toda la noche, se formó un precipitado. El precipitado se aisló mediante filtración y se trató con éter de petróleo para obtener 5-amino-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (5,63 g, 71%) en forma de polvo de color blanco: pf 190-193°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_9H_{13}N_3O_2$ (M^+) 195,1008, obtenido 195,1009.

[000200] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 1,00 g, 3,02 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (1,10 mL, 12,61 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se atemperó

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

[000201] Una solución de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxilato de terc-butilo (3,29 g, 6,48 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) se trató con ácido trifluoroacético (60

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

[000202] Una solución de ácid 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico (401,6 mg, 0,889 mmol) en cloruro de metileno (4,4 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (310 µL, 3,554 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 min y entonces se dejó templar lentamente a 25°C durante 1 h 45 min. La solución entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (3,4 mL) y se enfrió a 0°C. La solución resultante entonces se trató con una mezcla de O-(terc-butoxil)-hidroxilamina hidrocloruro (133,3 mg, 1,061 mmol) y piridina (180 µL, 2,226 mmol) en tetrahidrofurano (4,4 mL), seguido de cloruro de metileno (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 min y entonces se agitó

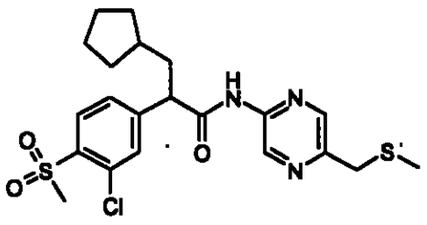
a 25°C durante 2 h 15 min. La reacción entonces se paró por la adición de agua (5 mL) y se agitó a 25°C durante 30-45 min. La reacción se particionó entre acetato de etilo (300 mL) y una solución acuosa 1N de ácido cítrico (250 mL), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (250 mL), agua (250 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (250 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 40-50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la terc-butoxi-amida del ácido 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico (338,8 mg, 73%) en forma de espuma de color blanco apagado: pf 128-131°C (espuma a gel); (ES)$^+$-HRMS m/e calculado para $C_{24}H_{31}ClN_4O_5S$ $(M+H)^+$ 523,1777, obtenido 523,1782.

[000203] Una solución de terc-butoxi-amida del ácido 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico (318,3 mg, 0,609 mol) en cloruro de metileno (2,3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (4,6 mL) y se agitó a 25°C durante toda la noche, entonces a 40°C durante 10-11 h, seguido de agitación de nuevo a 25°C durante toda la noche. La solución de la reacción entonces se concentró al vacío. La cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (sistema Rainin Dynamax, columna 60Å C-18, l=214 nm, 50 mL/min de 50-100% acetonitrilo con 0,1% ácido trifluoroacético/agua con 0,1% ácido trifluoroacético durante 55 min) proporcionó

la hidroxiamida del ácido 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico (90,0 mg, 32%) en forma de una espuma de color rosa: pf 134-139°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{23}ClN_4O_5S$ $(M+H)^+$ 467,1151, obtenido 467,1155.

Ejemplo 30

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



[000204] Una solución de metil 5-cloropirazina-2-carboxilato (5,00 g, 28,97 mmol) en acetonitrilo (290 mL) se trató con un frasco de fluoruro de plata (I) (11,00 g, 86,70 mmol). La estructura de la reacción se cubrió con papel de aluminio, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite se trató con acetonitrilo. El filtrado entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de metilo (2,98 g, 66%) de un sólido de color blanco apagado una vez se enfrió a 0°C. Se obtuvo una muestra analítica por trituración con éter de petróleo para obtener 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de metilo en forma de sólido cristalino de color blanco: pf 55,6-56,7°C, EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_5FN_2O_2$ (M^+) 156,0335, obtenido 156,0331.

[000205] Un recipiente de reacción grande de acero se cargó con una solución de 5-fluoro-pirazina-2-carboxilato de metilo (17,45 g, 111,78 mmol) en tetrahidrofurano (200 mL). La solución de reacción se enfrió a 0°C y se saturó con gas amoníaco durante 2-3 h. El vaso entonces se selló fuertemente. La reacción entonces se agitó mecánicamente y se dejó templar a 25°C durante toda la noche. El vaso entonces se enfrió a -78°C durante 15-20 min, el vaso se aireó cuidadosamente, y el contenido del vaso se diluyó con éter dietílico (100 mL). El precipitado resultante se aisló vía filtración, se trató con éter de pétroleo (2 x 100 mL), y se secó al aire para obtener 5-amino-pirazina-2-carboxilato de metilo (16,97 g, 99%) en forma de un sólido de color blanco apagado: pf 229-231°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_7N_3O_2$ (M^+) 153,0538, obtenido 153,0537.

[000206] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 196,4 mg, 0,59 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con N,N-dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (109 µL, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y entonces a 25°C durante 2 h. La solución entonces se concentró al vacío. La solución amarilla se disolvió en cloruro de metileno (1 mL) y se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió una suspensión de 5-amino-pirazina-2-carboxilato de metilo (100,0 mg, 0,65 mmol) y piridina (53 µL, 0,6529 mmol) en cloruro de metileno templado (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C

durante 30 min y entonces a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío. El material de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (100 mL), una solución saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL), una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (100 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxilato de metilo (225,9 mg, 82%) en forma de espuma de color blanco: pf 94-97°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{24}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$466,1198, obtenido 466,1204.

[000207] Una suspensión de 5-[2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,43 mmol) en metanol (2 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con borhidruro sódico (49,2 mg, 1,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y entonces a 25°C durante 1,5 h. La reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con agua. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (75 mL), se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (3 x 75 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (75 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 60% acetato de etilo/hexanos) pro-

porcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-hidroximetil-pirazin-2-il)-propionamida (110,4 mg, 59%) en forma de una espuma de color blanco: pf 78-81°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{24}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 438,1249, obtenido 438,1252.

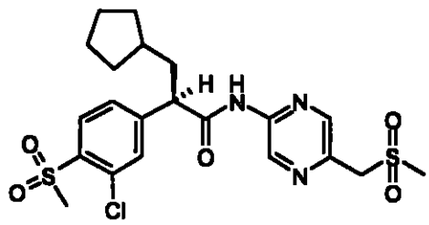
[000208] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-hidroximetil-pirazin-2-il)-propionamida (457,1 mg, 1,04 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se trató con trifenilfosfina (573,5 mg, 2,19 mmol) y tetrabromuro de carbono (726,2 mg, 2,19 mmol). La solución de la reacción se agitó a 25°C durante 6h y entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 33% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (337,2 mg, 65%) en forma de una espuma de color púrpura: pf 98-103°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{23}BrClN_3O_3S$ $(M+H)^+$ 500,0405, obtenido 500,0410.

[000209] Una solución de N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (95,1 mg, 0,19 mmol) en acetona (1 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con tiometóxido sódico (12,9 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h y entonces se trató con una segunda alícuota de tiometóxido sódico (3,6 mg, 0,051 mmol). La reacción se agitó a 0°C y entonces se dejó atemperar lentamente a 25°C durante 1,5 h. Se añadió una tercera alícuota de tiometóxido sódico (3-4 mg, 0,042-0,057 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a

25°C durante 1,5 h, en ese punto, APCI-LRMS indica que la reacción ha llegado a su fin. La reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 33% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida racemizada (51,9 mg, 58%) en forma de espuma de color blanco: pf 70-75°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}ClN_3O_3S_2$ $(M+H)^+$ 468,1177, obtenido 468,1179.

Ejemplo 31

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

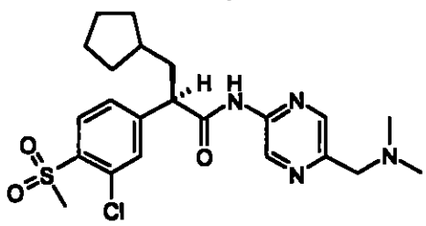


[000210] Una solución de N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 30, 102,2 mg, 0,20 mmol) en acetona (1 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con la sal sódica de ácido metanosulfínico (31,8 mg, 0,30 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y entonces a 25°C durante 4h 20 min. Se añadió una segunda alícuota de la sal sódica del ácido metanosulfínico (24,0 mg, 0,24 mmol), y la reacción se agitó a 25°C durante toda

la noche. La reacción entonces se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (2 x 25 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamida (74,9 mg, 73%) en forma de una espuma de color blanco: pf 91-95°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}ClN_3O_5S_2$ $(M+H)^+$ 500,1075, obtenido 500,1080.

Ejemplo 32

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

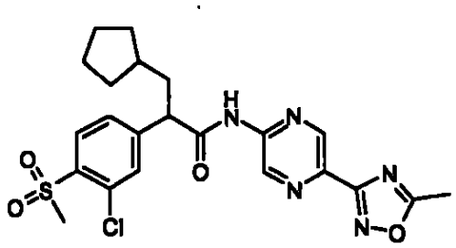


[000211] Una solución de N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 30, 138,5 mg, 0,28 mmol) en tetrahidrofurano (2,6 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 2,0 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (275 µL, 0,55 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 1 h. Se añadió una segunda alícuota de una solución 2,0 M de dimetilamina en tetrahidrofurano (275 µL, 0,55 mmol), y la reacción se agitó a 25°C durante 1 h. Se añadió una tercera

alícuota de una solución 2,0M de dimetilamina en tetrahidrofurano (138 µL, 0,28 mmol), y la reacción se agitó a 25°C durante 1,5 h, en tal punto, APCI-LRMS indica que la reacción ha llegado a su fin. La reacción se concentró al vacío y entonces se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (25 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Silice, 100% metanol) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamida impura en forma de un aceite de color naranja. Este producto impuro se re-purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (pliegue simétrico de Waters, acetonitrilo/agua con ácido trifluoroacético 0,05%, gradiente de 2% a 45% acetonitrilo). Las fracciones que contienen producto se concentraron al vacío para obtener 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamida (50,4 mg, 39%) en forma de una espuma de color amarillo pálido: pf 88,0-91,5°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{29}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$ 465,1722, obtenido 465,1726.

Ejemplo 33

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



[000212] Una solución de ácido (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acético (preparado tal como en el Ejemplo 1, 8,00 g, 36,92 mmol) en metanol (200 mL) se trató lentamente con ácido sulfúrico concentrado (1 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío para eliminar el metanol. El residuo resultante se disolvió con acetato de etilo (50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 mL). La fase acuosa además se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 25 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (7,28 g, 85,5%) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación: EI-HRMS m/e calculado para $C_{10}H_{11}ClO_2S$ (M^+) 230,0168, obtenido 230,0166.

[000213] Una solución de diisopropilamina (4,86 mL, 34,70 mmol) en tetrahidrofurano seco (212,3 mL) se enfrió a -78°C y entonces se trató con una solución 2,5M de n-butil-litio en hexanos (13,88 mL, 34,70 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 15 min y entonces se trató lentamente con una solución de (3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-acetato de metilo (7,28 g, 31,55 mmol) en tetrahidrofurano seco (23,6 mL) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (9,43 mL). La solución de color amarillo brillante resultante se dejó agitar a -78°C

durante 1 h, en ese instante, se añadió lentamente una solución de yodometilciclopentano (preparado tal como en el Ejemplo 1, 7,95 g, 37,86 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (7,08 mL). La mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución saturada acuosa de cloruro amónico (20 mL), y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 95/5 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propionato de metilo (5,74 g, 58,1%) en forma de aceite incoloro.

[000214] Una solución de 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propionato de metilo (4,85 g, 15,50 mmol) en etanol (108 mL) se trató con una solución de hidróxido potásico (4,35 g, 77,50 mmol) en agua (25,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío para eliminar el etanol. El residuo acuoso resultante se acidificó hasta pH=2 con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas entonces se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (4,14 g, 89,4%) en forma de sólido de color blanco que se usó sin necesidad de purificación.

[000215] Una mezcla de ácido 2-(3-cloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (4,14 g, 13,85 mmol) en ácido fórmico (7,08 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (7,85 mL). Se añadió tetrahidrofurano (4 mL) para ayudar a solubilizar el material de partida. La mezcla de reacción resultante se dejó atemperar a 25°C donde se agitó a esta temperatura durante toda la noche. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 0°C y se trató lentamente con una solución acuosa saturada de sulfito sódico. El producto se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (4,54 g, 99,1%) en forma de un sólido de color blanco: pf 123,9-126,2°C; FAB-HRMS m/e calculado para $C_{15}H_{19}ClO_4S$ $(M+H)^+$ 331,0771, obtenido 331,0776.

[000216] Una solución de ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (1,00 g, 3,023 mmol) en cloruro de metileno (16 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (1,15 mL, 13,18 mmol) seguido de N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min y entonces a 25°C durante 2 h. La solución entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (16 mL) y se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió una solución de 2-amino-5-bromopirazina (530,0 mg, 3,046 mmol) y 2,6-lutidina (420 µL, 3,606 mmol) en tetrahidrofu-

rano (16 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 3 h. El material de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La fase acuosa se volvió a extraer con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/3 acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (1,00 g, 68%) en forma de espuma de color blanco: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{19}H_{21}BrClN_3O_3S$ $(M+H)^+$ 486,0249, obtenido 486,0254.

[000217] Una solución de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (616,0 mg, 1,266 mmol), cianuro potásico (210,0 mg, 3,225 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (30,0 mg, 0,026 mmol), yoduro de cobre (I) (605,0 mg, 3,177 mmol), y 18-corona-6 (33,0 mg, 0,125 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (6 mL) se calentó a 150°C bajo nitrógeno. Tras 2,75 h, la mezcla se dejó enfriar a 25°C. La mezcla entonces se concentró para eliminar el disolvente. El residuo se diluyó con cloruro de metileno y acetato de etilo y entonces se filtró a través de un filtro de celite. El filtro de celite entonces se lavó bien con acetato de etilo y cloruro de metileno. El filtrado entonces se concentró al vacío y se absorbió en gel de sílice (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-

400). La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/3 a 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida (402,3 mg, 73,4%) en forma de espuma de color blanco apagado: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{21}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$ 433,1096, obtenido 433,1101.

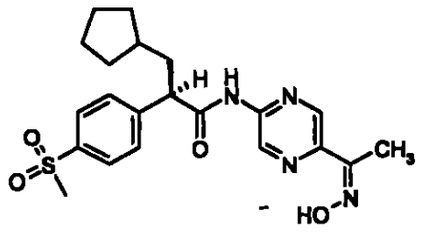
[000218] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-ciano-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida (400,0 mg, 0,924 mmol) en dimetil sulfóxido (6 mL) a 25°C se trató con hidroxilamina hidrocloruro (330,0 mg, 4,749 mmol). La mezcla de reacción entonces se trató con piperidina (500 µL, 5,056 mmol) y entonces se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con agua y entonces se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/1 a 2/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxi-carbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida (274,5 mg, 63,8%) en forma de sólido de color blanco: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{20}H_{24}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$ 466,1311, obtenido 466,1315.

[000219] Una mezcla de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(N-hidroxicarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida (197,0 mg, 0,423 mmol) y anhídrido acético (970 µL, 10,281 mmol) se preparó en un vial de cristal muy pequeño. El vial se selló fuertemente, y la reacción se agitó a 120°C durante 3,5 h. La reacción se diluyó con ace-

tato de etilo (75 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas resultantes se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamida (43,8 mg, 21%) en forma de espuma de color blanco; pf 101,9-104,8°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$ 490,1311, obtenido 490,1315.

Ejemplo 34

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



[000220] Una solución de ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonilfenil)-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 3, 500,0 mg, 1,687 mmol) en cloruro de metileno (4,2 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción se trató con N,N-dimetilformamida (1 gota) y cloruro de oxalilo (294 µL, 3,374 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y entonces se dejó templar lentamente a 25°C donde se agitó durante 3 h. La solución entonces se concen-

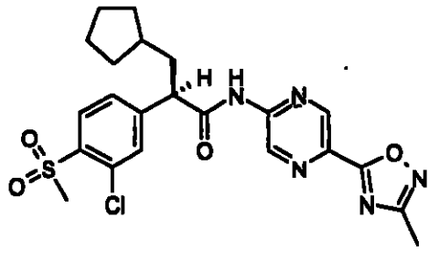
tró al vacío. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno (8,4 mL) y entonces se enfrió a 0°C. Esta solución enfriada entonces se trató gota a gota con una solución de 1-(5-amino-pirazin-2-il)-etanona O-terc-butil-oxima (preparada tal como en el Ejemplo 28, 351,4 mg, 1,687 mmol) y 2,6-lutidina (246 µL, 2,109) en tetrahidrofurano (8,4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (250 mL), y se lavó con a una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (3 x 100 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 300 mL). La fase orgánica entonces se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 20% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida (451,1 mg, 55%) en forma de una espuma de color amarillo. Este material se re-purificó vía la cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 5% acetato de etilo/cloruro de metileno) para obtener N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida (380,4 mg, 46%) en forma de espuma de color blanco: pf 81-83°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{34}N_4O_4S$ $(M+H)^+$ 487,2374, obtenido 487,2377.

[000221] Una solución de N-[5-(1-terc-butoxiimino-etil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-

fenil)-propionamida (342,6 mg, 0,704 mmol) en cloruro de metileno (1,4 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 1,0M de tetracloruro de titanio en cloruro de metileno (2,10 mL, 2,10 mmol). La solución de reacción resultante se agitó a 0°C durante 2 h y entonces se agitó a 25°C durante 1h 50 min. La solución de reacción se concentró al vacío y entonces se particionó entre acetato de etilo (210 mL) y agua (150 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (150 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 60% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida (276,3 mg, 91%) en forma de espuma de color blanco: pf 118,8-122,4°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_4S$ $(M+H)^+$ 431,1748, obtenido 431,1752.

Ejemplo 35

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



[000222] Una solución del ácido 5-[2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazina-2-carboxílico (preparado tal como en el Ejemplo

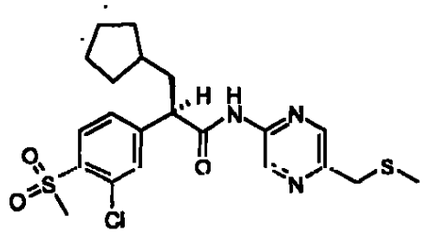
29, 149,5 mg, 0,331 mmol) en cloruro de metileno (1,8 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (61 µL, 0,699 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó templar lentamente a 25°C durante 3 h.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

[000223] Una solución de (Z)-N-[[[5-[[2(R)-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciclopentil-1-oxopropil]amino]-2-pirazinil]carbonil]oxi]etanimidamida bruta (0,331 mmol) en tolueno (3,6 mL) se trató con tamices moleculares de 4Å y

se dejó a 80°C donde se agitó durante 48 h. La reacción entonces se particionó entre acetato de etilo (25 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (50 mL). Las fases acuosas combinadas entonces se volvieron a extraer con acetato de etilo (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida impura como una espuma de color amarillo pálido (22,5 mg, 13%). El producto impuro se re-purificó por cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (pliegue simétrico de Waters, acetonitrilo/agua con 0,05% ácido trifluoroacético, gradiente 2% a 45% acetonitrilo). Las fracciones que contienen producto se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida (12 mg, 7%) como un sólido liofilizado de color blanco: pf 101-105°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{24}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$ 490,1311, obtenido 490,1315.

Ejemplo 36

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



[000224] Una solución de (5-bromometil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo (preparada de acuerdo a WO 02/070494, 1,03 g, 3,575 mmol) en acetona (11,6 mL) se trató con tiometóxido sódico (0,33 g, 4,473 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 h 15 min. La reacción entonces se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre acetato de etilo (200 mL) y agua (200 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 5% acetato de etilo/cloruro de metileno) proporcionó (5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo en forma de un sólido bruto de color blanco (0,45 g, 49%) que se usó sin necesidad de purificación.

[000225] Una solución de (5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo (0,45 g, 1,762 mmol) en cloruro de metileno (18 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1,4 mL, 18,172 mmol) y entonces se agitó a 25°C durante 2 h 15 min. La solución de reacción entonces se trató con una segunda alícuota de ácido trifluoroacético (0,7 mL, 9,086 mmol) y se agitó a 25°C durante 5 h. En ese instante, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 10% meta-

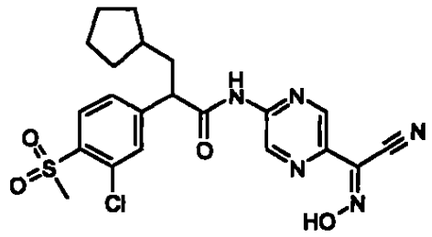
nol/cloruro de metileno con 0,1% hidróxido amónico) proporcionó 5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-ilamina (276,1 mg, cant.) en forma de un sólido de color blanco: pf 102,0-102,7°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_9N_3S$ (M^+) 155,0517, obtenido 155,0516.

[000226] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 581,7 mg, 1,758 mmol) en cloruro de metileno (8,6 mL) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (310 µL, 3,554 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 min y entonces se dejó templar lentamente a 25°C durante 6 h. La solución entonces se concentró al vacío. La solución resultante de color amarillo se disolvió en cloruro de metileno (7 mL) y entonces se enfrió a 0°C. A esta solución se añadió una solución de 5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-ilamina (267,2 mg, 1,721 mmol) y piridina (174 µL, 2,151 mmol) en cloruro de metileno (8,6 mL), seguido de cloruro de metileno (1,7 mL). El pH de la reacción se llevó a 3-4, y se añadió una segunda alícuota de piridina (50 µL, 0,618 mmol) para ajustar el pH a 5. La mezcla de reacción se agitó a 0°C y lentamente se atemperó a 25°C durante toda la noche. La reacción entonces se trató con agua (10 mL), se agitó a 25°C durante 10 min, y se concentró al vacío. La solución de reacción se particionó entre acetato de etilo (250 mL) y una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (250 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (250 mL), una

solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (250 mL), agua (250 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (250 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 33% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida quiral deseada (679,0 mg, 84%) en forma de espuma blanca: pf 75,0-76,7°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}ClN_3O_3S_2$ $(M+H)^+$ 468,1177, obtenido 468,1180.

Ejemplo 37

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



[000227] Una solución de (5-bromometil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo (preparada de acuerdo a WO 02/070494, 1,00 g, 3,470 mmol) en N,N-dimetilformamida (6,9 mL) se trató con cianuro sódico (350,7 mg, 6,940 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 1 h. La reacción se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (100 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 30% acetato de etilo/hexanos) propor-

cionó (5-cianometil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo (807,6 mg, 99%) en forma de sólido de color amarillo pálido: pf 162-164°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{14}N_4O_2$ (M^+) 234,1117, obtenido 234,1120.

[000228] Una solución de (5-cianometil-pirazin-2-il)-carbamato de terc-butilo (807,6 mg, 3,447 mol) en cloruro de metileno (4,3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2,7 mL, 34,470 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h y entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 10% metanol/cloruro de metileno con 0,1% hidróxido amónico) proporcionó el (5-amino-pirazin-2-il)-acetonitrilo impuro. La repurificación mediante cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 99/1 acetato de etilo/metanol) proporcionó el (5-amino-pirazin-2-il)-acetonitrilo puro (281,4 mg, 60,8%) en forma de sólido de color naranja: pf 132-134°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_6N_4$ (M^+) 134,0592, obtenido 134,0593.

[000229] Una solución del ácido 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 33, 663,1 mg, 2,004 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con N,N-dimetilformamida (2 gotas) y entonces se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (357 µL, 4,009 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C y entonces se templó a 25°C donde se agitó durante 1,5 h. En ese instante, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La solución de color amarillo se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y entonces se enfrió a 0°C. A esta solución se aña-

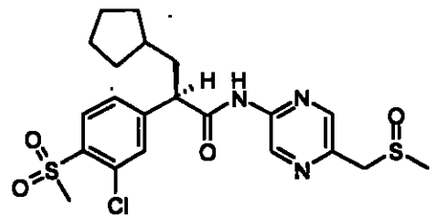
dió una mezcla de (5-amino-pirazin-2-il)-acetonitrilo (268,9 mg, 2,004 mmol) y piridina (324 µL, 4,009 mmol) en cloruro de metileno (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se templó a 25°C donde se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (100 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se lavó con a una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (50 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 10% acetato de etilo/cloruro de metileno) proporcionó 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cianometil-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida (523,4 mg, 58%) en forma de espuma de color blanco: pf 79-82°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$ 447,1252, obtenido 447,1255.

[000230] Una solución de 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-(5-cianometil-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-propionamida (300,0 mg, 0,671 mmol) en metanol (671 µL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con hidróxido sódico (26,8 mg, 0,671 mmol) seguido de terc-butil nitrilo (92,3 mg, 0,805 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se templó a 25°C donde se agitó durante 16 h. En ese instante, la reacción se acidificó a un pH de alrededor de 7 con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloru-

ro sódico (50 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida en forma de aceite de color amarillo. Este material se re-purificó por cromatografía líquida de alta resolución (columna Metachem diol, 10Å, 10-50% acetato de etilo/hexanos) para obtener 2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-hidroxiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida en forma de polvo liofilizado de color blanco (35,5 mg, 11%): pf 130-133°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{22}ClN_5O_4S$ $(M+H)^+$ 476,1154, obtenido 476,1158.

Ejemplo 38

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

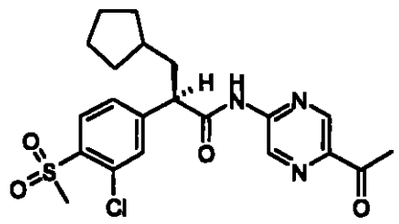


[000231] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metilsulfanil-metil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 36, 514,3 mg, 1,099 mmol) en ácido fórmico (11 mL) se trató con una solución al 30% de peróxido de hidrógeno (113 µL, 1,106 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 4 días. La reacción entonces se particionó entre acetato de

etilo (250 mL) y agua (250 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (250 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (150 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sélice, 5% metanol/cloruro de metileno) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-metanosulfinil-metil-pirazin-2-il)-prcpionamida (269,9 mg, 51%) en forma de una espuma de color amarillo pálido: pf 102-106°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}ClN_3O_4S_2$ $(M+H)^+$ 484,1126, obtenido 484,1134.

Ejemplo 39

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



[000232] Una suspensión de N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 28, 2,00 g, 9,038 mmol) en trimetil ortoformiato (13,5 mL) y metanol (36 mL) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (174,5 mg, 0,904 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 2,5 h y entonces se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (100 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico

(100 mL), se secó sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacio. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 20% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-[5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida en forma de un sólido de color blanco (1,74 g, 72%): pf 108-109°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{13}H_{21}N_3O_3$ (M^+) 267,1583, obtenido 267,1486.

[000233] Una solución de N-[5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (1,73 g, 6,470 mmol) en etanol (13 mL) se trató con una solución acuosa 2N de hidróxido sódico (11 mL, 22 mmol). La reacción se agitó a 25°C durante 63 h y entonces se calentó a 65°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (75 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 4% metanol/cloruro de metileno) proporcionó la 5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-ilamina impura en forma de sólido de color amarillo. Este material se re-purificó vía cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 70% acetato de etilo/hexanos) para obtener aún 5-(1,1-dimetoxi-etil)-pirazin-2-ilamina impura en forma de un sólido de color amarillo pálido (880,4 mg, 74%) que se usó sin necesidad de purificación ni caracterización.

[000234] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado

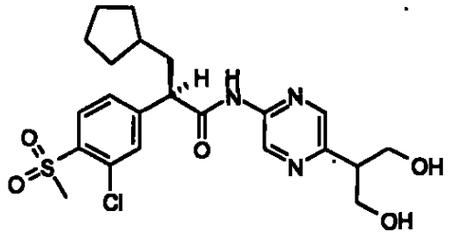
tal como en el Ejemplo 1, 1,59 g, 4,805 mmol) en cloruro de metileno (24 mL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se enfrió a 0°C. La mezcla de reacción entonces se trató con cloruro de oxalilo (855 µL, 9,609 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se atemperó a 25°C donde se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

[000235] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1,1-dimetoxi-etil)-

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

Ejemplo 40

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



[000236] Una solución de 2-bromo-5-nitropirazina (3,0 g, 14,7 mmol) en tetrahidrofurano (24,5 mL) se trató con dietilmalonato (3,35 mL, 22,0 mmol) y carbonato potásico (5,08g, 36,7 mmol). La mezcla entonces se agitó a 90-95°C durante toda la noche. En ese instante, la reacción se

enfrió a 25°C y entonces se puso en una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (60 mL). Esta solución se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice 25% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(5-nitro-pirazin-2-il)-malonato de dietilo (3,28 g, 78%) en forma de aceite de color amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{13}N_3O_6$ (M^+) 283,0804, obtenido 283,0801.

[000237] Una solución de 2-(5-nitro-pirazin-2-il)-malonato de dietilo (425 mg, 1,5 mmol) en etanol (10 mL) a 25°C se trató con formiato de amonio (510 mg, 8,1 mmol) y 10% paladio en carbón activado (51 mg). La mezcla se calentó a 95-100°C durante 4 h y entonces se agitó a 25°C durante toda la noche. En ese instante, el catalizador se eliminó por filtración a través de un filtro de celite (lavado de etanol). El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 50% acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(5-amino-pirazin-2-il)-malonato de dietilo (131,5 mg, 37%) en forma de un sólido ligeramente tostado: EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{15}N_3O_4$ (M^+) 253,1063, obtenido 253,1065.

[000238] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 170 mg, 0,51 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución

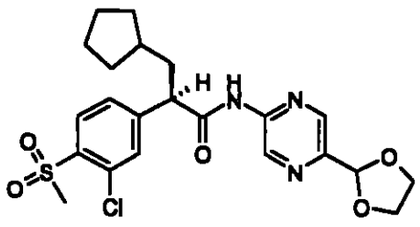
2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (385 µL, 0,77 mmol) y N,N-dimetilformamida catalítica. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y a 25°C durante 2 h. La solución entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), se enfrió a 0°C, y entonces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

[000239] Una solución de 2(R)-{5-[2-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilamino]-pirazin-2-il}-malonato de dietilo (189 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 mL) se enfrió a 0°C se trató con una

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

Ejemplo 41

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



[000240] Una solución del ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (5,0 g, 36,2 mmol), N,N-dimetilformamida dimetil acetal (15 mL, 113 mmol) y N,N-dimetiformamida (15 mL) se calentó con agitación en un baño de aceite a 90°C bajo argón durante 60 min. La temperatura del baño de aceite alcanzó los 120°C, y se continuó agitando y calentando durante 120 min adicionales. La mezcla de reacción entonces se enfrió a 25°C y se concentró al vacío a un volumen de alrededor 10 mL. El residuo aceitoso se particionó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL). La fase acuosa además se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL), y cada extracto orgánico se lavó con una porción de una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para dar un aceite oscuro. El residuo se trató con una solución de éter dietílico/hexanos (50 mL, 3:2) para producir un sólido de color naranja. El sólido se recogió por filtración y se lavó con una mezcla de éter dietílico/hexanos (25 mL, 1:1) para obtener 5-(2-dimetilamino-vinil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (4,94 g, 66 %) en forma de un sólido de color naranja brillante.

[000241] Una solución del 5-(2-dimetilamino-vinil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (415 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano y agua (10 mL, 1:1) se trató con peryodato sódico en polvo (1,3 g, 6,07 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min, en ese instante, la cromatografía en capa fina sugirió la conversión completa a un producto menos polar que el producto de partida. La mezcla de reacción

se concentró al vacío casi hasta sequedad, y el residuo se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (25 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Cada una de las extracciones orgánicas se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Las extracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el aldehído bruto, 5-formil-pirazina-2-carboxilato de metilo (180 mg), en forma de un aceite de color naranja que se usó sin necesidad de caracterización o purificación.

[000242] Una mezcla de 5-formil-pirazina-2-carboxilato de metilo (325 mg, 1,56 mmol), etilenglicol (100 µL, 1,79 mmol), y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (30 mg, 0,157 mmol) en benceno (10 mL) se calentó bajo reflujo con un condensador Dean-Stark durante 17 h. La mezcla se enfrió y diluyó con benceno (25 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (25 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Cada lavado acuoso se volvió a extraer con una pequeña porción de benceno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el 5-[1,3dioxolan-2-il-pirazina-2-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color rojo anaranjado (250 mg).

[000243] Una solución del 5-[1,3]dioxolan-2-il-pirazina-2-carboxilato de metilo (250 mg, 1,19 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se trató con hidróxido potásico (150

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

[000244] Una solución del carbamato (200mg, 0,66

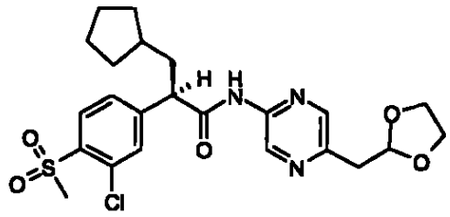
mmol) en metanol (5 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (40 mg). La mezcla de reacción entonces se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno a 25°C y presión atmosférica durante 60 min, en ese instante, la cromatografía en capa fina (1/1 acetato de etilo/hexanos) sugirió la conversión completa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

[000245] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 200 mg, 0,604 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se enfrió a 5°C y entonces se trató con cloruro de oxalilo (105 µL, 1,2 mmol). La solución se agitó a 5°C durante 5 min, el baño de enfriamiento se eliminó, y la agitación continuó durante 10 min. En ese instante, la mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en benceno (10 mL), y el solvente se concentró al vacío de nuevo. El cloruro de ácido resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 5°C, y entonces se trató con una solución de 5-[1,3]dioxolan-2-il-pirazin-2-ilamina (105 µl, 0,628 mmol), piridina (100 µl, 1,23 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). Tras 5 min, el baño de hielo se eliminó, y se continuó agitando durante 18 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (50 mL), y la solución se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (25 mL), una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico (25 mL),

y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Cada lavado acuoso se extrajo con una pequeña porción de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un aceite de color amarillo. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, varias concentraciones de acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-[1,3]dioxolan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida (148 mg, 51%) en forma de una espuma incolora: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{26}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 480,1355, obtenido 480,1357.

Ejemplo 42

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



[000246] Una solución de 5-(2-dimetilaminovinil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 41, 600 mg, 2,9 mmol) en benceno (5 mL) se trató con una solución de una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico (5 mL) y agua (5 mL) y entonces se agitó enérgicamente a 50°C durante 60 min. La mezcla se enfrió y entonces se trató con cloruro sódico (2 g). La mezcla se extrajo con benceno (3 x 25 mL). Cada extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico,

se filtró, y se concentró al vacío para obtener 5-(2-oxo-etil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (295 mg, 56%) en forma de cristales de color amarillo.

[000247] Una solución de 5-(2-oxo-etil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (295 mg, 1,42 mmol) y etilenglicol (100 µL, 1,79 mmol) en benceno (10 mL) se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato (27 mg, 0,142 mmol), y la mezcla se calentó bajo reflujo con un condensador Dean-Stark durante 20 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con benceno (15 mL), y entonces se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (10 mL) seguido de una solución saturada acuosa de cloruro sódico (10 mL). Cada fase acuosa se extrajo con una pequeña porción de benceno. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío a sequedad para obtener el 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazina-2-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color naranja (273 mg, 86%).

[000248] Una solución de 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazina-2-carboxilato de metilo (273 mg, 1,22 mmol) en metanol (1,5 mL) y tetrahidrofurano (1,5 mL) se trató con hidróxido potásico (150 mg, 2,3 mmol). Se añadió agua (0,2 mL) gota a gota a la mezcla de reacción hasta que se disolvió el hidróxido potásico. Tras 90 min, la cromatografía en capa fina indicó que el material de partida se había convertido totalmente en un producto polar. La reacción se concentró al vacío. El residuo se suspendió en tolueno (10 mL) y además se concentró al vacío hasta sequedad para dar

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

[000249] Una solución de 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-il-carbamato de bencilo (240 mg, 0,49 mmol) en metanol (5 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (40 mg). La mezcla de reacción entonces se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno a 25°C y presión atmosférica du-

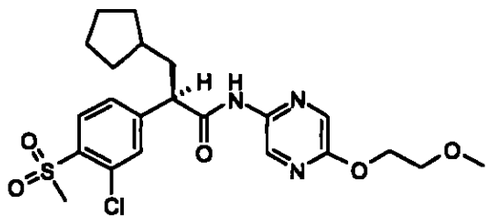
rante 60 min, en ese instante, la cromatografía en capa fina (acetato de etilo) sugirió la conversión completa a un producto polar. La reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío para obtener 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-ilamina (140 mg, 100%) en forma de un aceite que cristalizó.

[000250] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 160 mg, 0,48 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se enfrió a 5°C y entonces se trató con cloruro de oxalilo (90 µL, 1,03 mmol). Tras 5 min, se eliminó el baño de hielo, y se continuó agitando durante 15 min. La mezcla se concentró al vacío hasta sequedad, y el residuo además se concentró al vacío hasta sequedad a partir de benceno (15 mL). El cloruro de ácido resultante se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), se enfrió a 5°C, y entonces se trató con una solución de la 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetilpirazin-2il-amina (0,49 mmol), piridina (100 µl, 1,23 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla se agitó a 5°C durante 30 min entonces a 25°C durante 18 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (20 mL), una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico (20 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL). Cada fase acuosa se volvió a extraer con una pequeña porción de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía

flash (Gel Merck de Silice 60 (malla 230-400, elusión en gradiente con acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-il)-propionamida (112 mg, 47%) en forma de espuma incolora: (ES)+-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 494,1511, obtenido 494,1517.

Ejemplo 43

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



[000251] Una solución de metil 5-cloropirazina-2-carboxilato (2,0 g, 11,63 mmol) en 2-metoxietanol (20 mL) se trató con carbonato potásico sólido (4,8 g, 34,8 mmol). La mezcla se calentó a 95°C y se agitó a esta temperatura durante 4,5 h. la mezcla sw disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se neutralizó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 5-metoxietoxipirazina-2-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido en polvo: (1,89 g, 82,2%).

[000252] Una mezcla del ácido 5-metoxietoxipirazina-2-carboxílico (1,0 g, 5,05 mmol) en alcohol terc-butílico

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

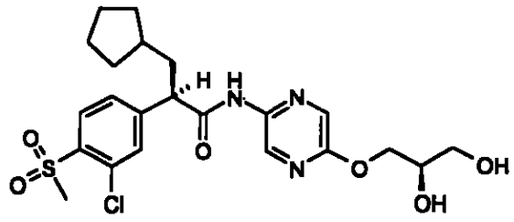
[000253] Una solución de 2-N-terc-butiloxicarbonilamino-5-metoxietoxipirazina (254 mg, 0,944 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 5 h. La mezcla se concentró al vacío hasta sequedad y entonces se secó al vacío. El residuo aceitoso rojo se extrajo con acetato de etilo y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 2-amino-5-metoxietoxipirazina (148 mg, 87,6%) en forma de un residuo aceitoso.

[000254] Una solución de ácido 2(R)-(3-cloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 288,9 mg, 0,8757 mmol) en cloruro de metileno (6 mL) se trató con cloruro de oxalilo (153 µL, 1,7514 mmol) y de N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla

se agitó a 25°C durante 2 h, en ese instante, los disolventes se concentraron al vacío, y el residuo se secó al vacío durante toda la noche. El residuo entonces se disolvió en benceno, y disolventes se concentraron al vacío, y el residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (4 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución de la 2-amino-5-metoxietoxipirazina (148 mg, 0,8757 mmol) y piridina (180 µL) en cloruro de metileno (5 mL). El baño de hielo se eliminó, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. Los disolventes entonces se concentraron al vacío. La cromatografía flash (1,5/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-5-(2-metoxietoxi-pirazin-2-il)-propionamida (363 mg, 86,2%) en forma de un sólido esponjoso: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 482,1511, observado 482,1518.

Ejemplo 44

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



[000255] Una mezcla de metil 5-cloropirazina-2-carboxilato (1,7 g, 10 mmol) y alcohol arílico (10 mL, 147 mmol) se calentó con agitación a 95°C y entonces se trató con hidróxido potásico pulverizado (1,3 g, 23 mmol). En 10 min, se desarrolló una pasta fina. Se continuó calentando

durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío a sequedad, y el residuo además se concentró al vacío a sequedad a partir de tolueno (2 x 50 mL). La sal potásica del ácido 5-aliloxi-pirazina-2-carboxílico (2,2 g) que se aisló sin necesidad de purificación y caracterización.

[000256] La sal potásica del ácido 5-aliloxi-pirazina-2-carboxílico (2,2 g, 10 mmol) se combinó con difenilfosforilazida (2,8 mL, 12,99 mmol) en N,N-dimetilformamida (75 mL), y la suspensión se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla de reacción, que se clarificó al agitar, se concentró al vacío, y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (35 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en alcohol terc-butílico (25 mL), y la mezcla se calentó bajo reflujo hasta que no se observó gas. Los disolventes entonces se concentraron al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, fluyendo con mezclas de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-aliloxi-pirazin-2-il-carbamato de terc-butilo (480 mg, 19%).

[000257] Una solución de 5-aliloxi-pirazin-2-il-carbamato de terc-butilo (400 mg, 1,59 mmol) en cloruro de metileno (2mL) se trató con una solución del 25% de ácido trifluoroacético en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 90 min, se puso agitando en una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL) y entonces se añadió cloruro sódico (3 g). La mezcla resultante

se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL), y cada uno de los extractos orgánicos se lavó con una pequeña porción de una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre carbonato potásico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 5-aliloxi-pirazin-2-ilamina (240 mg, 100%) en forma de cristales de color amarillo pálido.

[000258] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 510 mg, 1,54 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se enfrió a 5°C y entonces se trató con cloruro de oxalilo (0,27 mL, 3,09 mmol). Tras agitar durante 5 min, el baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando a 25°C durante 10 min. Los disolventes se concentraron al vacío, y el residuo se disolvió en benceno (25 mL), y el disolvente se concentró al vacío de nuevo. El cloruro de ácido resultante se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), se enfrió a 5°C y entonces se trató con una solución de 5-aliloxi-pirazin-2-ilamina (238 mg, 1,57 mmol) y piridina (0,32 mL, 3,96 mmol) en cloruro de metileno (15 mL). La mezcla además se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (25 mL), una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico (25 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Cada fase acuosa se volvió a extraer con otra porción de cloruro de metileno (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre

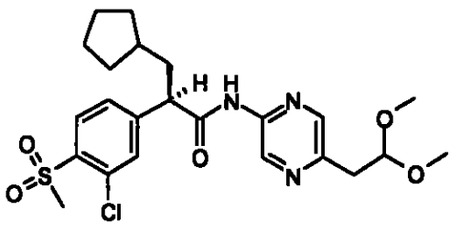
sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, se eluyó con concentraciones crecientes de acetato de etilo/hexanos) proporcionando N-(5-aliloxi-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida en forma de una espuma de color blanco (574 mg, 80%).

[000259] Una mezcla de ferricianuro potásico (430 mg, 1,3 mmol), carbonato potásico (180 mg, 1,3 mmol), y $(DHQ)_2FAL$ (8 mg, 0,010 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (20 µL, 0,004 mmol) seguido de una mezcla de N-(5-aliloxi-pirazin-2-il)-2(R)(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (210 mg, 0,452 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (3 mL, 1:1). La mezcla heterogénea se agitó durante 5 min, el baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla entonces se trató mientras se agita con acetato de etilo (20 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 30 min. El color de la mezcla de reacción cambió de amarillo a incoloro, y se desarrolló una fase acuosa definida. Las fases se separaron, y la fase acuosa se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cro-

matografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, eluyendo con concentraciones crecientes de acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-2(R),3-dihidroxi-propoxi)-pirazin-2-il]-propionamida (110 mg, 49%) en forma de espuma de color blanco: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_6S$ $(M+H)^+$498,1460, obtenido 498,1462. También se obtuvo un material ligeramente menos puro (75 mg, 33%).

Ejemplo 45

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



[000260] Una mezcla de 5-(2-oxo-etil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (preparado tal como en el Ejemplo 42, 330 mg, 1,83 mmol), ácido p-toluenosulfónico monohidrato (35 mg, 0,184 mmol), trimetil ortoformiato (3 mL, 137 mmol) y metanol (10 mL) se calentó bajo reflujo durante 90 min. La mezcla se concentró al vacío hasta sequedad, y el residuo además se concentró al vacío a sequedad a partir de tolueno (10 mL). El residuo resultante se agitó con cloruro de metileno (25 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (10 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (10 mL). Cada extracto se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato só-

dico, se filtró, se concentró al vacío para obtener el 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (325 mg , 78 %) en forma de aceite de color amarillo.

[000261] Una mezcla del 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazina-2-carboxilato de metilo (320 mg, 1,4 mmol) en una mezcla de metanol/tetrahidrofurano/agua (5 mL, 3:3:1) se trató con hidróxido potásico (160 mg, 2,4 mmol). Tras 60 min, los disolventes se concentraron al vacío, y el residuo además se concentró a sequedad a partir de tolueno (2 x 20 mL) para obtener la sal (380 mg) en forma de un sólido marronoso que se usó sin necesidad de purificación o caracterización.

[000262] Una suspensión de N,N-dimetilformamida (10 mL), difenilfosforilazida (0,45 mL, 2,08 mmol), y 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazina-2-carboxilato de potasio (380 mg, 1,4 mmol) se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad, y el residuo se particionó entre acetato de etilo (50 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se lavó con agua (25 mL), y cada fase acuosa se volvió a extraer con otra porción de acetato de etilo (25 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la azida de acilo en forma de aceite naranja (209 mg). La azida de acilo se trató con alcohol bencílico (160 µL, 1,54 mmol) y se calentó a 90°C durante 45 min. La mezcla de reacción se uso en la bomba de vacío (25°C, 1 mmHg) durante 17 h. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, elusión en gradiente con

mezclas de acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il-carbamato de bencilo (132 mg, 42%) como un sólido de color blanco.

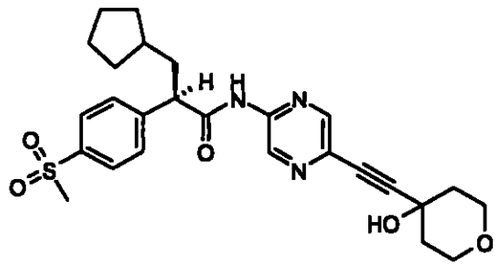
[000263] Una solución del 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il-carbamato de bencilo (130 mg, 0,4096 mmol) en metanol (5 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (30 mg). La mezcla de reacción entonces se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno a 25°C y presión atmosférica durante 60 min, la mezcla se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacio para obtener 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-ilamina (75 mg, 100 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

[000264] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-propionico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 136 mg, 0,41 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) se enfrió a 5°C y entonces se trató con cloruro de oxalilo (75 µL, 0,86 mmol). La mezcla se agitó a 5°C durante 5 min, el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla se continuó agitando durante 10 min adicionales. El disolvente se concentró al vacío. El residuo se disolvió en benceno (10 mL), y el disolvente se concentró de nuevo al vacío. El cloruro de ácido resultante se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución de 5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-ilamina (75 mg, 0,41 mmol) y piridina (85 µL, 1,05 mmol) cloruro de metileno (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min, el baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando durante 18 h. La mezcla

se diluyó con cloruro de metileno (25 mL), y la solución se lavó consecutivamente con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (25 mL), una solución acuosa 0,5M de ácido clorhídrico, y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Cada lavado acuoso se volvió a extraer con otra pequeña porción de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, eluyendo con 1/3 a 1/1 acetato de etilo /hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,2-dimetoxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (120 mg, 59%): (ES)$^+$-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{30}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 496,1668, obtenido 496,1672.

Ejemplo 46

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



[000265] Una solución de tetrahidropiranona (1,25 g, 12,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,5M de bromuro de etileno magnesio en tetrahidrofurano (40 mL, 20 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y a 25°C durante 4 h. La mezcla re-

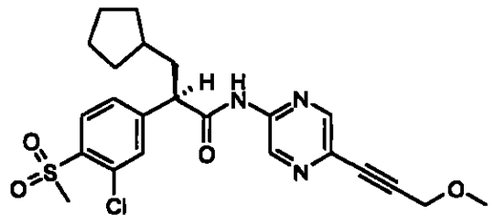
sultante se enfrió a 0°C y entonces se diluyó en metanol (10 ml). Los disolventes se concentraron al vacío, y el residuo se extrajo con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío para obtener el 4-etinil-tetrahidropiran-4-ol sólido (1,2 g, 95,2%).

[000266] Una suspensión de 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 3, 452 mg, 1,0 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 4-etinil-tetrahidro-piran-4-ol (252 mg, 2,0 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) paladio (40 mg), y yoduro de cobre (I) (20 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso primero se trató con tolueno (8 ml) y entonces se trató con hexanos/acetato de etilo (2 x 8 mL, 4:1). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (acetato de etilo) proporcionó 3-ciclopentil-N-5-[(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-propionamida (390 mg, 78,5%) en forma de un sólido esponjoso: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para

$C_{26}H_{31}N_3O_5S$ $(M+H)^+$ 498,2057, obtenido 498,2063.

Ejemplo 47

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



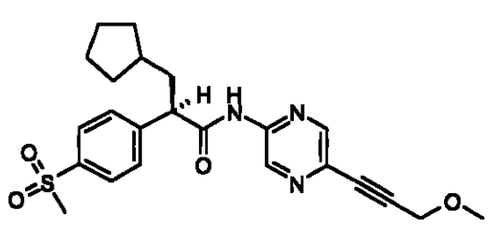
[000267] Una solución en agitación de trifenilfosfina (8,57g, 32,6 mmol) en cloruro de metileno anhidro (110 mL) bajo nitrógeno a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (5,80 g, 32,6 mmol). Tras 15 min, el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (9,00 g, 27,2 mmol) se añadió a la reacción. La mezcla se dejó atemperar a 25°C. Tras agitar a 25°C durante 10 min, la reacción se trató con 2-amino-5-bromopirazina (7,92 g, 45,6 mmol) seguido de piridina (8,79 mL, 108,8 mmol). La mezcla se dejó agitar a 25°C durante 1,5 h. En ese instante, la reacción se diluyó con cloruro de metileno y entonces se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (200 mL) seguido de una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Silice 60, malla 70-230, 30% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (10,02 g, 76%) en forma de una espuma de color blanco: pf 77-82°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para

$C_{19}H_{21}BrClN_3O_3S$ $(M+H)^+$ 486,0249, obtenido 486,0255.

[000268] Una suspensión de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (486 mg, 1,0 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 3-metoxipropino (350 mg, 10,0 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) paladio (40 mg), y yoduro de cobre (I) (20 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución clara superior se decantó, y el precipitado aceitoso se trató con tolueno (5 mL). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (1/3 a 1/2 acetato de etilo/hexano) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metoxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (330 mg, 69,5%) en forma de un sólido esponjoso: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{26}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 476,1406, obtenido 476,1405.

Ejemplo 48

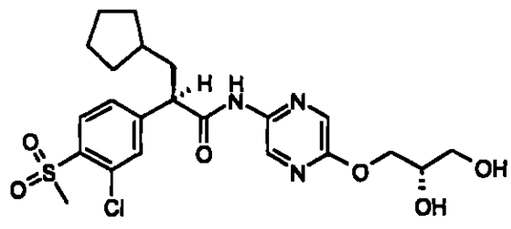
3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-metoxiprop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida



[000269] Una suspensión de 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (preparada de acuerdo con el Ejemplo 3, 452 mg, 1,0 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 3-metoxipropino (700 mg, 10,0 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) paladio (40 mg), y yoduro de cobre (I) (20 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso primero se trató con tolueno (8 mL) y entonces con hexanos/acetato de etilo (2 x 8 ml, 8:1). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N des ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (1/2 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-metoxiprop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (217 mg, 49,2%) en forma de un sólido esponjoso: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{27}N_3O_4S$ $(M+H)^+$ 442,1795, obtenido 442,1800.

Ejemplo 49

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

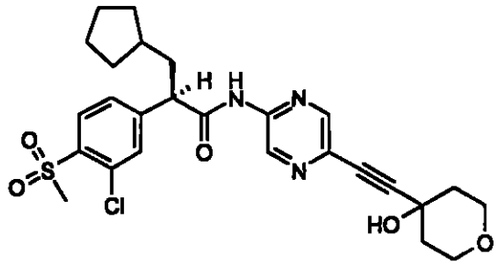


[000270] Una mezcla de ferricianuro potásico (430 mg, 1,3 mmol), carbonato potásico (180 mg, 1,3 mmol), y $(DHQD)_2FAL$ (8 mg, 0,010 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (20 µL, 0,004 mmol) seguida de una mezcla de N-(5-alliloxi-pirazin-2-il)-2(R)(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparado tal como en el Ejemplo 44, 210 mg, 0,452 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (3 mL, 1:1). La mezcla heterogénea se agitó durante 5 min, el baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando durante 2 h. La mezcla entonces se trató mientras se agitaba con acetato de etilo (20 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 30 min. El color de la mezcla de reacción cambió de amarillo a incoloro, y se desarrolló una fase acuosa definida. Las fases se separaron, y la acuosa se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Los extractos se lavaron con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, eluyendo con concentraciones crecientes de acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-2(S),3-dihidroxi-propoxi)-pirazin-2-il]-propionamida impura (80 mg) en forma de espuma de color blanco. La re-

purificación bajo las mismas condiciones proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-2(S),3-dihidroxi-propoxi)-pirazin-2-il]-propionamida pura (40 mg, 18,6%) en forma de espuma incolora: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_6S$ $(M+H)^+$ 498,1460, obtenido 498,1468.

Ejemplo 50

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

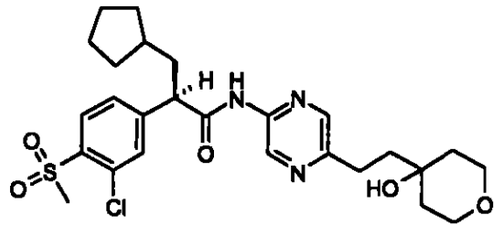


[000271] Una suspensión de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 47, 486 mg, 1,0 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 4-etinil-tetrahidropiran-4-ol (preparado tal como en el ejemplo 46, 252 mg, 2,0 mmol), yoduro de cobre (I) (20 mg), y diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) paladio (40 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso se trató primero con tolueno (5 mL) y entonces con hexanos (5 mL). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una

solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (2/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-propionamida (474 mg, 89,3%) en forma de un sólido esponjoso: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{30}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 532,1668, obtenido 532,1675.

Ejemplo 51

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

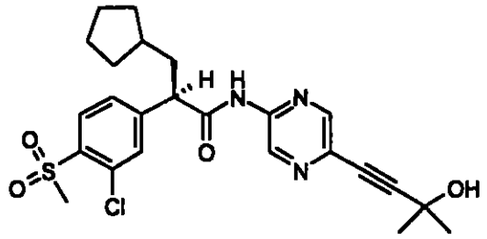


[000272] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 50, 200 mg, 0,376 mmol) en metanol (30 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (39 mg). La mezcla de reacción entonces se puso en un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno de 50 psi durante 4 h. La mezcla se filtró, y los disolventes se concentraron al vacío. La cromatografía flash (acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-

N-[5-(4-hidroxi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (169 mg, 84%) en forma de un sólido esponjoso: (ES)$^+$-HRMS m/e calculado para $C_{26}H_{34}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 536,1981, obtenido 536,1988.

Ejemplo 52

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

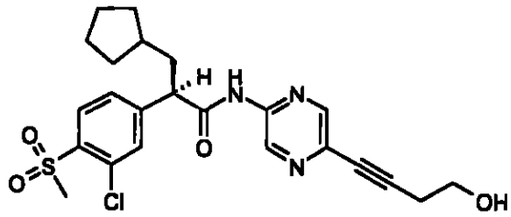


[000273] Una suspensión de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 47, 486 mg, 1,0 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 3-hidroxi-3-metilbutino (168 mg, 2,0 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) paladio (40 mg), y yoduro de cobre (I) (20 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso se trató primero con tolueno (5 mL) y entonces con hexanos (5 mL). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacio. La cromatografía flash (elución

con 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metano-sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (412 mg, 84%) en forma de un sólido esponjoso: (ES)'-HRMS m/e calculado para $C_{24}H_{28}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 490,1562, obtenido 490,1553.

Ejemplo 53

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

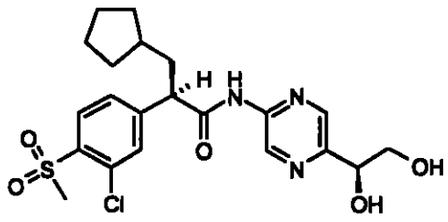


[000274] Una suspensión de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 47, 729 mg, 1,5 mmol) en tolueno (8 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 4-hidroxibutino (210 mg, 3,0 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) paladio (60 mg), y yoduro de cobre (I) (30 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso se trató primero con tolueno (5 mL) y entonces con hexanos (5 mL). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se

concentró al vacío. La cromatografía flash (elución con 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (650 mg, 88,4%) en forma de sólido esponjoso: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{26}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 476,1406, obtenido 476,1395.

Ejemplo 54

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



[000275] Este compuesto se preparó a través de una síntesis lineal (Método A) y una síntesis convergente (Método B).

Método A:

[000276] Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg, 0,06 mmol), N,N-diisopropiletil amina (1,25 mL, 7,18 mmol), cloruro de litio (426 mg, 0,06 mmol), y viniltri-n-butilestaño (840 µL, 2,87 mmol), y la reacción se calentó a 120°C durante 4 h. Transcurrido ese tiempo, la reacción se enfrió a 25°C, se trató con una solución acuosa saturada de fluoruro potásico (10 mL), y se agitó a 25°C durante toda la noche durante 16 h. La solución entonces se diluyó con cloruro de

metileno (25 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40/60 a 20/80 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-amino-5-vinilpirazina (211 mg, 61%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_7N_3$ (M^+) 121,0640, obtenido 121,0642.

[000277] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 470 mg, 1,42 mmol) en cloruro de metileno (7 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (817 µL, 1,63 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó con cloruro de metileno (3 x 2 mL). El aceite resultante entonces se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de 2-amino-5-vinilpirazina (207 mg, 1,71 mmol) y 2,6-lutidina (198 µL, 1,71 mmol) en tetrahidrofurano (8 mL) vía un embudo de adición. La solución turbia resultante se agitó a 25°C durante toda la noche durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 65/35 a 20/80 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-

fenil)-3-ciclopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (472 mg, 77%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$ $(M+H)^+$ 434,1300, obtenido 434,1301.

[000278] Una mezcla de ferricianuro potásico (375 mg, 1,14 mmol), carbonato potásico (160 mg, 1,16 mmol), y $(DHQ)_2FAL$ (7 mg, 0,00898 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1) y se agitó a 25°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (17 µL, 0,0034 mmol) seguido de una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (175 mg, 0,374 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (2 mL, 1:1). La mezcla heterogénea se agitó durante 10 min, y el baño de enfriamiento se retiró. Tras 30 min, aún había sustrato de vinilo sin disolver y una cantidad adicional de alcohol terc-butílico (2 mL) se añadió a la mezcla de reacción. Se continuó agitando durante 18 h. La mezcla entonces se trató mientras se agitaba con acetato de etilo (20 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 15 min. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (2 x 25 mL). Cada fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/3 a 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-

4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (50 mg) en forma de espuma incolora: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 468,1355, obtenido 468,1360.

Método B:

[000279] Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (10,00 g, 57,47 mmol) y piridina (5,6 mL, 68,96 mmol) en cloruro de metileno (144 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató lentamente con cloruro de trimetilacetilo (8,6 mL, 68,96 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 18 h. En ese instante, la mezcla de reacción aún contenía material de partida 2-amino-5-bromopirazina. La mezcla de reacción se trató con una cantidad adicional de cloruro de trimetilacetilo (4,3 mL, 34,48 mmol) y entonces se agitó a 25°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío para eliminar el cloruro de metileno. El residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (700 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (2 x 200 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 200 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 65M, Sílice, 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (12,19 g, 82%) en forma de un sólido de color blanco: pf 122-124°C; $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_9H_{12}BrN_3O$ $(M+H)^+$ 258,0237, obtenido 258,0240.

[000280] Una mezcla de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-

dimetil-propionamida (29,67 g, 114,9421 mmol), el aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) diclorometano (0,95 g, 1,1633 mmol), trietilamina (17,6 mL, 126,2733 mmol), y viniltrifluoroborato potásico (19,25 g, 143,7103 mmol) en etanol (245 mL) se calentó a 100°C durante 90 min. En ese instante, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 25°C y entonces se concentró al vacío. La solución naranja resultante se diluyó con cloruro de metileno (200 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (2 x 200 mL), una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1 x 200 mL), y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1 x 200 mL). Las fases acuosas combinadas se volvieron a extraer con cloruro de metileno (1 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre cloruro magnésico y carbón decolorante, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 75S, Sílice, 100% hexanos a 10% acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2,2-dimetil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (21,64 g, 92%) en forma de un sólido de color blanco apagado: pf 80,4-81,8°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{15}N_3O$ (M^+) 205,1215, obtenido 205,1214.

[000281] Una mezcla de ferricianuro potásico (148,74 g, 450 mmol), carbonato potásico (62,25 g, 450 mmol), y $(DHQ)_2FAL$ (2,6 g, 3,34 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (2 L, 1:1), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C, se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (7,5 mL, 1,5 mmol), y entonces se trató

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

[000282] Una solución de N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (46 g ligeramente húmedo con disolvente, ~170 mmol) en tetrahidrofurano (275 mL) se trató con 2,2-dimetoxipropano (225 mL, 1,88 mol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (3,4 g, 17,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 16,5 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina mostró que la reacción se completó para formar un producto menos polar. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (600 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (250 mL) y una solución saturada acuosa de bicar-

bonato sódico (250 mL). Cada fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (250 mL). Las fases orgánicas combinadas se agitaron con sulfato sódico (35 mg) y carbón Norit A (8 g) y entonces se filtró a través de un filtro de celite. El filtrado se concentró al vacío hasta un peso de alrededor de 250 g. El material se trató con éter dietílico (300 mL), y la mezcla de nuevo se concentró al vacío hasta un peso de alrededor de 350 g, en ese momento, empezó la cristalización. La mezcla se conservó en una nevera (4°C) durante 4 h y se filtró. Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 30°C durante 16 h para obtener cristales blancos (32,3 g, 68%), pf 144-144,5°C. La recolección de una fracción adicional del licor madre proporcionó cristales blancos (9,5 g, 20%) que eran comparables en pureza a la primera fracción. El análisis por cromatografía líquida de alta resolución con una columna quiral indicó que ambas fracciones eran del 100% ee en comparación con la auténtica muestra racémica. Las dos fracciones se combinaron para obtener la N-[5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida deseada.

[000283] Una mezcla de N-[5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (8,4 g, 30,7 mmol) y carbonato potásico (4,32 g, 31,2 mmol) en metanol (150 mL) se agitó a 25°C durante 16,5 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina sugirió la conversión parcial a un producto más polar. En un esfuerzo por evitar la epimerización en el centro estereogénico, la reacción fue discontinua antes de completarse. Por lo tanto,

el disolvente se eliminó bajo presión reducida a 25°C. El residuo resultante se concentró de nuevo al vacío a partir de acetato de etilo (50 mL). El material se purificó usando la cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, acetato de etilo). Durante la recolección de las fracciones tempranas se puede recuperar aún la pivaloilamida de partida sin reaccionar como un sólido de color blanco (2,0 g, 24 %). Las últimas fracciones se concentraron al vacío para proporcionar la 5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilamina (3,7 g, 63 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El análisis por cromatografía líquida de alta resolución con una columna quiral indicó 100% ee.

[000284] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 6,29 g, 19,01 mmol) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) en cloruro de metileno (70 mL) se agitó a 2°C y entonces se trató con cloruro de oxalilo (4,15 mL, 45,7 mmol). La mezcla se agitó a 2°C durante 5 min y a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío. El residuo se disolvió en benceno (25 mL), y se repitió la evaporación. El cloruro de ácido resultante se disolvió en cloruro de metileno (40 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución compuesta de 5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilamina (3,65 g, 18,95 mmol), piridina (4,6 mL, 56,9 mmol) y cloruro de metileno (40 mL). La mezcla se agitó durante 16 h sin cambiar el baño de enfriamiento. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución acuosa 1N de ácido clor-

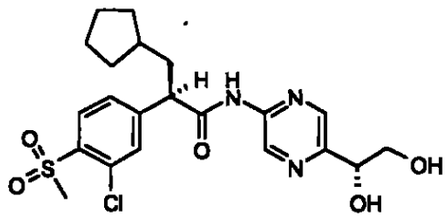
hídrico (100 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (75 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (100 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (8,9 g, 92%) en forma de una espuma de color blanco: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{24}H_{30}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 508,1668, obtenido 508,1671.

[000285] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (8,85 g, 17,4 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se trató con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (50 mL). La mezcla de reacción lechosa resultante se agitó a 25°C, y en 15 min, la mezcla de reacción lechosa se volvió clara. Se continuó agitando a 25°C durante 16 h. La reacción se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con cloruro de metileno (1 x 100 mL entonces 2 x 50 mL). Cada extracto orgánico se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/1 acetato de etilo/hexanos entonces 100% acetato de etilo) proporcionó la

2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (7,15 g, 88%) en forma de una espuma incolora: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 468,1355, obtenido 468,1360.

Ejemplo 55

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

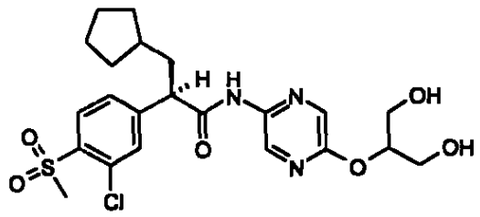


[000286] Una mezcla de ferricianuro potásico (365 mg, 1,10 mmol), carbonato potásico (155 mg, 1,12 mmol), y $(DHQD)_2FAL$ (7 mg, 0,00898 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (17 µL, 0,0034 mmol) seguido de una mezcla de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (175 mg, 0,374 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (2 mL, 1:1). La mezcla heterogénea se agitó durante 10 min, el baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando durante 18 h. La mezcla entonces se trató mientras se agitaba con acetato de etilo (20 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 15 min. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (2 x 25 mL). Cada fase

acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/3 acetato de etilo/hexanos a 100% acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (65 mg) en forma de espuma incolora: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 468,1355, obtenido 468,1359.

Ejemplo 56

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



[000287] Una suspensión del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (preparado tal como en el Ejemplo 29, 1,00 g, 6,33 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) se trató con 1,3-dibenciloxi-2-propanol (2,06 g, 7,57 mmol), cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (1,61 g, 6,34 mmol), y trietilamina (1,83 mL, 12,66 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche. La solución se extrajo con cloruro de metileno y una solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se lavó con agua, una solución saturada acuosa de cloruro sódico, una solución 1N de ácido clorhídrico y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se fil-

tró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 3/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 5-cloropirazina-2-carboxilato de 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (1,45 g, 55,7%) en forma de un aceite incoloro.

[000288] Una solución de 1,3-dibenciloxi-2-propanol (2,815 g, 10,35 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 mL) se trató con hidruro sódico (60% dispersión en aceite mineral, 0,345 g, 8,62 mmol). La solución se agitó a 0°C durante 10 min y entonces a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución de 5-cloropirazina-2-carboxilato de 2-benciloxi-1-benciloximetil-etilo (1,43 g, 3,45 mmol) tetrahidrofurano seco (10 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hr y entonces se calentó bajo reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en agua (30 mL) y una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (5 mL). Esta mezcla se calentó a 80°C donde se agitó durante 3 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina indicó la hidrólisis incompleta de manera que hubo que añadir tetrahidrofurano (10 mL) y metanol (10 mL) adicionales, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 6 h hasta que todo el éster se hidrolizó. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspendió en agua (100 mL). La mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener el ácido 5-[(2-benciloxi-1-benciloximetil)-etoxi-

pirazina]-2-carboxílico (440 mg, 32%) en forma de un aceite.

[000289] Una solución del ácido 5-[(2-benciloxi-1-benciloximetil)-etoxi-pirazina]-2-carboxílico (0,44 g, 1,11 mmol) en alcohol terc-butílico (5 mL) se trató con difenilfosforil azida (0,24 ml, 1,11 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 30 min y entonces se calentó bajo reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,1N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Silice, 4/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el [5-(2-benciloxi-1-benciloximetil-etoxi)-pirazin-2-il]-carbamato de terc-butilo (163,2 mg, 31,4%) en forma de aceite de color amarillo pálido.

[000290] Una solución de [5-(2-benciloxi-1-benciloximetil-etoxi)-pirazin-2-il]-carbamato de terc-butilo (163 mg) en cloruro de metileno (4 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche y entonces se concentró al vacío. El residuo se extrajo con cloruro de metileno y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la 2-amino-5-[(2-benciloxi-1-benciloximetil)-etoxi]-pirazina en forma de un aceite (111

mg).

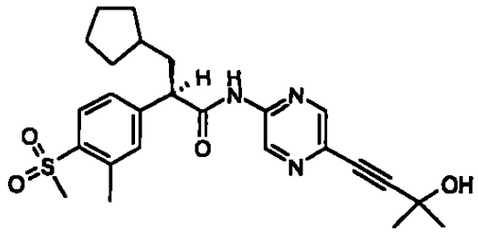
[000291] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (101 mg, 0,3061 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) se trató con cloruro de oxalilo (55 µL, 0,6122 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y entonces se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío durante toda la noche. El residuo entonces se disolvió en benceno, y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo resultante se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (4 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución de 2-amino-5-[(2-benciloxi-1-benciloximetil)-etoxi]-pirazina (111 mg, 0,304i mmol) y piridina (50 µL) en cloruro de metileno (2 mL). El baño de hielo se retiró, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH, 40S, Sílice, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la N-[5-(2-benciloxi-1-benciloximetil)etoxi-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (179,3 mg, 87%) en forma de un aceite.

[000292] Una solución de N-[5-(2-benciloxi-1-benciloximetil)etoxi-pirazin-2-il]-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionamida (179 mg) en metanol (30 mL) y tetrahidrofurano (2 mL) se trató con

10% paladio en carbón activado (105 mg). La mezcla de reacción entonces se puso en un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno de 50 psi durante 5 h hasta que se gastó todo el material de partida. LC-MS indicó presencia del producto deseado y el producto secundario sin cloro (proporción 5:1). La mejor condición para la separación por cromatografía en capa fina de los dos compuestos fue acetato de etilo/hexanos/isopropanol (20:5:1) con valores Rf de 0,27 y 0,21. El material bruto se purificó usando cromatografía líquida de alta resolución (columna diol usando un gradiente lineal de 40% a 90% de acetato de etilo en hexanos en 20 min). El primer compuesto eluyó proporcionando la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-1-hidroximetil-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida (45 mg) en forma de espuma incolora: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_6S$ $(M+H)^+$ 498,1460, obtenido 498,1451.

Ejemplo 57

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



[000293] Una solución de o-tiocresol (5 g, 40 mmol) en acetona (50 mL) se trató con carbonato potásico (22 g, 159 mmol) seguido de yodometano (16 mL, 257 mmol). Una exotermia aseguró que se alcanzara la temperatura (~38-40°C).

La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 17 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se agitó con cloruro de metileno (100 mL) y una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL). La fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (50 mL). Cada fase orgánica se lavó de nuevo con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener 1-metil-2-tiometil-benceno (5,5 g, 100%) en forma de aceite de color amarillo pálido.

[000294] Una suspensión de cloruro de aluminio (7 g, 52,5 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) se enfrió a 3°C. Separadamente, el líquido 1-metil-2-tiometil-benceno nítido (5,5 g, 40 mmol) se enfrió a 5°C y entonces se trató gota a gota con etilcloruro de oxalilo (4,7 mL, 42,06 mmol). Cuandió mediante una jeringa a una suspensión enfriada de cloruro de aluminio-cloruro de metileno. Se observó una evolución enérgica de cloruro de hidrógeno gas. La mezcla de reacción se agitó a 5°C durante 5 min. El baño de enfriamiento se retiró, y se continuó agitando durante 18 h. La reacción entonces se volvió a enfriar a 10°C y se trató gota a gota con una solución acuosa 2N de ácido clorhídrico (40 mL). Mientras se añadían los 10 mL primeros, hubo una evolución rápida de gas. La fase de cloruro de metileno se separó, y la fase acuosa se extrajo en cloruro de metileno (2 x 35 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al va-

cio para obtener el (4-metanosulfanil-3-metil-fenil)-oxo-acetato de etilo (~9,5 g) en forma de aceite de color amarillo que se usó sin necesidad de purificación.

[000295] Una mezcla de (4-metanosulfanil-3-metil-fenil)-oxo-acetato de etilo (9,5 g, 39,8 mmol) y una solución acuosa 6N de ácido clorhídrico (25 mL) se calentó bajo reflujo (104-105°C) durante 4 h. En ese instante, la mezcla de reacción se trató con agua (25 mL), y la temperatura del baño se llevó a 125°C. Se continuó agitando y calentando durante 8 h. El calentamiento fue entonces discontinuo, y la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y tolueno (10 mL). Precipitó un sólido de color amarillo. Tras reposar varias horas, el sólido se filtró, se lavó con agua, y entonces se secó al aire para obtener el ácido (4-metanosulfanil-3-metil-fenil)-oxo-acético (9,5 g, ligeramente húmedo) que se usó sin necesidad de purificación.

[000296] Una suspensión de ácido (4-metanosulfanil-3-metil-fenil)-oxo-acético (9,0 g, 38 mmol) en tolueno (25 mL) se trató con 2-etoxietanol (5 mL, 51,6 mmol), y la mezcla se volvió clara. La mezcla de reacción entonces se trató gota a gota con hidrazina monohidrato (2,3 mL, 48 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción cambió de un líquido de color marrón a un líquido de color naranja y finalmente a una suspensión de color naranja oscuro. La mezcla de reacción se puso en un baño de aceite a 105°C. La temperatura interna de la reacción alcanzó los 90°C durante 8 min. En ese instante, la mezcla de reacción se trató gradualmente con una solución de hidróxido potásico acuoso (50% p/v, 62

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

[000297] Una mezcla del ácido (3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-acético (1,55 g, 7,89 mmol) y carbonato potásico (2,75 g, 19,89 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó a 25°C durante 15 min. La suspensión se enfrió a -15°C bajo argón y entonces se trató gota a gota vía una jeringa con cloruro de trimetilacetilo (1,02 mL, 8,28 mmol) durante 2 min. Se continuó agitando durante 20 min y entonces la mezcla de reacción se trató con (1R, 2R)-(-)-

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

[000298] Una solución de N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-acetamida (1,0 g, 2,91 mmol) en tetrahidrofurano seco (20 mL) se enfrió a -25°C bajo argón y entonces se trató lentamente con una solución 1,0M de bis(trimetisilil)amida de litio en tetrahidrofurano (6,1 mL, 6,1 mmol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -15°C. El baño de enfriamiento se retiró, y temperatura de reacción alcanzó los 0°C donde se mantuvo durante 20 min. En ese instante, la

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

[000299] Una mezcla de 3-ciclopentil-N-[2(R)-hidroxi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (800 mg, 1,87 mmol) en dioxano (2 mL) se trató con una solución acuosa 9N de ácido sulfúrico (2 mL). La mezcla de reacción resultante se calentó a 108-110°C durante 16 h. La reacción enfriada se par-

ticionó entre agua (20 mL) y acetato de etilo (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). Cada fase orgánica se lavó con una pequeña porción de una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el ácido 3-

(550 mg, 100%) en forma de un sólido de color ámbar.

[000300] Una suspensión del ácido 3-ciclopentil-2(R)-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-propiónico (510 mg, 1,83 mmol) en ácido fórmico 98% (4 mL) se trató con una solución acuosa al 30% de peróxido de hidrógeno (0,75 mL, 6,2 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 90 min. El disolvente se concentró al vacío, y el residuo se agitó con agua (20 mL). El sólido se filtró y se lavó con agua. El material resultante se disolvió en cloruro de metileno, se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo seco se recristalizó a partir de éter dietílico/hexanos para obtener el ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-feni)-propiónico (406 mg, 71%) en forma de cristales de color blanco: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{16}H_{22}O_4S$ $(M+Na)^+$ 333,1131, obtenido 333,1134

[000301] Una solución del ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-feni)-propiónico (310 mg, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con cloruro de oxalilo (0,175 mL, 2,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La solución se agitó a 25°C durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se suspen-

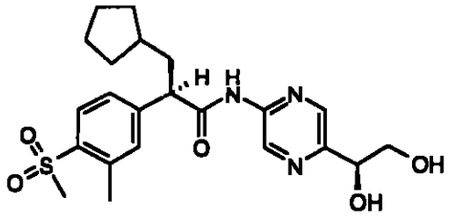
dió en tolueno. El tolueno además se concentró al vacío. El residuo resultante se secó al vacío. El material céreo se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución de 2-amino-5-bromopirazina (1,74 g, 1,0 mmol) y piridina (0,121 mL, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min y entonces se agitó a 25°C durante 3 h. La solución se extrajo con cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico, una solución saturada acuosa de cloruro sódico, una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, y una solución saturada acuosa de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Silice 60, malla 230-400, 1/2 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la N-(5-bromo-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-feni)-propionamida (391 mg, 84%) en forma de un sólido esponjoso.

[000302] Una mezcla de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-feni)-propionamida (120 mg, 0,257 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,5 mL, 2,87 mmol), y 3-hidroxi-3-metilbutino (90 mg, 1,07 mmol) en tolueno (2 mL) se trató con dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) paladio (11 mg, 0,0157 mmol) y yoduro de cobre (I) (5,5 mg, 0,0288 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre cloruro de metileno (25 mL) y una solución acuosa

0,2M de ácido clorhídrico (20 mL). La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL), y cada fase acuosa se volvió a extraer de nuevo con un pequeño volumen de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, elusión en gradiente con concentraciones crecientes de acetato de etilo/hexanos) proporcionando la 3-ciclopentil-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida (93 mg, 77%) en forma de una espuma de color amarillo: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{31}N_3O_4S$ $(M+H)^+$ 470,2108, obtenido 470,2113.

Ejemplo 58

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



[000303] Una solución del ácido 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-feni)-propiónico (465 mg, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se trató con cloruro de oxalilo (0,3 mL, 3,4 mmol) y N,N-dimetilformamida (1-2 gotas). La solución se agitó a 0°C durante 5 min y entonces a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (20 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una solución

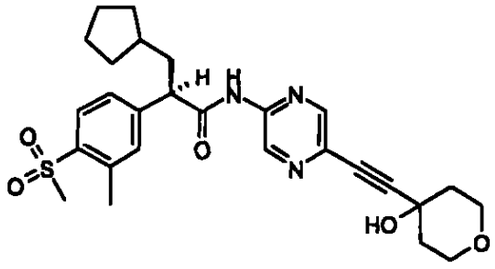
de 2-amino-5-vinilpirazina (preparada tal como en el Ejemplo 54, 182 mg, 1,5 mmol) y piridina (0,37 mL, 4,6 mmol) en cloruro de metileno (5 mL). La mezcla se agitó a 0°C entonces a 25°C durante toda la noche. La solución se diluyó con cloruro de metileno (25 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (25 mL) y una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico (25 mL). Cada fase acuosa se extrajo de nuevo con un pequeño volumen de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/3 a 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (385 mg, 63%) en forma de una espuma de color blanco: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{27}N_3O_3S$ $(M+H)^+$ 414,1846, obtenido 414,1849.

[000304] Una mezcla de ferricianuro potásico (442 mg, 1,34 mmol), carbonato potásico (190 mg, 1,37 mmol), y $(DHQ)_2FAL$ (8 mg, 0,010 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1) y se agitó a 25°C durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (20 µL, 0,004 mmol) seguido de una mezcla de 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (185 mg, 0,447 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (5 mL, 1:1). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 5 min y entonces a 25°C durante 5 h. La mezcla entonces se trató mientras se

agitaba con acetato de etilo (25 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 30 min. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL). Cada fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 25% acetato de etilo/hexanos a 100% acetato de etilo) proporcionó la 3-ciclopentil-N-[5-1(S),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida (135 mg, 67%) en forma de espuma incolora: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{29}N_3O_5S$ $(M+H)^+$ 448,1901, obtenido 448,1904.

Ejemplo 59

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

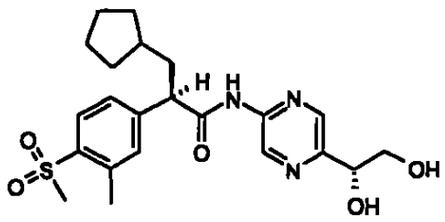


[000305] Una mezcla de N-(5-bromo-pirazin-2-il)-3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-feni)-propionamida (154 mg, 0,33 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,6 mL, 3,44 mmol), y 4-etinil-tetrahidropiran-4-ol (preparado tal como en el ejemplo 46, 85 mg, 0,67 mmol) en tolueno (2 mL) se trató con diclorobis(trifenilfosfina)-

paladio(II) paladio (14 mg, 0,02 mmol) y yoduro de cobre (I) (7 mg, 0,0367 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 17 h. La mezcla de reacción entonces se concentró al vacío, y el residuo se particionó entre cloruro de metileno (50 mL) y una solución acuosa 0,2M de ácido clorhídrico (25 mL) y las fases se separaron. La fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno (25 mL). Cada fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (1) mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, elusión en gradiente con mezclas de acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-N-[5-(4-hidroxi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-propionamida (93 mg, 55 %) en forma de espuma de color amarillo: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{27}H_{33}N_3O_5S$ $(M+H)^+$ 512,2214, obtenido 512,2219.

Ejemplo 60

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

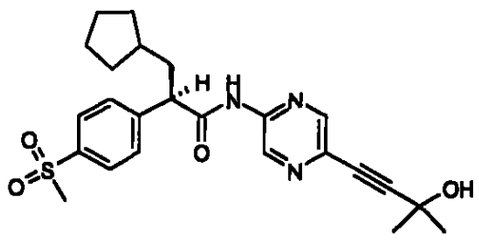


[000306] Una mezcla de ferricianuro potásico (410 mg, 1,24 mmol), carbonato potásico (175 mg, 1,26 mmol), y $(DHQD)_2FAL$ (8 mg, 0,010 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (10 mL, 1:1) y se agitó a 25°C

durante 5 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (20 µL, 0,004 mmol) seguido de una mezcla de 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil-fenil)-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (170 mg, 0,411 mmol) en agua/alcohol terc-butílico (5 mL, 1:1). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 5 min y entonces a 25°C durante 5 h. La mezcla entonces se trató mientras se agitaba con acetato de etilo (25 mL) y metabisulfito sódico (150 mg, 0,79 mmol), y se continuó agitando durante 30 min. Las fases se separaron. La fase acuosa se diluyó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Cada fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Silice 60, malla 230-400, elución con acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-N-[5-1(R),2-dihidroxi-etil]-2(R)-(4-metanosulfonil-3-metil)-propionamida (99 mg, 54%) en forma de espuma incolora: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{29}N_3O_5S$ $(M+H)^+$ 448,1901, obtenido 448,1900.

Ejemplo 61

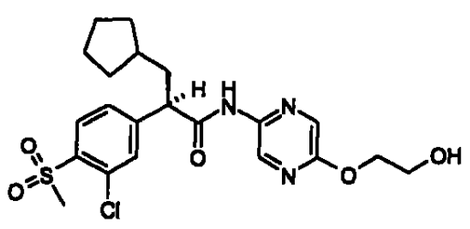
3-Ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida



[000307] Una mezcla de 2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (preparada de acuerdo con el Ejemplo 3, 226 mg, 0,5 mmol) en tolueno (6 mL) se trató con N,N-diisopropiletilamina (2 mL), 3-hidroxi-3-metilbutino (84 mg, 1,0 mmol), dicloro-bis(trifenilfosfina)paladio(II) paladio (19 mg), y yoduro de cobre (I) (9 mg). La mezcla se agitó a 25°C durante toda la noche, y se obtuvo un precipitado aceitoso de color negro. La solución superior clara se decantó, y el precipitado aceitoso primero se trató con tolueno (8 mL) y entonces con hexanos/acetato de etilo (2 x 8 ml, 8:1). El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,2N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/1 acetato de etilo/hexanos) proporcionó la 3-ciclopentil-2(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (100 mg, 44%) en forma de un sólido esponjoso: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{24}H_{29}N_3O_4S$ $(M+H)^+$ 456,1952, obtenido 456,1943.

Ejemplo 62

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



[000308] Una solución del ácido 5-cloro-pirazina-2-carboxílico (preparado tal como en el Ejemplo 29, 3,15 g, 19,94 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) se trató con 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etanol (2,91 g, 19,94 mmol). La solución se enfrió a 0°C y entonces se trató con trietilamina (5,60 mL, 39,88 mmol) y cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (5,07 g, 19,94 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min y entonces a 25°C durante 24 h. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y agua. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Silice 60, malla 230-400, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etilo en forma de aceite incoloro (3,41 g, 60%).

[000309] Una solución de 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etanol (5,22 g, 35,77 mmol) en tetrahidrofurano seco a 0°C se trató con hidruro sódico (1,43 g, 35,75 mmol, 60% dispersión en aceite mineral que se pre-lavó con hexano). La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y entonces a 25°C durante 2 h hasta que se consumió todo el hidruro sódico. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución de 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de 2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etilo (3,41 g, 11,92 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min y a 25°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se volvió de color profundo, y la cromatografía en capa fi-

na indicó el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío a sequedad. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (15 mL), y entonces la mezcla se calentó bajo reflujo durante 2 h. La solución resultante se diluyó con agua (30 mL) y entonces se extrajo con éter dietílico (3 x 30 mL). La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico y entonces se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener un aceite (2,11 g). La ^{1}H-RMN indica una mezcla del ácido 5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-pirazina-2-carboxílico y el 2-(tetrahidropiran-2-iloxi)etanol sin reaccionar (proporción 1,4/1). Este aceite se suspendió en agua (20 mL) y entonces se añadió una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (6,5 mL) para ajustar el pH a un valor de 8,0. La solución se concentró al vacío, y el residuo se secó. El material resultante se suspendió en éter dietílico y se filtró para obtener la sal sódica del ácido 5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-pirazina-2-carboxílico (1,74 g, 50,3%) en forma de un sólido.

[000310] Una suspensión de la sal sódica del ácido 5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-pirazina-2-carboxílico (1,72 g, 5,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se trató con difenilfosforil azida (1,40 ml, 6,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante toda la noche y entonces se concentró al vacío. El residuo se suspendió en acetato de etilo, y el sólido se eliminó por fil-

tración. El filtrado orgánico se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la azida de acilo (1,80 g) como un aceite que se usó sin necesidad de purificación. Esta azida de acilo (1,80 g) se trató con alcohol bencílico (0,64 g) en tolueno (15 mL). La mezcla se calentó a 90°C durante 1 h hasta que se completó la evolución de gas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C, y la mezcla de reacción solidificó. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el {5-[2-(tetrahidro-piran-2-il)-etoxi]-pirazin-2-il}-carbamato de bencilo (1,12 g, 51%) en forma de sólido.

[000311] Una solución de {5-[2-(tetrahidro-piran-2-il)-etoxi]-pirazin-2-il}-carbamato de bencilo (560 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (15 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (110 mg) en metanol (5 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo una presión positiva de hidrógeno gas (globo) a 25°C durante 2 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina indicó la eliminación completa del grupo protector. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para obtener la 5-[2-(tetrahidro-piran-2-il)-etoxi]-pirazin-2-ilamina en forma de un aceite que se usó sin necesidad de purificación.

[000312] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 495 mg, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con cloruro de oxalilo (262 µL, 3,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se

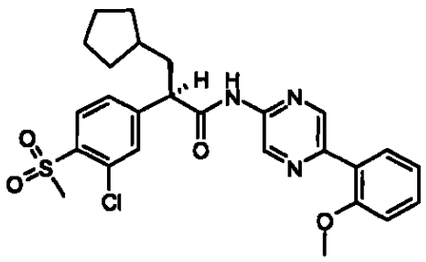
agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío durante toda la noche. El residuo entonces se disolvió en benceno y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió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

[000313] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-tetrahidropiran-2-iloxi)etoxi-pirazin-2-il]-propionamida (300 mg) en metanol (8 mL) se trató con una solución acuosa 6N de ácido clorhídrico (0,2 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h hasta que se consumió todo el material de partida. La solución se concentró al vacío, y el residuo se extrajo con acetato de etilo y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la 2(R)-(3-

cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etoxi)-pirazin-2-il]-propionamida (254 mg, 100%) en forma de espuma de color blanco: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 468,1355, obtenido 468,1339.

Ejemplo 63

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



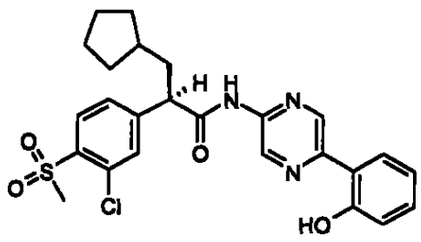
[000314] Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (1,16 g, 6,67 mmol) y ácido 2-metoxifenilbórico (1,17 g, 7,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (193 mg, 0,17 mmol) y carbonato potásico (1,87 g, 13,34 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 2/1 acetato de etilo/hexanos (porcentaje 2/1) proporcionó la 5-(2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (210 mg, 16%).

[000315] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 343 mg, 1,04 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con cloruro de oxalilo (182 µL,

2,08 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío durante toda la noche. El residuo entonces se disolvió en benceno y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una mezcla de 5-(2-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina y piridina (130 µL) en cloruro de metileno (10 mL). El baño de hielo se retiró, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,3N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida (378 mg, 71%) en forma de una espuma de color blanco apagado: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{26}H_{28}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 514,1562, obtenido 514,1547.

Ejemplo 64

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



[000316] A cada uno de los 8 tubos del microondas se añadió 2-amino-5-bromopirazina (174 mg, 1,00 mmol), ácido 2-hidroxifenilbórico (151 mg, 1,10 mmol), acetonitrilo (3 mL), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (36 mg, 0,05 mmol), y una solución acuosa 1M de bicarbonato sódico (1 mL). Los 8 tubos se calentaron en el microondas a 150°C durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió y entonces se puso en una solución de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol caliente (100 mL). La solución de metanol se concentró al vacío hasta que se observó un precipitado. El precipitado se filtró. El filtrado además se concentró y se filtró para obtener 5-(2-hidroxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (478 mg, 32%) en forma de un sólido.

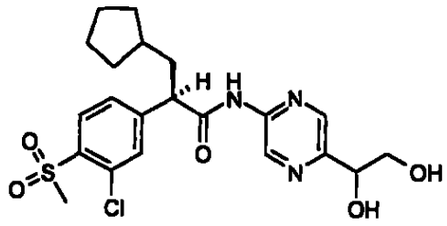
[000317] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-

tal como en el Ejemplo 1, 330 mg, 1,0 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con cloruro de oxalilo (175 µL, 2,0 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío. El residuo entonces se disolvió en benceno, y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una mezcla de 5-(2-hidroxi-fenil)-pirazin-2-ilamina y piridina (125 µL) en cloruro de metile-

no (10 mL). Se retiró el baño de enfriamiento, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,3N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidoxifenil)-pirazin-2-il]-propionamida (256 mg, 51%) en forma de una espuma de color blanco apagado: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{25}H_{26}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 500,1406, obtenido 500,1395.

Ejemplo 65

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

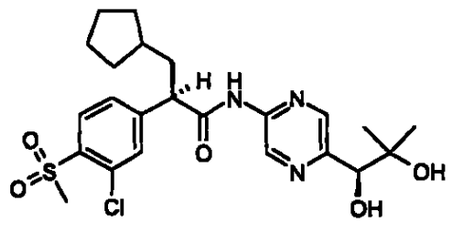


[000319] Una solución de N-metil morfolina óxido (27 mg, 0,23 mmol) y una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (5 µL, 0,001 mmol) en acetona (0,5 mL) y agua (0,5 mL) se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 54, 50 mg, 0,115 mmol). Se añadieron dos gotas de tetrahidrofurano para disolver completamente el sustrato, y la mezcla resultante se agitó a 25°C

durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se trató con agua (10 mL) y cloruro de metileno (25 mL). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (10 mL), y cada fase acuosa se extrajo con una pequeña porción de cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (48 mg) en forma de una espuma incolora: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{26}N_3O_5S$ $(M+H)^+$ 468,1355, obtenido 468,1357.

Ejemplo 66

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



[000319] Una suspensión de magnesio (2,64 g, 110 mmol) en tetrahidrofurano seco (60 mL) se trató con una pequeña cantidad de yodo y entonces 1-bromo-2-metilpropeno (13,5 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió en varias porciones. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 min. La mezcla se enfrió a 25°C y entonces se trató con yodometano (0,2 mL, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se

agitó a 25°C durante 30 min y entonces se calentó bajo reflujo durante 2 h hasta que se consumió todo el magnesio. La mezcla se enfrió a 25°C entonces se trató con una solución de cloruro de tributilestaño (27 mL, 100 mmol) en tetrahidrofurano (30 mL). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 19 h y entonces se enfrió a 25°C. La solución se extrajo con éter dietílico y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener isobuteniltri-n-butilestaño (31,95 g) en forma de un aceite bruto. Los datos de ^{1}H-RMN del aceite bruto indica una pureza del 58% del isobuteniltri-n-butilestaño deseado.

[000320] Una mezcla de isobuteniltri-n-butilestaño bruto (6,90 g, 58 pureza), 2-amino-5-bromopirazina (1,92 g, 11 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (5 mL) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se trató con cloruro de litio (2,0 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (381 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a 130°C durante 4 h, en ese instante, la cromatografía en capa fina indica el consumo completo del material de partida. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se trató con una solución saturada de fluoruro potásico y entonces se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Silice 60, malla 230-400, 1,5/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó 2-amino-5-(2,2-dimetilvinil)-pirazina (420 mg, 26%).

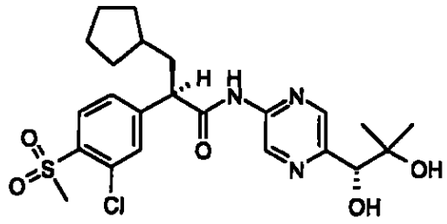
[000321] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 930 mg, 2,82 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) se trató con cloruro de oxalilo (490 µL, 5,64 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío. El residuo entonces se disolvió en benceno, y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (10 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una mezcla de 2-amino-5-(2,2-dimetilvinil)-pirazina (420 mg, 2,82 mmol) y piridina (340 µL) en cloruro de metileno (10 mL). Se retiró el baño de hielo, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y una solución acuosa 0,1N de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metilpropenil)-pirazin-2-il]-propionamida (1,10 g, 85%) como una espuma de color amarillo pálido.

[000322] Una mezcla de ferricianuro potásico (738 mg, 2,24 mmol), carbonato potásico (310 mg, 2,24 mmol), y $(DHQ)_2FAL$ (11,7 mg, 0,015 mmol) se trató con una solución de agua/alcohol terc-butílico (15 mL, 1:1) y se agitó a 25°C para dar una solución clara. La mezcla de reacción entonces

se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (37,4 µL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metilpropenil)-pirazin-2-il]-propionamida (345 mg, 0,748 mmol) seguida de la adición de la metano sulfonamida (71 mg, 0,747 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 18 h hasta que toda la olefina había reaccionado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se trató con sulfito sódico (1,0 g). La solución se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/5 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida (255 mg, 69%) en forma de una espuma de color blanco apagado: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{30}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 496,1668, obtenido 496,1657.

Ejemplo 67

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

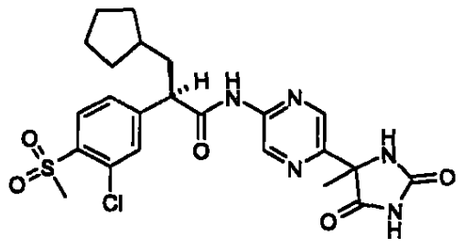


[000323] Una mezcla de ferricianuro potásico (738 mg, 2,24 mmol), carbonato potásico (310 mg, 2,24 mmol), y $(DHQD)_2FAL$ (11,7 mg, 0,015 mmol) se trató con una solución

de agua/alcohol terc-butílico (15 mL, 1:1) y se agitó a 25°C para dar una solución clara. La mezcla de reacción entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (37,4 µL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y entonces se trató con 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metilpropenil)-pirazin-2-il]-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 66, 345 mg, 0,748 mmol) seguida de la adición de una metano sulfonamida (71 mg, 0,747 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 18 h hasta que toda la olefina reaccionó. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se trató con sulfito sódico (1,0 g). La solución se extrajo con acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/5 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(R),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida (328 mg, 89%) en forma de una espuma de color blanco apagado: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{30}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 496,1668, obtenido 496,1654.

Ejemplo 68

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



[000324] Una suspensión de N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (preparada tal como en el Ejemplo 28, 884 mg, 4,0 mmol) en etanol (32 mL) se calentó para dar una solución clara. La mezcla de reacción entonces se trató con cianuro sódico (294 mg, 6,0 mmol) y carbonato de amonio (1,54 g, 16 mmol) seguido de la adición de agua (32 mL). La mezcla se agitó a 65°C durante 18 h. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N para ajustar el pH alrededor de 3,0. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la 2,2-dimetil-N-[5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (1,16 g, 100%) en forma de un sólido de color blanco apagado.

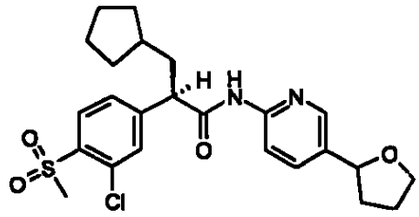
[000325] Una suspensión de 2,2-dimetil-N-[5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (1,16 g, 4,0 mmol) en metanol (30 mL) se trató con una solución acuosa 1N de hidróxido sódico (15 mL). La mezcla se calentó a 65°C durante 4 h y a 25°C durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío durante toda la noche para dar un sólido bruto. Este material sólido se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y metanol (100 mL, 1:1) y se calentó generosamente. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 10% a 30% metanol/acetato de etilo) proporcionó la 5-(5-amino-pirazin-2-il)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (841 mg,

100%) en forma de un sólido.

[000326] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 200 mg, 0,606 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se trató con cloruro de oxalilo (116 µL, 1,212 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se secó al vacío. El residuo entonces se disolvió en benceno, y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío. Este material se disolvió en cloruro de metileno (5 mL), se enfrió a 0°C, y entonces se trató con una mezcla de 5-(5-amino-pirazin-2-il)-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (150 mg, 0,727 mmol) y piridina (98 µL) en cloruro de metileno (1 mL) y dimetil sulfóxido (1 mL). El baño de hielo se retiró, y la solución se agitó a 25°C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y entonces se extrajo con acetato de etilo y una solución acuosa 0,1N de ácido clorhidrico. La fase orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía flash (Gel Merck de Sílice 60, malla 230-400, 1/4 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (82 mg, 26%) en forma de un sólido de color amarillo pálido: (ES)$^+$-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{26}ClN_5O_5S$ $(M+H)^+$ 520,1416, obtenido 520,1403.

Ejemplo 69

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



[000327] Una solución de 2-amino-5-bromopiridina (5,00 g, 28,90 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (80 mL), se enfrió a -78°C, y entonces se trató con una solución 2,5M de n-butil-litio en hexanos (11,68 mL, 29,19 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 h, en ese instante, se añadió gota a gota una solución de 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (6,22 g, 28,90 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante otros 90 min a -78°C y entonces se trató con otra porción de una solución 2,5M de n-butil-litio en hexanos (11,68 mL, 29,19 mmol). La reacción se dejó atemperar lentamente a 25°C donde se agitó durante 2 h. La reacción entonces se trató mediante la adición de una solución saturada acuosa de cloruro sódico (50 mL) y entonces se extrajo con dietil éter (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La destilación de Kugelrohr a 125-135°C a 0,5 mmHg proporcionó la 5-bromo-2-(2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5]azadisilolidin-1-il)-piridina (5,38 g, 59%) en forma de un sólido de color blanco: pf 50,4-55,8 °C.

[000328] Una mezcla de 2,3-dihidrofurano (1,40 g,

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

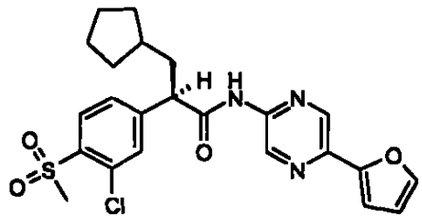
[000329] Una solución de 5-bromo-2-(2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5]azadisilolidin-1-il)-piridina (1,26 g, 3,99 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) a -78°C se trató gota a gota con una solución 1,7M de terc-butil-litio en pentano (4,93 mL, 8,39 mmol) y entonces se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción entonces se trató con bromuro de zinc (539 mg, 2,39 mmol) y dietil eterato de bromuro de magnesio (1,03 g, 3,99 mmol), y la mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C donde se agitó durante 30 min. Esta solución entonces se trató con 2-bencenosulfonil-tetrahidro-furano (424 mg, 1,99 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), y la reacción se agitó a 25°C durante 20 h. La reacción entonces se trató con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 mL) y entonces se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 95/5 cloruro de metileno/metanol) proporcionó una mezcla inseparable de 5-

(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-ilamina y 2-aminopiridina (227 mg) en forma de sólido céreo.

[000330] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 250 mg, 0,76 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (435 µL, 0,87 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min y entonces se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (2 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de la mezcla inseparable de 5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-ilamina y 2-aminopiridina (224 mg, 1,36 mmol) y 2,6-lutidina (263 µL, 2,27 mmol) en tetrahidrofurano (3 mL) vía un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante toda la noche durante 16 h a 25°C. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 65/35 a 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-il]-propionamida (86 mg, 24%) en forma de una espuma de color blanco: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{24}H_{29}ClN_2O_4S$ $(M+H)^+$ 477,1610, obtenido 477,1616.

Ejemplo 70

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



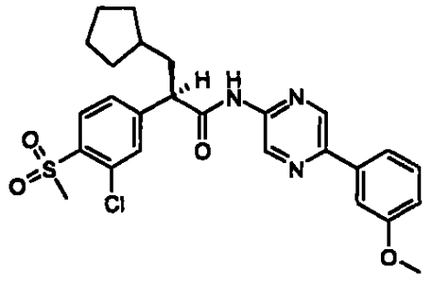
[000331] Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 mL) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (66 mg, 0,06 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,25 mL, 7,18 mmol), cloruro de litio (426 mg, 10,06 mmol), y 2-(tributilestanil)furano (905 µL, 2,87 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 120°C durante 4 h. Transcurrido ese tiempo, la reacción se enfrió a 25°C, se trató con una solución saturada de fluoruro potásico (10 mL), y entonces se agitó a 25°C durante toda la noche durante 16 h. La solución entonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacio. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 98/2 a 96/4 cloruro de metileno/metanol) proporcionó la 5-furan-2-il-pirazin-2-ilamina (356 mg, 77%) en forma de un sólido de color marrón: pf 80,2-83,8°C.

[000332] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 125 mg, 0,38 mmol) en cloruro de

metileno (2,5 mL) se enfrió a 0°C y se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (217 µL, 0,44 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó con tolueno (2 mL) dos veces. El aceite resultante entonces se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) a 25°C. Esta solución entonces se trató gota a gota con 5-furan-2-il-pirazin-2-ilamina (91 mg, 0,57 mmol) y 2,6-lutidina (66 µL, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) vía un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante toda la noche durante 16 h a 25°C. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 80/20 a 60/40 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-furan-2-il-pirazin-2-il)-propionamida (124 mg, 69%) en forma de espuma de color amarillo: (ES)$^+$-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{24}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 474,1249, obtenido 474,1254.

Ejemplo 71

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



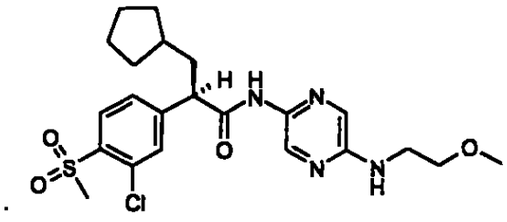
[000333] Se hizo burbujear nitrógeno a través de una solución de ácido 3-metoxifenil-bórico (393 mg, 2,59 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1,72 mmol), carbonato sódico (603 mg, 5,69 mmol), dimetoxietano (10 mL), y agua (3 mL) durante 15 min. Transcurrido este tiempo, la solución se trató con diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (121 mg, 0,17 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 2 días. La reacción se vertió entonces dentro de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40/60 hexanos/ acetato de etilo) proporcionó la 5-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (218 mg, 63%) como un sólido amarillo claro: pf 113,2-115,5°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_{11}H_{11}N_3O$ (M^+) 201,0902, obtenido 201,0905.

[000334] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 300 mg, 0,91 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (522 µL, 1,04 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al va-

cio, y se azeotropó dos veces con cloruro de metileno (2 mL). El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de 5-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-ilamina (201 mg, 1,00 mmol) y 2,6-lutidina (126 µL, 1,09 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) mediante un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante 16 h por la noche a 25°C. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 75/25 a 60/40 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(3-metoxi-fenil)-pirazin-2-il]-propionamida (388 mg, 83%) como una espuma amarilla clara: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{26}H_{28}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 514,1562, obtenido 514,1567.

Ejemplo 72

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



[000335] Una mezcla de 2-bromo-5-nitropirazina (500 mg, 2,45 mmol) y 2-metoxietiloamina (276 mg, 3,67 mmol) en metanol (15 mL) se agitó a 25°C durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía

Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40/60 a 20/80 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la (2-metoxi-etilo)-(5-nitro-pirazin-2-il)-amina (291 mg, 60%) como un sólido amarillo: pf 116,0-117,3°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_7H_{10}N_4O_3$ (M^+) 198,0753, obtenido 198,0751.

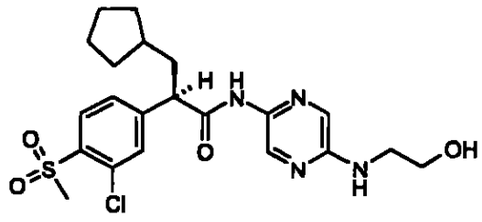
[000336] Una solución de (2-metoxi-etil)-(5-nitro-pirazin-2-il)-amina (290 mg, 1,46 mmol) en acetato de etilo (25 mL) se trató con 10% paladio sobre carbón activado (40 mg). La mezcla de reacción se situó entonces sobre un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno de 50 psi durante 4 h. Entonces se filtró el catalizador a través de un filtro de celite, y entonces el filtro de celite se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 98/2 a 95/5 cloruro de metileno/metanol) proporcionó N-(2-metoxi-etilo)-pirazina-2,5-diamina (198 mg, 80%) como sólido naranja: EI-HRMS m/e calculado para $C_7H_{12}N_4O$ (M^+) 168,1011, obtenido 168,1018.

[000337] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 325 mg; 0,33 mmol) en cloruro de metileno (15 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (565 µL, 1,13 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó con cloruro de metileno (2 mL) dos veces. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (5 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solu-

ción de N-(2-metoxi-etilo)-pirazina-2,5-diamina (182 mg, 1,08 mmol) y 2,6-lutidina (137 µL, 1,18 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) mediante un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante 16 h por la noche a 25°C. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 40/60 a 20/80 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-metoxi-etiloamino)-pirazin-2-il]-propionamida (295 mg, 62%) como una espuma blanca: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{29}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$ 481,1671, obtenido 481,1678.

Ejemplo 73

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



[000338] Una mezcla de 2-bromo-5-nitropirazina (500 mg, 2,45 mmol) y etanolamina (225 mg, 3,67 mmol) en metanol (15 mL) se agitó a 25°C durante 5 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 20/80 hexanos/acetato de etilo a 97/3 acetato de etilo/metanol) proporcionó 2-(5-nitro-pirazin-2-ilamino)-etanol (375 mg, 83%) como un sólido ama-

rillo: pf 157,5-159,8°C; EI-HRMS m/e calculado para $C_6H_8N_4O_3$ (M^+) 184,0596, obtenido 184,0603.

[000339] Una solución de 2-(5-nitro-pirazin-2-ilamino)-etanol (370 mg, 2,01 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 0°C se trató con clorotrietilosilano (371 µL, 2,21 mmol) e imidazol (342 mg, 5,02 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar hasta 25°C donde se agitó durante 16 h por la noche. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 mL) y además entonces, se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 25/75 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la (5-nitro-pirazin-2-il)-(2-trietilosilaniloxi-etilo)-amina (531 mg, 89%) como un sólido amarillo claro: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{22}N_4O_3Si$ $(M+H)^+$ 299,1534, obtenido 299,1538.

[000340] Una solución de (5-nitro-pirazin-2-il)-(2-trietilosilaniloxi-etilo)-amina (530 mg, 1,78 mmol) en acetato de etilo (25 mL) se trató con 10% paladio en carbón activado (60 mg). La mezcla de reacción se situó en un agitador Parr bajo una atmósfera de hidrógeno de 50 psi durante 4 h. El catalizador entonces se filtró a través de un filtro de celite, y el filtro de celite entonces se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado entonces se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, acetato de etilo) proporcionó la N-(2-trietilosilaniloxi-etilo)-pirazina-2,5-diamina (459 mg, 96%) como un sólido

marrón anaranjado: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{12}H_{24}N_4O_2Si$ $(M+H)^+$ 269,1792, obtenido 269,1794.

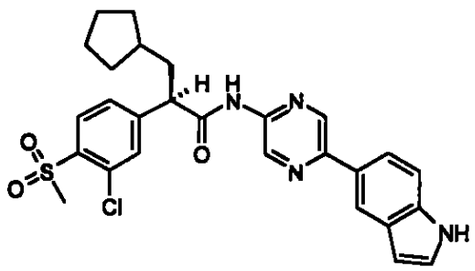
[000341] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 500 mg, 1,51 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (869 µL, 1,74 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó dos veces con cloruro de metileno (2 mL), el aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de N-(2-trietilosilaniloxi-etilo)-pirazina-2,5-diamina (446 mg, 1,66 mmol) y 2,6-lutidina (211 µL, 1,81 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) mediante un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante 16 h por la noche a 25°C. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Silice, 85/15 a 50/50 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-trietilosilaniloxi-etiloamino)-pirazin-2-il]-propionamida (606 mg, 69%) como una espuma e color amarillo claro: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{27}H_{41}ClN_4O_4SSi$ $(M+H)^+$ 581,2379, obtenido 581,2386.

[000342] Una solución de 2(R)-(3-cloro-4-metano-

sulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-trietilosilaniloxi-etiloamino)-pirazin-2-il]-propionamida (100 mg, 0,17 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL), agua (0,5 mL), y ácido acético (2 mL) se agitó a 25°C durante 6 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (10 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Silice, 40/60 hexanos/acetato de etilo a 100% acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2-hidroxi-etiloamino)-pirazin-2-il]-propionamida (69 mg, 86%) como una espuma blanca: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{21}H_{27}ClN_4O_4S$ $(M+H)^+$ 467,1515, obtenido 467,1517.

Ejemplo 74

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



[000343] Se hizo burbujear nitrógeno a través de una solución de ácido 5-indolilbórico (340 mg, 2,11 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (245 mg, 1,41 mmol), de carbonato sódico (493 mg, 4,65 mmol), dimetoxietano (12 mL), y agua (4mL) durante 15 min. Transcurrido este tiempo, la solución

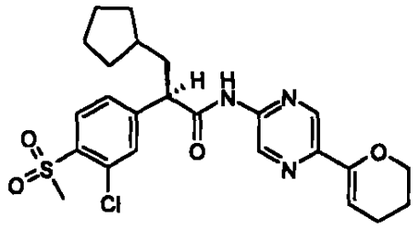
se trató con diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (98 mg, 0,14 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90°C durante 2 días. La reacción entonces se puso dentro de agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 35/65 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina (122 mg, 41%) como un sólido marrón: EI-HRMS m/e calculado para $C_2H_{10}N_4$ (M^+) 210,0905, obtenido 210,0901.

[000344] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado como en el Ejemplo 1, 180 mg, 0,54 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) se enfrió a 0°C y se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (313 µL, 0,63 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó con cloruro de metileno (2 mL) dos veces. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (4 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de 5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina (126 mg, 0,60 mmol) y 2,6-lutidina (76 µL, 0,65 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL) mediante un embudo de adición. Entonces la solución turbia resultante se agitó a 25°C durante 16 h por la noche. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El ma-

terial obtenido de la cromatografía Biotage (FLASH 40S, Silice, 50/50 hexanos/acetato de etilo) se disolvió en cloruro de metileno (30 mL). Esta fase orgánica se lavó con una solución de ácido cítrico 1N acuoso (15 mL) y una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico (15 mL), se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró para obtener la 2(R)-(3-cloro-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamida (203 mg, 71%) como una espuma blanca: (ES)$^+$-HRMS m/e calculado para $C_{27}H_{27}ClN_4O_3S$ $(M+H)^+$ 523,1565, obtenido 523,1567.

Ejemplo 75

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



[000345] Una solución de 2-amino-5-bromopirazina (100 mg, 0,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL) se trató con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (13 mg, 0,01 mmol), N,N-diisopropiletilamina (250 µL, 1,43 mmol), cloruro de litio (85 mg, 2,01 mmol), y 5,6-dihidro-2-(tributilestanil)-4H-pirano (214 mg, 0,58 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 120°C durante 4 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a 25°C, se trató con una solución de fluoruro de potasio saturada (10 mL), y se agitó a 25°C durante 16 h por la noche. La solución en-

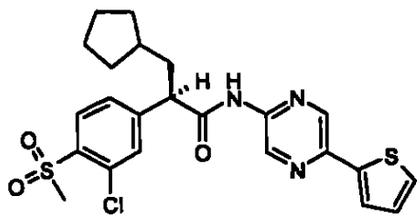
tonces se diluyó con cloruro de metileno (25 mL) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 50/50 a 25/75 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-ilamina (25 mg, 25%) como una espuma: EI-HRMS m/e calculado para $C_9H_{11}N_3O$ (M^+) 177,0902, obtenido 177,0906.

[000346] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 40 mg, 0,12 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se enfrió a 0°C se trató con una solución 2,0M de cloruro de oxalilo en cloruro de metileno (70 µL; 1,63 mmol) y N,N-dimetilformamida (1 gota). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, se concentró al vacío, y se azeotropó con cloruro de metileno (2 mL) tres veces. El aceite resultante se disolvió en tetrahidrofurano (1 mL) a 25°C y entonces se trató gota a gota con una solución de 5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-ilamina (24 mg, 0,13 mmol) y 2,6-lutidina (17 µL, 0,15 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 mL) mediante un embudo de adición. La solución turbia resultante entonces se agitó durante toda la noche a 25°C durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y entonces se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 12M, Sílice, 80/20 a 70/30 hexanos/acetato de etilo) proporcionó

la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-il]-propionamida (25 mg, 42%) como una espuma blanca: $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{24}H_{28}ClN_3O_4S$ $(M+H)^+$ 490,1562, obtenido 490,1562.

Ejemplo 76

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



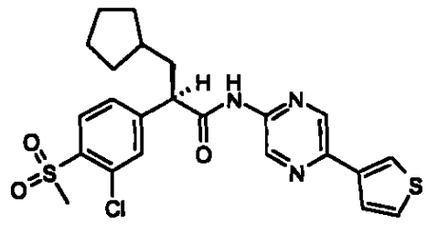
[000347] La mezcla de 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2,874 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (290 mg, 0,413 mmol), ácido 2-tiofenobórico (500 mg, 3,907 mmol), y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (4 mL) en etilenglicol dimetil éter (8 mL) y etanol (8 mL) se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, agua, y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de mezclar, las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 5-tiofen-2-il-pirazin-2-ilamina (267 mg, 52,4%) como un sólido amarillo: EI-HRMS m/e calculado para $C_8H_7N_3S$ (M^+) 177,0361, obtenido 177,0355.

[000348] Una solución de trifenilfosfina (230,0 mg,

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

Ejemplo 77

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



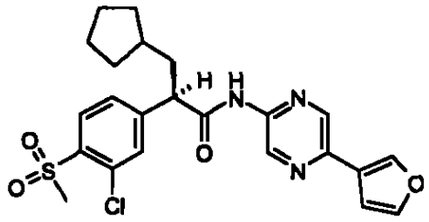
[000349] La mezcla de 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2,874 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (290 mg, 0,413 mmol), ácido 3-tiofenobórico (500 mg, 3,908 mmol), y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (4 mL) en etilenglicol dimetil éter (8 mL) y etanol (8 mL) se calentó bajo reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 5-tiofen-3-il-pirazin-2-ilamina (351,3 mg, 69%) como un sólido púrpura claro: EI-HRMS m/e calculado para $C_8H_7N_3S$ (M^+) 177,0361, obtenido 177,0358.

[000350] Una solución de trifenilfosfina (149,0 mg, 0,568 mmol) en cloruro de metileno (8 mL) enfriada a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (103,0 mg, 0,579 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y entonces se trató con el ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 150,0 mg, 0,453 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción entonces se trató con 5-tiofen-3-il-pirazin-2-ilamina (168,0 mg, 0,948 mmol) seguido por piridina (0,16 mL, 1,978

mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de ácido clorhídrico diluida. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 3/1 a 2/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-tiofen-3-il-pirazin-2-il)-propionamida (105,6 mg, 47,5%) como una espuma amarilla: pf 96-102°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S_2$ $(M+H)^+$ 490,1021, obtenido 490,1023.

Ejemplo 78

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



[000351] La mezcla de 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1,724 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (340 mg, 0,294 mmol), ácido furan-3-bórico (300 mg, 2,681 mmol), y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (2 mL) en etilenglicol dimetil éter (5 mL) y etanol (5 mL) se calentó bajo reflujo durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase

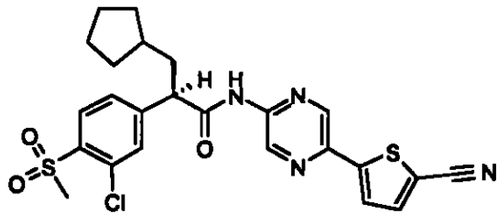
orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 2/3 hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo) proporcionó la 5-furan-3-il-pirazin-2-ilamina (256,9 mg, 92,5%) como un sólido amarillo: LRMS para $C_8H_7N_3O$ $(M+H)^+$ a m/z =162.

[000352] Una solución de trifenilfosfina (230,0 mg, 0,877 mmol) en cloruro de metileno (14 mL) enfriada a 0°C se trató con N-bromosuccinimida (160,0 mg, 0,899 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y entonces se trató con ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 232,0 mg, 0,701 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción entonces se trató con 5-furan-3-il-pirazin-2-ilamina (250,0 mg, 1,551 mmol) seguido de piridina (0,12 mL, 1,484 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 2,5 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de ácido clorhídrico diluida. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 3/2 a 45/55 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-(5-furan-3-il-pirazin-2-il)-propionamida (161,1 mg, 48,5%) como una espuma de color amarillo pálido: pf 97-101°C (espuma a gel);

$(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{23}H_{24}ClN_3O_3S_2$ $(M+H)^+$ 474,1249, obtenido 474,1252.

Ejemplo 79

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



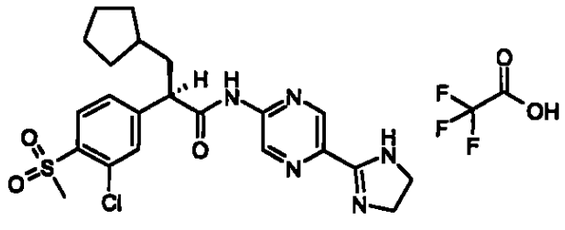
[000353] La mezcla de 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1,724 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (175 mg, 0,249 mmol), ácido 5-cianotiofen-2-bórico (540 mg, 3,53 mmol) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (2 mL) en etilenglicol dimetil éter (5 mL) y etanol (5 mL) se calentó bajo reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40S, Sílice, 2/3 a 1/9 hexanos/acetato de etilo) proporcionó el 5-(5-amino-pirazin-2-il)-tiofeno-2-carbonitrilo (49,1 mg, 14,1%) como un sólido amarillo: LRMS para $C_9H_6N_4S$ $(M+H)^+$ a m/z =203.

[000354] Una solución de trifenilfosfina (50,0 mg, 0,191 mmol) en cloruro de metileno (2 mL) se enfrió a 0°C y se trató con N-bromosuccinimida (35,0 mg, 0,197 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 5 min y entonces se trató con ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-

ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 51,0 mg, 0,154 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar a 25°C durante 15 min. La mezcla de reacción entonces se trató con 5-(5-amino-pirazin-2-il)-tiofeno-2-carbonitrilo (47,0 mg, 0,232 mmol) seguido por piridina (30,0 µL, 0,371 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 25°C durante 2 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con una solución de ácido clorhídrico diluida. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH, 40S, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(5-ciano-tiofen-2-il)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida (44,4 mg, 55,9%) como una espuma amarilla: pf 101-107°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para $C_{24}H_{23}ClN_4O_3S_2$ $(M+H)^+$515,0973, obtenido 515,0974.

Ejemplo 80

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



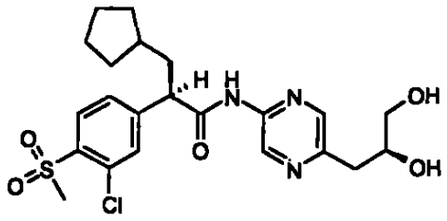
[000355] La mezcla de 2-amino-5-cianopirazina (500,0 mg, 4,163 mmol), etilendiamina (3,0 mL, 44,88 mmol), y pentasulfuro de fósforo (185,1 mg, 0,416 mmol) se situó en un tubo sellado y se calentó a 120°C durante 3 h. Entonces, la reacción se vertió sobre hielo. La mezcla de reacción resultante se diluyó con cloroformo (50 mL), agua (10 mL), y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (20 mL). Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato magnético anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para obtener la 5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-ilamina (327,0 mg, 48,1%) como un sólido blanco que se utiliza sin más purificación.

[000356] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 288,0 mg, 0,871 mmol) en cloruro de metileno (4 mL) enfriado a 0°C se trató con N,N-dimetilformamida (1 gota) seguido por cloruro de oxalilo (0,16 mL, 1,834 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 min y entonces se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un aceite. Una solución de este aceite en cloruro de metileno (4 mL) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución de 5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-ilamina (150,0 mg, 0,919 mmol) y piridina (0,08 mL, 0,989 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL), seguido de una solución de tetrahidrofurano (2ml) en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción de color naranja resultante se trató con piridina

(0,08 mL, 0,989 mmol), se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C toda la noche. La mezcla de reacción entonces se diluyó con cloruro de metileno/metanol/ solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio 90/10/1 y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol/ solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio 90/10/1. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa para proporcionar la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-{5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-il}-propionamida; compuesto con ácido trifluoroacético (1,1 mg, 0,21%) como un sólido blanco: LRMS para $C_{22}H_{26}ClN_5O_3S$ $(M+H)^+$ a m/z =476

Ejemplo 81

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



[000357] La mezcla de 2-amino-5-bromopirazina (1,00 g, 5,746 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (132 mg, 0,114 mmol), aliltri-n-butilestaño (2,2 mL, 7,096 mmol), cloruro de litio (875,0 mg, 20,64 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,6 mL, 14,93 mmol) en N,N-

dimetilformamida (29 mL) se agitó a 120°C durante 45 min. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y entonces se trató con una solución saturada acuosa de fluoruro potásico (20 mL). La mezcla se agitó durante 3 h, se trató con una solución de agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40L, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la 5-alil-pirazin-2-ilamina (378,2 mg, 48,7%) como un sólido amarillo: LRMS para $C_7H_9N_3$ $(M+H)^+$ a m/z =136.

[000358] Una solución del ácido 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propiónico (preparado tal como en el Ejemplo 1, 800,0 mg, 2,418 mmol) en cloruro de metileno (12 mL) se enfrió a 0°C bajo nitrógeno se trató con cloruro de oxalilo (0,64 mL, 7,336 mmol), seguido por N,N-dimetilformamida (2 gotas). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 20 min y entonces se agitó a 25°C durante 1,25 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (12 mL), se enfrió a 0°C bajo nitrógeno, y entonces se trató con una solución de 5-alil-pirazin-2-ilamina (0,37 g, 2,737 mmol) y piridina (0,59 mL, 7,295 mmol) en cloruro de metileno (12 mL) durante 1 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 30 min y entonces a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa 1N de ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases

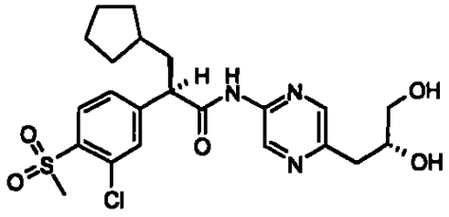
orgánicas combinadas se secaron durante sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH, 40L, Sílice, 1/1 hexanos/acetato de etilo) proporcionó la N-(5-allil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentilpropionamida (965 mg, 89,1%) como una espuma blanca: LRMS para $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$ $(M-H)^+$ a m/z = 446

[000359] Una solución de color amarillo de ferricianuro potásico (1,00 g, 3,037 mmol), carbonato potásico (430,0 mg, 3,111 mmol), y $(DHQ)_2FAL$ (19,0 mg, 0,0244 mmol) en alcohol terc-butílico/agua (16,0 mL, 1:1) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (0,048 mL, 0,0096 mmol) seguido por la N-(5-alil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentilpropionamida (446,0 mg, 0,996 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y metabisulfito sódico (0,45 g, 2,37 mmol) y se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 15 min. La mezcla entonces se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 2/3 hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo) proporcionando la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida (370,2 mg, 77,1%) como una espuma blanca: pf 61-65°C (espuma a gel); $(ES)^+$-HRMS m/e calculado para

$C_{27}H_{32}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 482,1511, obtenido 482,1516.

Ejemplo 82

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



[000360] Una solución de color amarillo de ferricianuro potásico (1,00 g, 3,037 mmol), carbonato potásico (430,0 mg, 3,111 mmol), y $(DHQD)_2FAL$ (19,0 mg, 0,0244 mmol) en alcohol terc-butílico/agua (16,0 mL, 1:1) se enfrió a 0°C y entonces se trató con una solución 0,2M de tetróxido de osmio en tolueno (0,048 mL, 0,0096 mmol) seguido de N-(5-alil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentilpropionamida (preparada tal como en el Ejemplo 81, 446,0 mg, 0,996 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 h. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y metabisulfito sódico (0,45 g, 2,37 mmol) y se dejó templar a 25°C donde se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía Biotage (FLASH 40M, Sílice, 2/3 hexanos/acetato de etilo a acetato de etilo) proporcionó la 2(R)-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2(R),3-dihidroxi-propil)-pirazin-2-il]-propionamida (469,2

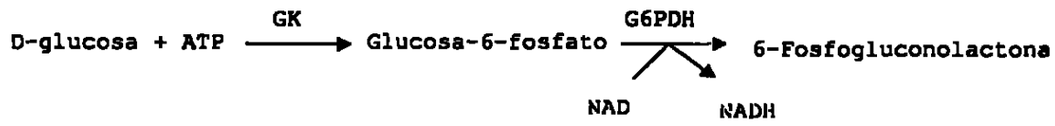
mg, 89%) como una espuma blanca: pf 64-69°C (espuma a gel); (ES)$^+$-HRMS m/e calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_5S$ $(M+H)^+$ 482,1511, obtenido 482,1511.

Actividad Biológica

Ejemplo A: Actividad de la Glucoquinasa In Vitro

[000361] *Protocolo de Ensayo de la Glucoquinasa in Vitro*: La glucoquinasa (GK) se ensayó por acoplamiento de la producción de glucosa-6-fosfato a la generación de NADH mediante la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH, 0,75-1 kunidades/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) a partir de *Leuconostoc mesenteroides* como enzima de acoplamiento (Esquema 2).

D-Glucosa



Esquema 2

[000362] La GK1 de hígado humano recombinante 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 usando el procedimiento proporcionado por el fabricante (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Estudios previos han demostrado que las propiedades enzimáticas de las GK y GST-GK nativas son esencialmente idénticas (Liang et al, 1995; Neet et al., 1990).

[000363] El ensayo se conduce a 25°C en una placa de cultivo de tejidos de 96 pocillos de fondo redondo de Costar (Cambridge, MA) con un volumen de incubación final de

120 µL. La mezcla de incubación contenía lo siguiente: tampón Hepes 25 mM (pH 7,1), 25 mM KCl, 5 mM D-glucosa, 1mM ATP, 1,8 mM NAD, 2 mM $MgCl_2$, 1 µM sorbitol-6-fosfato, 1 mM ditiotreitol, fármaco a ensayar o 10% DMSO, 1,8 unidades/ml de G6PDH, y GK (ver posteriormente). Todos los reactivos orgánicos eran >98% puros y eran de Boehringer Mannheim con excepción de la D-glucosa y Hepes que eran de Sigma Chemical Co, St Louis, MO. Los compuestos a ensayar 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 control de la temperatura de un espectrofotómetro de microplacas SPECTRAmax 250 (Molecular Devices Corporation, Sunnivale, CA) durante 10 minutos para permitir llegar a un equilibrio de la temperatura y entonces la reacción comenzó mediante la adición de 20 µL de GST-GK.

[000364] Tras la adición de la enzima, el aumento en la densidad óptica (DO) a 340 nm se monitorizó durante un periodo de incubación de 10 minutos como medida de la actividad de GK. Se añadió GST-GK suficiente para producir un aumento en la DO_{340} de 0,08 a 0,1 unidades durante el periodo de incubación de 10 minutos en pocillos que contienen 10% DMSO pero no compuesto del ensayo. Los experimentos preliminares establecieron que la reacción de GK fue lineal durante este periodo de tiempo aún en presencia de activadores que producen un aumento de 5 veces en la actividad GK. La actividad GK en los pocillos control se compara con la actividad en los pocillos que contienen activadores de

GK a ensayar, y la concentración del activador que produce un aumento del 50% en la actividad de GK, esto es, se calculó la $SC_{1,5}$. Todos los compuestos de fórmula I descritos en los Ejemplos de Síntesis tenían una $SC_{1,5}$ inferior o igual a 100 µM.

Referencias:

[000365] Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M., and Matschinsky, F. M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of- youth (MODY)-associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309: 167-173, 1995.

[000366] Neet, K., Keenan, R. P., and Tippett, P.S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29;770-777, 1990.

Actividad Biológica Ejemplo B: Actividad de la Glucoquinasa In Vivo

[000367] *Protocolo de Cribaje de Activadores de la Glucoquinasa in vivo*: A los ratones C57BL/6J se les administró oralmente por cebadura activadores de la Glucoquinasa (GK) a una dosis de 50 mg/kg de peso corporal seguido de un periodo de alimentación de dos horas. Las determinaciones de glucosa en sangre se hicieron cinco veces durante un periodo de estudio post-dosis de seis horas.

[000368] Los ratones (n=6) se pesaron y alimentaron durante un periodo de dos horas antes del tratamiento oral. Los activadores GK se formularon en un vehículo Gelucire 6,76 mg/ml (Etanol:Gelucire 44/14:PEG400 c.s. 4:66:30

v/p/v. A los ratones se les administró oralmente 7,5µL de formulación por gramo de peso corporal o es lo mismo una dosis de 50 mg/kg. Inmediatamente antes de la dosis, se hizo una lectura pre dosis (tiempo cero) de glucosa en sangre que se obtuvo cortando una pequeña porción de la cola de los animales (~1mm) y recogiendo 15µL de sangre en un tubo capilar heparinizado para el análisis. Tras la administración del activador de GK, se tomaron lecturas de glucosa en sangre adicionales a 1, 2, 4 y 6 horas post dosis de la misma herida de la cola. Los resultados se interpretan comparando los valores promedio de glucosa en sangre de seis ratones tratados con vehículo con seis ratones tratados con activador de GK durante una duración del estudio de seis horas. Los compuestos preferidos son considerados aquellos que exhiben un descenso estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) de la glucosa en sangre en comparación con un vehículo durante dos puntos de tiempo del ensayo consecutivos.

Ejemplo Galénico A

[000369] Los comprimidos que contienen los siguientes ingredientes se pueden elaborar mediante un método convencional:

Ingredientes	mg por comprimido
Compuesto de fórmula I	10,0 - 100,0
Lactosa	125,0
Almidón de maíz	75,0
Talco	4,0
Estearato Magnésico	1,0

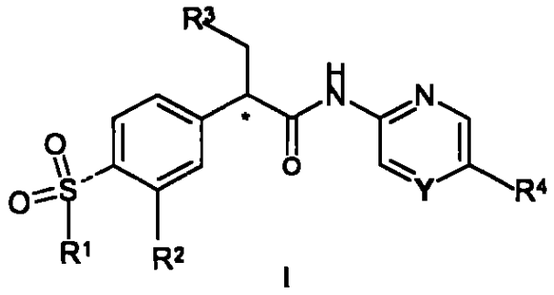
Ejemplo Galénico B

[000370] Las cápsulas que contienen los siguientes ingredientes se pueden elaborar mediante un método convencional:

Ingredientes	mg por cápsula
Compuesto de fórmula I	25,0
Lactosa	150,0
Almidón de maíz	20,0
Talco	5,0

Lo que se reivindica es:

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula I



I

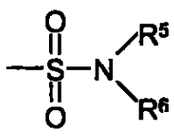
en donde R^1 es un alquilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono;

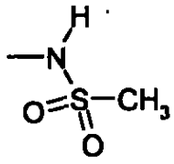
R^2 es hidrógeno, halo, nitro, ciano, metilo, trifluorometilo, hidroxilo, o metoxilo;

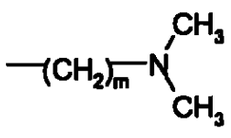
R^3 es cicloalquilo con de 4 a 6 carbonos;

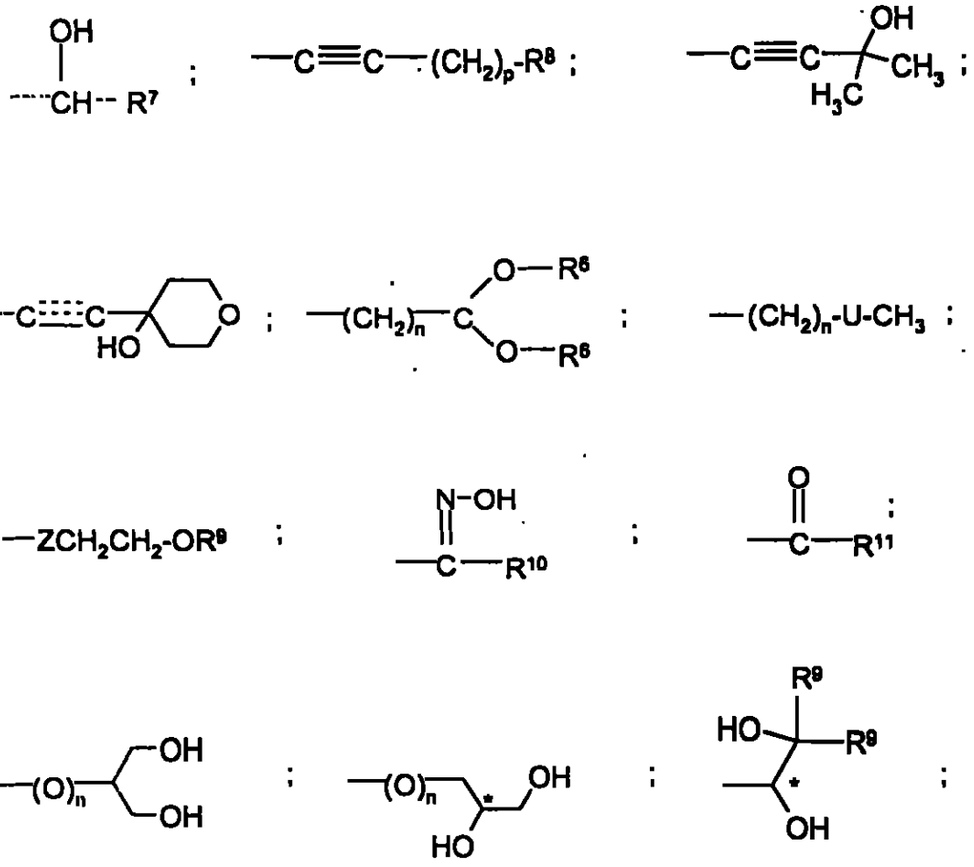
Y se selecciona independientemente del grupo de CH y N para formar un anillo de piridina o pirazina, respectivamente;

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

 ;

 ;

 ;



$-(CH_2)_n$-Q, en donde Q es un anillo heterocíclico sustituido, saturado de 5 miembros unido por un átomo de carbono del anillo, dicho anillo heterocíclico conteniendo dos heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno, y sustituido en cada uno de los dos carbonos del anillo con un grupo oxo, y opcionalmente sustituido en el carbono del anillo enlazante con un sustituyente que es metilo o amino;

$-(CH_2)_n$-V, en donde V es un anillo heterocíclico saturado o insaturado de cinco o seis miembros sin sustituir o monosustituido unido por un carbono del anillo, cuyo dicho anillo heterocíclico contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de azufre, oxígeno o nitrógeno; dicho anillo heterocíclico mono-sustituido siendo un anillo heterocícli-

co que está mono-sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo consistente de ciano, halo, nitro, amino, metilo, metoxilo e hidroxilo;

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

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

R^5 es hidrógeno o alquilo inferior;

R^6 es alquilo inferior;

R^7 es alquilo inferior, ciano, o $-C(=O)NH_2$;

R^8 es hidroxilo, metoxilo, o dimetilamina;

R^9 es hidrógeno o metilo;

R^{10} es alquilo inferior, ciano, o $-NH_2$;

R^{11} es hidrógeno, alquilo inferior, o NHOH;

m es 0, 1, 2, ó 3;

n es 0 ó 1;

p es 1 ó 2;

U es S, SO, ó SO_2;

Z es O, S, ó NH;

---- denota un enlace opcional;

* denota un átomo de carbono asimétrico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es hidrógeno o halo.

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

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es ciclopentilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-(CH_2)_n-U-CH_3$.

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

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

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

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

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

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

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

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde U es SO_2.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde R^4 es $-ZCH_2CH_2-OR^9$.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R^4 es $-SCH_2CH_2OH$.

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

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

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-NHSO_2CH_3$.

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

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

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

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-(CH_2)_m-N(CH_3)CH_3$.

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-

N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamida.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 es $-C(=O)R^{11}$.

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

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

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

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

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

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

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

$-(CH_2)_n-C(OCH_3)OCH_3$.

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

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

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

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

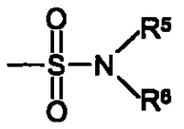
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1-hidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

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

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

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

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

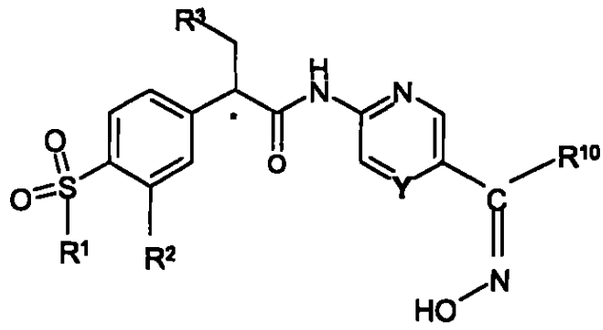


30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 29, que se selecciona de

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

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

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



II

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 31, en donde R^{10} es metilo o $-NH_2$.

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

es

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

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

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

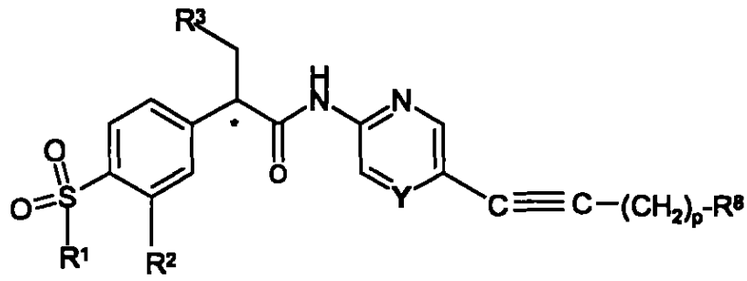
35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 32, que es

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

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

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

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



III

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

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37, en donde R^8 es hidroxilo o dimetilamina.

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

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

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

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

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^4 se selecciona de

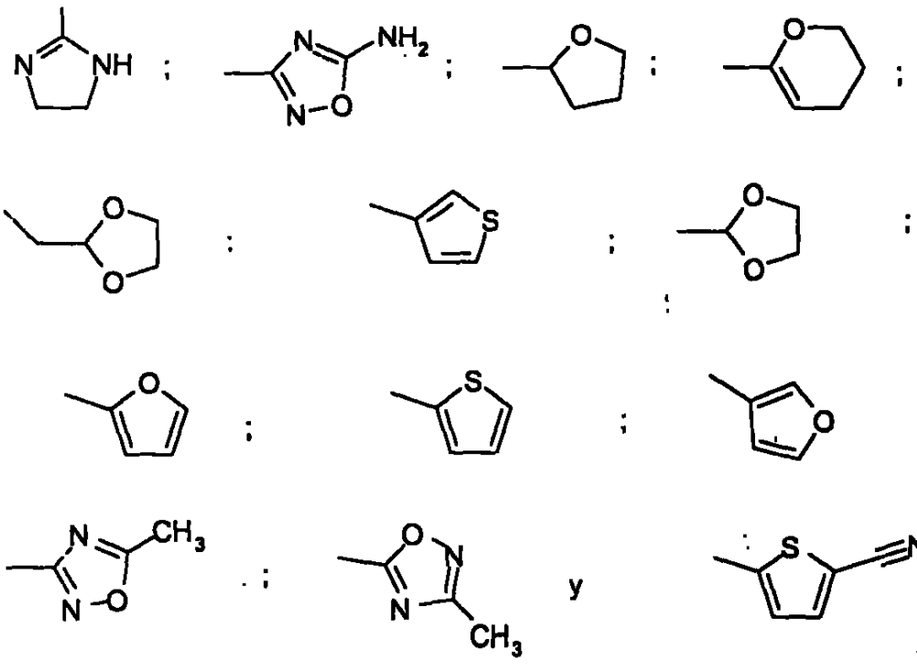
un heterociclo aromático sin sustituir de cinco o seis miembros unido por un átomo de carbono del anillo, con dicho heterociclo aromático de cinco o seis miembros conteniendo un heteroátomo seleccionado de azufre, oxígeno o nitrógeno;

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

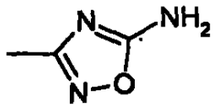
43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en donde R^4 es un anillo arilo de seis miembros sin sustituir o mono-sustituido seleccionado del grupo que consiste de arilo sin sustituir, arilo sustituido con metoxilo y arilo sustituido con hidroxilo.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en

donde R^4 es un heterociclo aromátic sin sustituir o sustituido, seleccionado del grupo que consiste en:



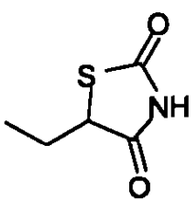
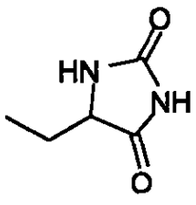
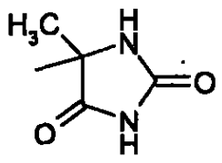
45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en donde R^4 es



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

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

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

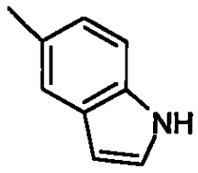
48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 47, que es

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

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

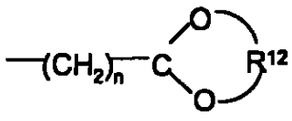
2-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamida.

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



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

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



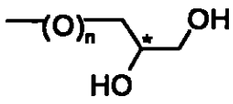
en donde R^{12} es una cadena alquilo no ramificada de 2 ó 3 átomos de carbono en donde la cadena, en combinación con

los átomos de oxigeno a los que está unida, forman un anillo de cinco o seis miembros.

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

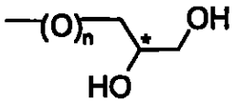
54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que está en la configuración R en el carbono quiral en el que -CH_2R^3 es un sustituyente.

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

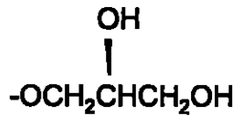


.

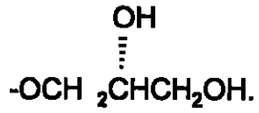
56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R^4 es



y n es 1, la configuración es



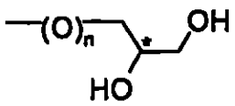
o



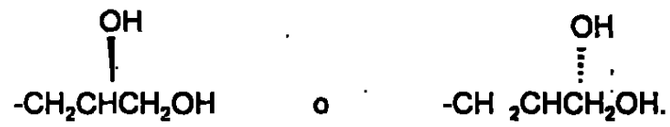
.

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

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

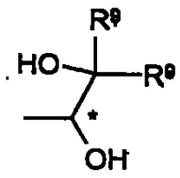


y n es cero, la configuración es

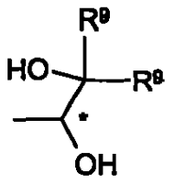


59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 58, en donde R^4 está en la configuración R.

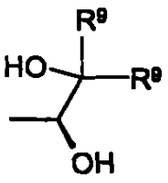
60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una mezcla racémica en el carbono quiral de R^4 donde R^4 es



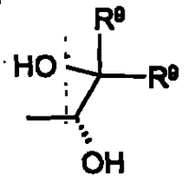
61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde cuando R^4 es



la configuración es

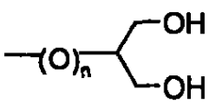


o



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hidroxiamida del ácido 5-[2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-propionilàmino]-pirazina-2-carboxílico,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

(5-tiofen-2-il-pirazin-2-il)-propionamida,

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

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

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

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

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

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

y sales farmaceuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(3-hidroxi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida;

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

y sales farmaceuticamente aceptables de los mismos.

66. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

67. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo el compuesto 2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroxi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

68. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

69. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 68 donde el compuesto se selecciona de:

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-3-ciclopentil-N-

[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamida;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2(R)-(3-Cloro-4-metanosulfonil-fenil)-N-[5-(ciano-

hidroxi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciclopentil-propionamida;

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

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

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

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

70. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:

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

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

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

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

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

71. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 69, en donde el compuesto se selecciona de un grupo que consiste en:

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

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

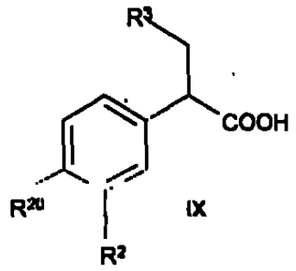
sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

y un vehiculo farmacéuticamente aceptable.

72. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 para su uso como una sustancia terapéutica activa.

73. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67, cuyo procedimiento comprende:

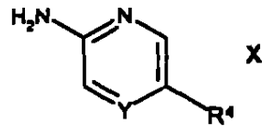
(a) La reacción de un compuesto de fórmula IX



IX

en donde R^{20} es sulfonil alquilo inferior o un grupo funcional que será convertido en una alquil inferior sulfona, R^2 y R^3 son tal como se definen en la reivindicación 1;

con un compuesto de fórmula X



X

en donde Y y R^4 son tal como se definen en la reivindicación 1,

para producir un compuesto de fórmula I de la reivindicación 1.

74. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 67 cuando es preparado mediante el procedimiento de la reivindicación 73.

J. Hoffman
21101 CD
401

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-05-18-242 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. País: Estados Unidos de América

   Este documento público

2. ha sido firmado por E. Bornett

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 8 de marzo del 2004

7. por el *Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado*

8. Bajo el No. **04012016-3**

9. Sello/timbre

   Sello del Departamento de Estado

10. Firma: ilegible

    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 futura referencia.

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

368912
Martha Arciniegas
LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY 24 A 10:58
MOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Autenticación Notarial

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

3 de Marzo 2004

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA COPIA AUTENTICA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO
17 febrero del 2004.

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma ilegible)

E. BORNETT

Funcionario que Certifica

Formato PTO-1595

02-17-2004
700066497

Departamento de Comercio de los Estados Unidos
Oficina de Marcas y Patentes

Hoja de Cubierta de Registro
PATENTES UNICAMENTE

Expediente Caso No. 21101 US1

Al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o la copia de los mismos

1. Nombre de la partes que transfieren:

1) Shaoqing Chen
2) Wendy Lee Corbett
3) Kevin Richard Guertin
4) Nancy-Ellen Haynes
5) Robert Francis Kester
6) Francis A. Mennona
7) Steven Gregory Mischke
8) Yimin Qian
9) Ramakanth Sarabu
10) Nathan Robert Scott
11) Kahitij Chhabilbhai Takkar

Nombre de adicional de la parte que ceden ____ Si ☒ No

2. Nombre y dirección del receptor:

HOFFMANN-LA ROCHE AG
Dirección Interna: _____

_____

3. Naturaleza del traspaso:

☒ Cesión ☐ Fusión
☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre
☐ Otro

Dirección Calle; 340 KINGSLAND STREET
Ciudad: NUTLEY Estado NJ Zip: 07110

Fecha de Ejecución: Enero 8, 2004

Nombre (s) adicionales adjuntos Si ☐ No ☒

4. Número(s) de la solicitud o número(s) de la patente.

Si este documento ha sido firmado junto con un nuevo número de solicitud, la fecha de ejecución es

A. Solicitud Patente No. B. No. Patente

SOLICITUD PROVISIONAL US. No. SERIAL 60/524,531 PRESENTADO: Nov. 24, 2003

Números adicionales adjuntos Si ☐ No ☒

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.
Departamento Legal Patentes
Dirección Postal
340 KINGSLAND STREET

Ciudad: NUTLEY Estado NJ Zip 07110

6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: UNA

7. Total derechos (37 CFR 3.41) $40.00

☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito

☒ Se autorizada cualquier diferencia a ser cargados a 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.

EILEEN M. EBEL	(firma ilegible)	Febrero 17, 2004
Nombre del Signatario	Firma	Fecha

CONTACTO: Bettyann Hedemus
TELEFONO (973) 235-4383
FAX (973) 235-2364

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documentos: (4)

Expediente Caso No. 21101 US1

INVENCION CONJUNTA

TRASPASO

POR CUANTO NOSOTROS, Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Francis, A. Mennona, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, Nathan Robert Scott, y Kshitij Chhabilbhai Takkar (Cedentes) han inventado ciertas mejoras nuevas y útiles, las cuales se describen y reivindican en la solicitud de Patente de los Estados Unidos e identificada como Expediente Caso No. **21101 US1** , intitulada:

"ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA HETEROAROMATICOS 5- SUSTITUIDOS DE SEIS MIEMBROS"

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, teniendo en cuanta la fecha de registro de dicha solicitud identificada como

Expediente del Caso No.21101 US1 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 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.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos firmado y colocado nuestro sello el 3 de mayo del 2.001

Nutley, New Jersey, EE.UU.

Shaoqing Chen

Wendy Lea Corbett

Kevin Richard Guertin

Nancy-Ellen Haynes

Robert Francis Kester

Francis, A. Mennona

Steven Gregory Mischke

Yimin Qian

Ramakanth Sarabu

Nathan Robert Scott

Kshitij Chhabilbhai Takkar

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 8 de enero del 2004, comparecieron personalmente ante mí Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Francis, A. Mennona, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, Nathan Robert Scott, y Kshitij Chhabilbhai Takkar 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.

136427

(firma: ilegible)
BETTYANN HEDEMUS
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9/25/2007

REGISTRADO EL 02/17/2004

JOSE LLORETA CAM
COLOMBIA
409

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by E. Bornett

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the eighth of March, 2004

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 04012016-3

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Patrick O.Hatchett

410

A 1136715

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

March 03, 2004

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON February 17, 2004.

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

E. Bornett

E. BORNETT
Certifying Officer

02/17/2004
700066497

Form PTO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 21101 US1

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

1) Shaoqing Chen
2) Wendy Lea Corbett
3) Kevin Richard Guertin
4) Nancy-Ellen Haynes
5) Robert Francis Kester
6) Francis A. Mennona
7) Steven Gregory Mischke
8) Yimin Qian
9) Ramakanth Sarabu
10) Nathan Robert Scott
11) Kshitij Chhabilbhai Thakkar

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ___ Yes _X_ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address:

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

Additional name(s) & address(es) attached: Yes ____ No _X_

3. Nature of conveyance:

_X_ Assignment __ Merger

__ Security Agreement __ Change of Name

___ Other

Execution Date: January 8, 2004

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 APPLN. SERIAL NO. 60/524,531 FILED: November 24, 2003

Additional numbers attached? __ Yes _X_ No

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....$ 40.00

X Authorized to be charged to deposit account

X 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.

EILEEN M. HEEL
Name of Person Signing

Signature

FEBRUARY 17, 2004
Date

CONTACT: Bettyann Badamus
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

139141

REEL 014343 FRAME 0840

JOINT INVENTION Case Docket No. 21101 US1

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Francis A. Mennona, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, Nathan Robert Scott, and Kshitij Chhabildhai Thakker (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. 21101 US1, entitled

5-SUBSTITUTED-SIX-MEMBERED HETEROAROMATIC 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. 21101 US1 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.

REEL 014343 FRAME 0841

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 8th day of January, 2004.
Nutley, New Jersey, U.S.A.

Shaoqing Chen

Wendy Lea Corbett

Kevin Richard Guertin

Nancy-Ellen Haynes

Robert Francis Kester

Francis A. Mennona

Steven Gregory Mischke

Yimin Qian

Ramakanth Sarabu

Nathan Robert Scott

Kahitij Chhabilbhai Thakkar

REEL 014343 FRAME 0842

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On January 8, 2004, before me personally appeared Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Francis A. Mennona, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, Nathan Robert Scott, and Kahitij Chhabilbhai Thakkar 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.

136427

BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/22/2007

RECORDED AS OF 02/17/2004

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-05-18-**242A** 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. País: Estados Unidos de América

   Este documento público

2. ha sido firmado por E. Bornett

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 22 de octubre del 2003

7. por el *Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado*

8. Bajo el No. **04001709-13**

9. Sello/timbre

   Sello del Departamento de Estado

10. Firma: ilegible

    Sonya N. Johnson

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 futura referencia.

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

116739

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN -7 A 11: 01

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

Autenticación Notarial

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

17 de Octubre 2003

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXO SE ENCUENTRA UNA COPIA AUTENTICA DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO
16 de Abril del 2003.

Hay un sello dorado.

Por Autoridad del

COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

(firma ilegible)

P.Swain

Funcionario que Certifica

Formato PTO-1595
2

04-21-2003
102415229

Departamento de Comercio de los Estados Unidos
Oficina de Marcas y Patentes

Hoja de Cubierta de Registro
PATENTES UNICAMENTE

Expediente Caso No. 21101 US1

Al Honorable Comisionado de Patentes y Marcas: Por favor registre los documentos originales adjuntos o la copia de los mismos

1. Nombre de la partes que transfieren:

1) Shaoqing Chen
2) Wendy Lee Corbett
3) Kevin Richard Guertin
4) Nancy-Ellen Haynes
5) Robert Francis Kester
6) Steven Gregory Mischke
7) Yimin Qian
8) Ramakanth Sarabu
9) Nathan Robert Scott

2. Nombre y dirección del receptor:

HOFFMANN-LA ROCHE AG
Dirección Interna: _____

Nombre de adicional de la parte que ceden ____ Si ☒ No

_____

3. Naturaleza del traspaso:

☒ Cesión ☐ Fusión
☐ Acuerdo de Seguridad ☐ Cambio de Nombre
☐ Otro

Dirección Calle; 340 KINGSLAND STREET
Ciudad: NUTLEY Estado NJ Zip: 07110

Fecha de Ejecución: Diciembre11,2002 Nombre (s) adicionales adjuntos Si ☐ No ☒

4. Número(s) de la solicitud o número(s) de la patente.

Si este documento ha sido firmado junto con un nuevo número de solicitud, la fecha de ejecución es

A. Solicitud Patente No. B. No. Patente

SOLICITUD PROVISIONAL US. No. SERIAL 60/432,806 PRESENTADO: Dic. 12, 2002

Números adicionales adjuntos Si ☐ No ☒

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.
Departamento Legal Patentes
Dirección Postal
340 KINGSLAND STREET

Ciudad: NUTLEY Estado NJ Zip 07110

6. Número total de solicitudes y patentes comprendidas: UNA

7. Total derechos (37 CFR 3.41) $40.00

☒ Autorizado para ser cargado a la cuenta de depósito

☒ Se autorizada cualquier diferencia a ser cargados a 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.

EILEEN M. EBEL	(firma ilegible)	Abril 10, 2003
Nombre del Signatario	Firma	Fecha

CONTACTO: Bettyann Hedemus
TELEFONO (973) 235-4383
FAX (973) 235-2364

Número total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documentos: (4)

Expediente Caso No. 21101 US1

INVENCION CONJUNTA

TRASPASO

POR CUANTO NOSOTROS, Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, y Nathan Robert Scott, (Cedentes) han inventado ciertas mejoras nuevas y útiles, las cuales se describen y reivindican en la solicitud de Patente de los Estados Unidos e identificada como Expediente Caso No. **21101 US1** , intitulada:

"ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA HETEROAROMATICOS 5- SUSTITUIDOS DE SEIS MIEMBROS"

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, teniendo en cuanta la fecha de registro de dicha solicitud identificada como

Expediente del Caso No.21101 US1 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 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 què 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.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos firmado y colocado nuestro sello el 1 de Diciembre del 2.002

Nutley, New Jersey, EE.UU.

Shaoqing Chen

Wendy Lea Corbett

Kevin Richard Guertin

Nancy-Ellen Haynes

Robert Francis Kester

Steven Gregory Mischke

Yimin Qian

Ramakanth Sarabu

Nathan Robert Scott

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 11 de Diciembre del 2002, comparecieron personalmente ante mí Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, y Nathan Robert Scott, 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.

125626

(firma: ilegible)
BETTYANN HEDEMUS
Notario Público de New Jersey
Mi Comisión Expira el 9/25/2007

REGISTRADO EL 04/16/2003

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by P. Swain

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 twenty-second of October, 2003

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 04001709-13

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Sonya N. Johnson

A 1080492

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

October 17, 2003

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON April 16, 2003.

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

P. SWAIN
Certifying Officer

Certified

Form PTO-1595
Page 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

04-21-2003
102425229

Use Docket No. 21101 US

To the Honorable Commissioner of Patents and Trademarks: Please record the attached original documents or copy thereof.

4.16.03

1. Name of conveying party(ies):

1) Shaoqing Chen
2) Wendy Lea Corbett
3) Kevin Richard Guertin
4) Nancy-Ellen Haynes
5) Robert Francis Kester
6) Steven Gregory Mischke
7) Yimin Qian
8) Ramakanth Sarabu
9) Nathan Robert Scott

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ___ Yes _X_ No

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

Additional name(s) & address(es) attached: Yes _____ No _X_

3. Nature of conveyance:

_X_ Assignment _ Merger

_ Security Agreement _ Change of Name

_ Other _____

Execution Date: December 11, 2002

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 APPLN. SERIAL NO. 60/432,806 FILED: December 12, 2002

Additional numbers attached? __ Yes _X_ No

04/18/2003 GIDNI1 00000106 082525 60432806
01 FC:1021 40.00 CH

PATENT
REEL: 013965 FRAME: 0366

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: NUTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....$ 40.00

X Authorized to be charged to deposit account

X 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.

EILEEN M. KEEL		APRIL 10, 2003
Name of Person Signing	Signature	Date

CONTACT: Bettyann Kedesdie
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2363

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

12-19

JOINT INVENTION

Case Docket No. 21101 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, Nathan Robert Scott (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. 21101 US, entitled

5-SUBSTITUTED-SIX-MEMBERED HETEROAROMATIC 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. 21101 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.

IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 11th day of December, 2002.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

Shaoqing Chen

Wendy Lea Corbett

Kevin Richard Guertin

Nancy-Ellen Haynes

Robert Francis Kester

Steven Gregory Mischke

Yimin Qian

Ramakanth Sarabu

Nathan Robert Scott

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On December 11, 2002 before me personally appeared Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, Nathan Robert Scott 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.

125626

BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

J. Hoffman
0830 - 21nc 1CE
429.

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-05-23-305
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 Bettyann Hedemus
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Bettyann Hedemus, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 24 de febrero de 2004
7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A190851
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
REG. 2177 / DE MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE
TACIONES EXTERIORES

3 6 8 9 1 6

Anita Escobar

YA FIRMA APARECE EN EL
OCUMENTO DESEMPEÑA
S FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAY 24 A 10:58

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COLOMBIA

Agenda Caso No. **21101 US1**

TRASPASO

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cedente), una corporación del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, mediante el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

todo su derecho, título e interés para todos los países excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para los Estados Unidos, No. Serial 60/524.531, presentada el 24 de noviembre de 2003, llamada

ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA HETEROAROMATICOS 5-SUSTITUIDOS DE SEIS MIEMBROS

por Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Francis A. Mennona, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, Nathan Robert Scott y Kshitij Chhabilbhai Thakkar

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud

subsiguiente que reivindica esta solicitud, No. Serial 60/524.531, como prioridad; y respecto de cuya invención y todas dichas solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, una cesión de todo derecho, título e interés en ella, para todo el mundo, a favor del Cedente fue firmada el 8 de enero de 2004 por Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Francis A. Mennona, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, Nathan Robert Scott y Kshitij Chhabilbhai Thakkar.

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente.

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho de presentar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y de reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los EE.UU. anteriores cedidas por el Cedente en esta presente Cesión. El Cedente acuerda ejecutar cualquier cesión y escrito adicional así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar de todos los derechos de la presente Cesión.

Nutley, New Jersey, EE.UU.
Fecha: 15 de enero de 2004

HOFFMANN-LA ROCHE INC.
Por: (firma: ilegible)
George W. Johnston
Vicepresidente

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 15 de enero de 2004, compareció personalmente ante mí George W. Johnston, quien sé que es la persona descrita en la Cesión anterior, quien reconoció que él ejecutó la Cesión anterior en nombre de **Hoffmann-La Roche Inc.**, y que él está facultado para ejecutar la Cesión anterior y para traspasar los derechos otorgados bajo ello

Bettyann Hedemus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

(firma: ilegible)
Sello Notarial.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de mayo de 2005, 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
RES. 2177 DE 1989 MINISTERIO DE JUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BETTYANN HEDEMUS

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BETTYANN HEDEMUS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

6. THE 24TH DAY OF FEBRUARY 2004

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A190851

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE

COLOMBIA
Case Docket No. 21101 US1

ASSIGNMENT

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. 60/524,531, filed on November 24, 2003, entitled

5-SUBSTITUTED-SIX-MEMBERED HETEROAROMATIC GLUCOKINASE ACTIVATORS

by Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Francis A. Mennona, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, Nathan Robert Scott and Kshitij Chhabilbhai Thakkar

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. 60/524,531, 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 January 8, 2004 by Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Francis A. Mennona, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, Nathan Robert Scott and Kshitij Chhabilbhai Thakkar.

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: January 15, 2004

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: George W. Johnston
George W. Johnston
Vice President

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On January 15, 2004, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of **Hoffmann-La Roche Inc.**, and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.

Bettyann Hedemus

BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

55386

TRADUCCION OFICIAL No. 2005-05-23-305A
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 Bettyann Hedemus
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Bettyann Hedemus, Notario

Certificado

5. en Trenton, New Jersey
6. el día 24 de febrero de 2004
7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
8. No. A186039
9. Sello/Estampilla:
10. Firma: (ilegible)

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN -7 A 11: 06

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOL. 8177 DE MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

11643

COPIA FIEL A LA QUE APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

COLOMBIA

Agenda Caso No. 21101 US1

TRASPASO

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cedente), una corporación del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, mediante el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

todo su derecho, título e interés para todos los países excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para los Estados Unidos, No. Serial 60/432,806, presentada el 12 de Diciembre de 2002, llamada

ACTIVADORES DE GLUCOQUINASA HETEROAROMATICOS 5-SUSTITUIDOS DE SEIS MIEMBROS

por Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, y Nathan Robert Scott.

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud subsiguiente que reivindica esta solicitud, No. Serial 60/432,806, como prioridad; y

respecto de cuya invención y todas dichas solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, una cesión de todo derecho, título e interés en ella, para todo el mundo, a favor del Cedente fue firmada el 11 DE Diciembre de 2002, por Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu, y Nathan Robert Scott.

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente.

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente expresamente cede al Cesionario el derecho de presentar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y de reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de las solicitudes de patente de los EE.UU. anteriores cedidas por el Cedente en esta presente Cesión. El Cedente acuerda ejecutar cualquier cesión y escrito adicional así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar de todos los derechos de la presente Cesión.

Nutley, New Jersey, EE.UU. HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Fecha: 8 de Abril de 2004 Por: (firma: ilegible)
George W. Johnston
Vicepresidente

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 8 de Abril de 2003, compareció personalmente ante mí George W. Johnston, quien sé que es la persona descrita en la Cesión anterior, quien reconoció que él ejecutó la Cesión anterior en nombre de **Hoffmann-La Roche Inc.**, y que él está facultado para ejecutar la Cesión anterior y para traspasar los derechos otorgados bajo ello

Bettyann Hedemus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

(firma: ilegible)
Sello Notarial.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 23 de mayo de 2005, 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
RES. 2177 / 89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

128420

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BETTYANN HEDEMUS

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
BETTYANN HEDEMUS, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

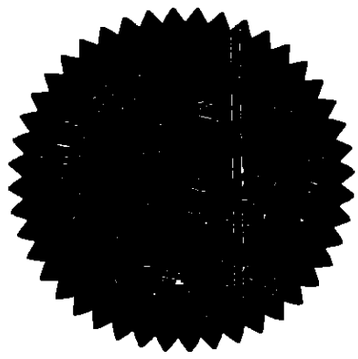
6. THE 12TH DAY OF NOVEMBER 2003

7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A186039

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE



COLOMBIA
Case Docket No. 21101 US

ASSIGNMENT

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. 60/432,806, filed on December 12, 2002, entitled

5-SUBSTITUTED-SIX-MEMBERED HETEROAROMATIC GLUCOKINASE ACTIVATORS

by Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu and Nathan Robert Scott,

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. 60/432,806, 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 December 11, 2002 by Shaoqing Chen, Wendy Lea Corbett, Kevin Richard Guertin, Nancy-Ellen Haynes, Robert Francis Kester, Steven Gregory Mischke, Yimin Qian, Ramakanth Sarabu and Nathan Robert Scott.

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: April 8, 2003

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: George W. Johnston
George W. Johnston
Vice President

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On April 8, 2003, before me personally appeared George W. Johnston to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of **Hoffmann-La Roche Inc.**, and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.

Bettyann Hedemus

BETTYANN HEDEMUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/25/2007

128420

447
443

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05854677 00000000 Folios: 446
Fecha (AMC): 2005-06-07 16:34:48
Tramite : 611 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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 [x] 83
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] 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 Junio 07 de 2005

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

4411

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 448

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Representante y/o Apoderado
F. HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	05 54873
	Solicitud Internacional	PCT/EP2003/014055
	Fecha límite inicio fase Nacional	12 – 07 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	525
	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 la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC 28 JUL. 2005

ALIX CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Conmutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia