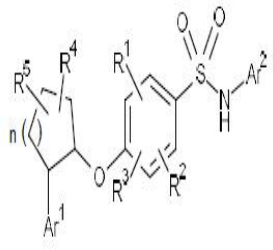
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación	14 195847 0000 0000	2014-09-05 09:01:07	
Trámite	11	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II	
Evento	378	FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO I	
Actuación	411	PRESENTACION	Folios: 537
Dependencia	2020	DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES	
Pago #1	94817	$ 1107700	

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



(I)

1	**Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos)		
DERIVADO DE CICLOALCANO			
2	**Datos del Solicitante / Titular**		
Nombre:	DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.	**Dirección Electrónica:**	clientes@cavelier.com
Dirección:	3-5-1 NIHONBASHI HONCHO CHUO-KU TOKYO 103-8426, JAPON	**Domicilio/País de constitución:**	JAPON - TOKYO - CHUO-KU
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE **Número:** 1965251926-			
3	**Solicitantes**		

	Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1.	DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.	EE	1965251926

4	Datos del Inventor			
	Nombre:	Tsuyoshi SHINOZUKA	**Dirección Electrónica:**	clientes@cavelier.com
	Dirección:	c/o Daiichi Sankyo Company, Limited,1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón	**Domicilio/País de constitución:**	JAPON - TOKYO - SHINAGAWA-KU

Identificación:

- ☐ CEDULA DE CIUDADANIA
- ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
- ☐ EMPRESA EXTRANJERA
- ☐ NIT
- ☐ PASAPORTE
- ☒ No Aplica

Número: -

5	Inventor(es)	
	Apellidos - Nombres	**Domicilio**
1.	SHINOZUKA Tsuyoshi	JAPON
2.	KOBAYASHI Hiroyuki	JAPON
3.	SUZUKI Sayaka	JAPON
4.	TANAKA Kyosuke	JAPON
5.	KIMOTO Hiroko	JAPON
6.	DOMON Yuki	JAPON

6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	**Departamento/Estado**	**Ciudad**	**Dirección**

1.	JAPON	TOKYO	SHINAGAWA-KU	c/o Daiichi Sankyo Company, Limited,1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón
2.	JAPON	TOKYO	SHINAGAWA-KU	c/o Daiichi Sankyo Company, Limited,1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón
3.	JAPON	TOKYO	SHINAGAWA-KU	c/o Daiichi Sankyo Company, Limited,1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón
4.	JAPON	TOKYO	SHINAGAWA-KU	c/o Daiichi Sankyo Company, Limited,1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón
5.	JAPON	TOKYO	SHINAGAWA-KU	c/o Daiichi Sankyo Company, Limited,1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón
6.	JAPON	TOKYO	SHINAGAWA-KU	c/o Daiichi Sankyo Company, Limited,1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japón

7	**Datos del Representante Legal / Apoderado**			
	Nombre:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	**Dirección Electrónica:**	cavelier@cavelier.com
	Dirección:	cavelier@cavelier.com	**Domicilio/País de constitución:**	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.

Identificación:

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA

☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número: 35456344-

Presentación de Poder

Año de Radicación	

Número de Radicación	

8	Datos Solicitud: PCT / WO		
Número Solicitud:	pct/JP2013/052985	**Fecha Solicitud:**	08/02/2013
Número Publicacion:	wo 2013/118854 a1	**Fecha Publicacion:**	15/08/2013

9	Declaraciones de prioridad	☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	JAPON	JP	2012-025754	09/02/2012
2.	JAPON	JP	2012-259122	27/11/2014

10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:	31	**Pago Reivindicaciones:**	Si	

11 Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

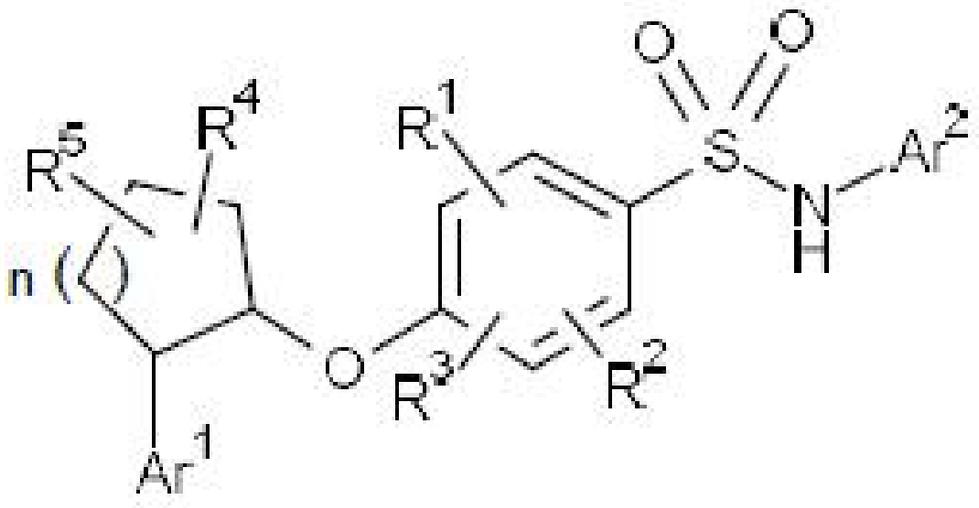
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☒ Artes finales 12 x 12 cm
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos



(I)

DERIVADO DE CICLOALCANO

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un derivado novedoso de cicloalcano, una sal farmacológicamente aceptable, o un hidrato del mismo, útil como un farmacéutico, en particular, con una acción analgésica. La presente invención además se refiere a un método para tratar y/o prevenir el dolor administrando el derivado novedoso de cicloalcano de la presente invención. La presente invención también se refiere al compuesto, una sal farmacológicamente aceptable o un hidrato del mismo, para tratar y/o prevenir la crisis de una enfermedad asociada con el canal de sodio. Además, la presente invención se refiere a un método para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada con el canal de sodio al administrar el derivado novedoso de cicloalcano de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

Una variedad de dolores incluyendo dolor agudo como el dolor inflamatorio y dolor nociceptivo; dolor crónico intratable tal como el dolor neurogénico, dolor miogénico y fibromialgia; y dolor fantasma de la extremidad

derivado probablemente de un factor psicogénico son conocidos como dolores patológicos. Ya que el dolor degrada en gran medida la calidad de vida de un paciente en muchos casos, es incalculable la pérdida social causada por el dolor.

En la actualidad, analgésicos no esteroideos, analgésicos no narcóticos, analgésicos narcóticos, fármacos antiepilépticos y antidepresivos se utilizan como agentes terapéuticos para el dolor. Aunque se han establecido métodos para tratar la mayoría de los casos de dolor inflamatorio y dolor nociceptivo, hay agentes terapéuticos eficaces solamente limitados para dolores crónicos como el dolor neurogénico para el cual un fármaco antiinflamatorio no esteroideo es ineficaz y que es resistente a los analgésicos narcóticos.

Pregabalina y lo similar son actualmente utilizados como agentes terapéuticos para el dolor neurogénico, pero se ha informado que la pregabalina muestra una relación terapéutica efectiva de aproximadamente 50% basado en la autoevaluación de los pacientes con neuropatía diabética dolorosa (Literatura no de patente 1), y por lo tanto, no puede decirse que la satisfacción del paciente con el tratamiento siempre se logra.

Los canales de sodio dependientes de voltaje (Navs) son canales de ion cada uno incluyendo una α subunidad con cuatro dominios y subunidades β auxiliares, por lo menos nueve subtipos de los mismos se han reportado hasta ahora, y estos subtipos respectivamente tienen diferentes distribuciones de expresión y acciones fisiológicas para regular las funciones

biológicas.

Los canales de sodio son la esencia de las actividades neuronales, y fármacos como el anestésico local lidocaína, la mexiletina antiarrítmica y el antiepiléptico carmazepina son conocidos como inhibidores de los canales de sodio. Sin embargo, esos fármacos tienen baja selectividad para los subtipos de Nav. Puesto que los canales de sodio de los subtipos diferentes se expresan en los músculos, las células del músculo cardíaco y el sistema nervioso central como se muestra en el cuadro 1, surge un problema de acción adversa de los fármacos causada cuando estos fármacos son administrados sistémicamente.

CUADRO 1

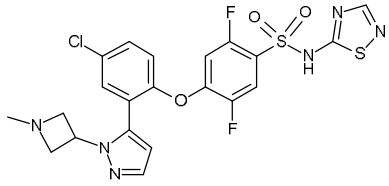
Subtipo	Sitio de expresión principal
Nav1.1	Sistema nervioso central
Nav1.2	Sistema nervioso central
Nav1.3	Sistema nervioso central
Nav1.4	Músculo esquelético
Nav1.5	Células del músculo cardíaco
Nav1.6	Sistema nervioso sensorial/motor
Nav1.7	Sistema nervioso sensorial
Nav1.8	Sistema nervioso sensorial
Nav1.9	Sistema nervioso sensorial

Por otro lado, se sabe que un defecto de Nav 1.7 causa insensibilidad al dolor en los seres humanos (Literatura no de patente 2), y ya que se observa una tendencia similar en ratones KO (Literatura no de patente 3), se considera que un inhibidor selectivo de Nav 1.7 es un objetivo

prometedor como un agente terapéutico para diversos dolores.

La literatura de patente 1 se refiere a un modulador de Nav 1.7 y específicamente describe, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (A) más adelante (en el ejemplo 811). Las características del compuesto que se describe en esta literatura de patente son que dos anillos aromáticos son conectados a través de un átomo de oxígeno, y además, sulfonamida N-sustituida está conectada a uno de los anillos aromáticos (grupo fenilo). El compuesto de la presente invención difiere de éste en que un cicloalcano está conectado a un anillo aromático a través de un átomo de oxígeno. La literatura de patente 1 no describe ni sugiere la estructura del compuesto de la presente invención.

Fórmula 1

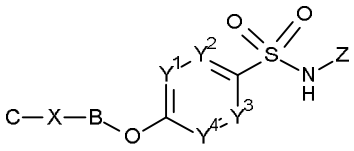


(A)

Específicamente, el compuesto descrito en la literatura de patente 1 se describe en las reivindicaciones que están dentro de una estructura representada por la fórmula (B) más adelante. El radical B en esta estructura se define como "fenilo o Het^2, donde Het^2 se define como un grupo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que contiene (a) uno a cuatro átomos de nitrógeno, (b) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, o (c) un

átomo de oxígeno o un átomo de azufre y uno o dos átomos de nitrógeno". Así, el radical B es un sustituyente aromático. La referencia de patente no describe que este radical sea un sustituyente saturado ni que se forme un cicloalcano.

Fórmula 2

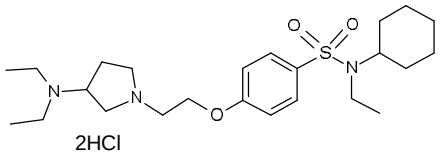


(B)

La literatura de patente 2 se refiere a un inhibidor de canal de calcio tipo N y específicamente describe, por ejemplo, un compuesto representado por la fórmula (C) más adelante (en el ejemplo 5(11)). El compuesto que se describe en esta referencia de patente tiene una estructura en donde un anillo aromático y un anillo heterocíclico saturado están conectados a través de una cadena de polimetileno(oxi). Una sulfonamida N-sustituida está unida a un anillo aromático (grupo fenilo), y además se introducen dos sustituyentes en el átomo de nitrógeno de esta sulfonamida. En concreto, la característica de este compuesto es que el átomo de nitrógeno de la sulfamida es di-sustituido. El compuesto de la presente invención difiere de éste en que: el anillo saturado no es un anillo heterocíclico; un cicloalcano y un anillo aromático se conectan a través de un átomo de oxígeno y no a través de una cadena de polimetileno; y el radical de sulfonamida es mono-sustituido en su átomo de nitrógeno. La literatura de patente 2 no describe ni

sugiere el compuesto de la presente invención en absoluto.

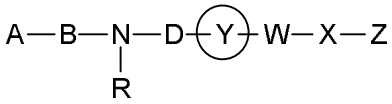
Fórmula 3



(C)

Tampoco es el compuesto de la presente invención que está dentro de una estructura representada por la fórmula (D) abajo descrita en las reivindicaciones de la literatura de patente 2, ni es la estructura del compuesto de la presente invención sugerida por la descripción relacionada con esta estructura.

Fórmula 4



(D)

Literatura de la técnica previa

Literatura de patente

Literatura de Patente 1 WO2009/079443

Literatura de Patente 2 WO2006/038594

Literatura no de patente

Literatura no de patente 1 Drugs 64 (24): 2813-2820, 2004

Literatura no de patente 2 Cox, J. J. et al., Nature, 2006, 444 (7121), 894-898

Literatura no de patente 3 Nassar, M. A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2004, 101(34), 12706-12711

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Problema que se resolverá por medio de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un inhibidor del canal de sodio que tiene alta selectividad con actividades inhibitorias altas del dolor y además está dirigido para reducir la acción adversa de los fármacos causada por la administración sistémica, en respuesta a, por ejemplo, bajos niveles de satisfacción con los agentes terapéuticos convencionales para el dolor neurogénico y las bajas actividades y selectividad de los agentes inhibitorios del canal de sodio convencional.

Medios para resolver el problema

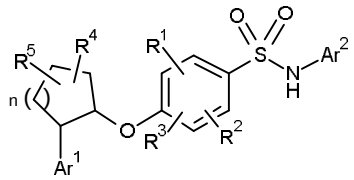
Los presentes inventores han llevado a cabo estudios de forma seria y han completado en consecuencia la presente invención encontrando que un compuesto representado por la fórmula (I) más adelante que tiene una estructura en la cual un grupo fenilo al cual está unido un grupo sulfonamida sustituido con un sustituyente N-aromático, y al cual un grupo alquilo cíclico con un grupo aromático como un sustituyente está unido a través de un átomo

de oxígeno a la posición para en relación con el grupo sulfonamida, una sal, o un hidrato del mismo exhibe un excelente control del dolor y actividades inhibitorias del canal de sodio con alta selectividad.

Específicamente, la presente invención se refiere a:

(1) Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable, o un hidrato del mismo:

Fórmula 5



(I)

en donde Ar^1 y Ar^2 representan independientemente cada uno un grupo heteroarilo o un grupo arilo,

R^1, R^2 y R^3 representan independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7 o un grupo ciano,

R^4 y R^5 representan independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7 o un grupo alcoxi de C1-C6, y

n representa un entero de 1 a 3, y

en donde el grupo heteroarilo o el grupo arilo opcionalmente tiene uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino de C1-C3 y un grupo alquilamino di-C1-C3, y cuando el grupo heteroarilo o el grupo arilo tiene dos sustituyentes, los dos sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes a los demás.

La presente invención además se refiere a lo siguiente:

(2) el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo a (1), en donde en la fórmula (I),

Ar^1 y Ar^2 representan independientemente cada uno un grupo heteroarilo,

R^1, R^2 y R^3 representan independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado o un grupo cicloalquilo de C3-C7,

R^4 y R^5 representan independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6 o un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, y

el sustituyente en el grupo heteroarilo es uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo

de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7, un grupo amino, un grupo alquilamino de C1-C3 y un grupo alquilamino di-C1-C3.

(3) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de acuerdo con (1) o (2), en donde el grupo heteroarilo es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros.

(4) El compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (3), en donde Ar^1 es un grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente con un sustituyente.

(5) El compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (4), en donde Ar^1 es un grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazolilo o imidazolilo, opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo formado por un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo amino, un grupo metilamino y un grupo dimetilamino.

(6) El compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (5), en donde Ar^2 es un grupo tiadiazolilo, grupo tiazolilo, grupo pirimidinilo, grupo isoxazolilo, grupo oxazolilo o grupo isotiazolilo, opcionalmente con un sustituyente.

(7) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (6), en donde Ar^2 es un grupo

tiadiazolilo, grupo tiazolilo, grupo pirimidinilo, grupo isoxazolilo, grupo oxazolilo o grupo isotiazolilo, opcionalmente con un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo como un sustituyente.

(8) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (7), en donde R^1, R^2 y R^3 independientemente representa cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo ciano.

(9) El compuesto, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (8), en donde R^4 y R^5 independientemente representa cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo flúor o un grupo metilo.

(10) El compuesto, una sal farmacológicamente aceptable, o un hidrato del mismo de conformidad con (1), en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es

2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida;

3-cloro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2,5-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2,3-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2-fluoro-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-3-

metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2-fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2-fluoro-5-metil-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; o

2,6-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

(11) El compuesto, una sal farmacológicamente aceptable, o un hidrato del mismo de conformidad con (1), en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es

2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2-fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2-fluoro-5-metil-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; o

2,6-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

(12) El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con (1), en donde el compuesto representado por la fórmula (I) es

2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida;

4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; o

2,6-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

(13) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, una sal farmacológicamente aceptable o un hidrato del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (12) y un portador farmacéuticamente

aceptable.

(14) La composición farmacéutica de conformidad con (13), para tratar y/o prevenir el dolor.

(15) La composición farmacéutica de conformidad con (13), para tratar y/o prevenir una enfermedad o síntoma seleccionado del grupo formado por dolor agudo; dolor crónico; dolor causado por una lesión en los tejidos blandos o los tejidos periféricos; neuralgia post-herpética; dolor central; dolor neuropático; migraña; dolor asociado con la osteoartritis o artritis reumatoide; contusión; dolor asociado con esguince o trauma; espondilalgia; dolor causado por una lesión en la médula espinal o del tronco encefálico; dolor de la espalda baja; neuralgia ciática; dolor de muelas; síndrome de dolor miofascial; dolor de sección perineal; dolor de gota; dolor cardíaco; dolor muscular; dolor en los ojos; dolor inflamatorio; dolor orofacial; dolor abdominal; dismenorrea; dolor de parto o dolor asociado con la endometriosis; dolor somático; dolor asociado con lesión nerviosa o radicular; amputación; tic doloroso; dolor asociado con neuroma o vasculitis; dolor causado por la neuropatía diabética o dolor neuropático periférico diabético; dolor causado por la neuropatía inducida por la quimioterapia; prosopalgia atípica; dolor neuropático de espalda baja; neuralgia del trigémino; neuralgia occipital; neuralgia de mielómero o intercostal; neuralgia asociada con el VIH; neuralgia asociada a SIDA; hiperalgesia; dolor por quemadura térmica; dolor idiopático; dolor causado por quimioterapia; neuralgia occipital; dolor psicogénico; dolor asociado con cálculos biliares; dolor neuropático o no neuropático asociado al

cáncer; dolor fantasma de las extremidades; dolor abdominal funcional; cefalea; cefalea por tensión aguda o crónica; cefalea sinusal; cefalea acuminada; dolor en las articulaciones temporomandibulares; dolor de seno maxilar; dolor causado por espondiloartritis anquilosante; dolor post-operatorio; dolor de la cicatriz; dolor no neuropático crónico; fibromialgia; esclerosis amiotrófica lateral; epilepsia (particularmente, convulsión parcial de epilepsia adulta, convulsión parcial y convulsión parcial de un paciente con epilepsia); y trastorno de ansiedad generalizada y síndrome de piernas inquietas.

(16) La composición farmacéutica de conformidad con (13), para tratar y/o prevenir el dolor causado por la neuropatía diabética.

(17) La composición farmacéutica de conformidad con (13), para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada con el canal de sodio.

(18) Uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (12), para producir una composición farmacéutica.

(19) El uso de conformidad con (18), en donde la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención del dolor.

(20) El uso de conformidad con (18), en donde la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención del dolor causado por neuropatía diabética.

(21) El uso de conformidad con (18), en donde la composición

farmacéutica es una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada con el canal de sodio.

(22) Una formulación destinada para la administración a un mamífero para tratar y/ prevenir el dolor, que comprende una dosis farmacológicamente eficaz de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (12).

(23) La formulación de conformidad con (22), en donde el dolor es dolor causado por la neuropatía diabética.

(24) La formulación de conformidad con (23), en donde el mamífero es un ser humano.

(25) Un inhibidor del canal de sodio que comprende una dosis farmacológicamente eficaz de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (12).

(26) El inhibidor del canal de sodio de conformidad con (25), en donde el inhibidor del canal de sodio está destinado para la administración a un mamífero.

(27) El inhibidor del canal de sodio de conformidad con (26), en donde el mamífero es un ser humano.

(28) Un método para tratar y/o prevenir el dolor, que comprende la administración de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (12).

(29) Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o síntoma seleccionado del siguiente grupo, que comprende la administración

de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (12): dolor agudo; dolor crónico; dolor causado por una lesión en los tejidos blandos o los tejidos periféricos; neuralgia post-herpética; dolor central; dolor neuropático; migraña; dolor asociado con la osteoartritis o artritis reumatoide; contusión; dolor asociado con esguince o trauma; espondilalgia; dolor causado por una lesión en la médula espinal o del tronco encefálico; dolor de la espalda baja; neuralgia ciática; dolor de muelas; síndrome de dolor miofascial; dolor de sección perineal; dolor de gota; dolor cardíaco; dolor muscular; dolor en los ojos; dolor inflamatorio; dolor orofacial; dolor abdominal; dismenorrea; dolor de parto o dolor asociado con la endometriosis; dolor somático; dolor asociado con lesión nerviosa o radicular; amputación; tic doloroso; dolor asociado con neuroma o vasculitis; dolor causado por la neuropatía diabética o dolor neuropático periférico diabético; dolor causado por la neuropatía inducida por la quimioterapia; prosopalgia atípica; dolor neuropático de espalda baja; neuralgia del trigémino; neuralgia occipital; neuralgia de mielómero o intercostal; neuralgia asociada con el VIH; neuralgia asociada a SIDA; hiperalgesia; dolor por quemadura térmica; dolor idiopático; dolor causado por quimioterapia; neuralgia occipital; dolor psicogénico; dolor asociado con cálculos biliares; dolor neuropático o no neuropático asociado al cáncer; dolor fantasma de las extremidades; dolor abdominal funcional; cefalea; cefalea por tensión aguda o crónica; cefalea sinusal; cefalea acuminada; dolor en las articulaciones temporomandibulares; dolor de seno maxilar; dolor causado por

espondiloartritis anquilosante; dolor post-operatorio; dolor de la cicatriz; dolor no neuropático crónico; fibromialgia; esclerosis amiotrófica lateral; epilepsia (particularmente, convulsión parcial de epilepsia adulta, convulsión parcial y convulsión parcial de un paciente con epilepsia); y trastorno de ansiedad generalizada y síndrome de piernas inquietas.

(30) Un método para tratar y/o prevenir el dolor causado por neuropatía diabética, que comprende la administración de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (12).

(31) Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada con el canal de sodio, que comprende la administración de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (12).

Efectos ventajosos de la invención

El presente compuesto representado por la fórmula (I), una sal farmacológicamente aceptable del mismo, o un hidrato del mismo tiene excelentes actividades de inhibición de canales de sodio dependientes del voltaje 1.7 (Nav 1.7) y tiene excelente selectividad de subtipo, y por lo tanto tiene un efecto de alivio del dolor excelente y muestra excelentes actividades de inhibición del canal de sodio en animales de sangre caliente (preferiblemente mamíferos incluyendo los seres humanos).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un diagrama que muestra la difracción de rayos-x de polvo de 4-{[(1R,2S)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida en la forma libre;

La figura 2 es un diagrama que muestra la difracción de rayos-x de polvo de 4-{[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida en la forma libre;

La figura 3 es un diagrama que muestra la difracción de rayos-x de polvo de cristales incoloros 1 de 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida en la forma libre;

La figura 4 es un diagrama que muestra la difracción de rayos-x de polvo de cristales incoloros 2 de 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida en la forma libre; y

La figura 5 es un diagrama que muestra la difracción de rayos-x de polvo de 2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida en la forma libre.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención ahora se describirá en detalle.

En la presente especificación, un "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

En la presente especificación, un "grupo alquilo de C1-C6" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono, e incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo isopentilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo neopentilglicol, un grupo 1-etilpropilo, un grupo hexilo, un grupo isohexilo, un grupo 4-metilpentilo, un grupo 3-metilpentil, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,3-dimetilbutilo y un grupo 2-etilbutilo.

En la presente especificación, un "grupo alquilo de C1-C3" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, e incluye, por ejemplo, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo y un grupo isopropilo.

En la presente especificación, un "grupo alquilo de C1-C6 halogenado" se refiere a un grupo obtenido mediante la sustitución de un "grupo alquilo de C1-C6" definido anteriormente con un "átomo de halógeno"

definido anteriormente. El número de átomos de halógeno como sustituyentes no es particularmente limitado pero la sustitución puede ser de mono-sustitución a per-sustitución. La posición de sustitución no es particularmente limitada pero la mono-sustitución es preferiblemente en el átomo de carbono terminal del grupo alquilo. El grupo alquilo de C1-C6 halogenado incluye, por ejemplo, un grupo trifluorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo dibromometilo, un grupo fluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-yodoetilo, un grupo 3-cloropropilo, un grupo 4-fluorobutilo y un grupo 6-yodohexilo.

En la presente especificación, un "grupo hidroxi alquilo de C1-C6" se refiere a un grupo obtenido mediante la sustitución de un "grupo alquilo de C1-C6" definido anteriormente con un grupo hidroxi. La posición de sustitución del grupo hidroxi no es particularmente limitada pero el átomo de carbono terminal del grupo alquilo es más preferiblemente sustituido. El grupo hidroxi alquilo de C1-C6 incluye, por ejemplo, un grupo hidroximetilo, un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 3-hidroxipropilo, un grupo 4-hidroxibutilo, un grupo 5-hidroxipentilo, un grupo 6-hidroxihexilo, un grupo 1-hidroxietilo, un grupo 1-hidroxipropilo y un grupo 2-hidroxipropilo.

En la presente especificación, un "grupo alcoxi C1-C6" se refiere a un grupo formado por la unión de un átomo de oxígeno a la terminal de un "grupo alquilo de C1-C6" definido anteriormente. El grupo alcoxi de C1-C6

incluye, por ejemplo, un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo sec-butoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo pentoxi, un grupo isopentoxi, un grupo 2-metilbutoxi, un grupo neopentoxi, un grupo hexiloxi, un grupo 4-metilpentoxi, un grupo 3-metilpentoxi y un grupo 2-metilpentoxi.

En la presente especificación, un "grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6 " se refiere a un grupo obtenido mediante la sustitución de un "grupo alquilo de C1-C6" definido anteriormente con un "grupo alcoxi de C1-C6" definido anteriormente. La posición de sustitución del grupo alcoxi no es particularmente limitada pero el átomo de carbono terminal del grupo alquilo es preferiblemente sustituido. El grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6 incluye, por ejemplo, un grupo metoximetilo, un grupo de etoximetilo, un grupo propoximetilo, un grupo butoximetilo, un grupo 3-metoxipropilo, un grupo 3-etoxipropilo, un grupo 4-metoxibutilo, un grupo 5-metoxipentilo y un grupo 6-metoxihexilo.

En la presente especificación, un "grupo cicloalquilo de C3-C7" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, e incluye un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo, un grupo ciclohexilo y un grupo cicloheptilo.

En la presente especificación, un "grupo alquilamino de C1-C3" se refiere a un grupo amino en el cual un "grupo alquilo de C1-C3" definido anteriormente se une a su átomo de nitrógeno. El grupo alquilamino de C1-C3 incluye, por ejemplo, un grupo metilamino, un grupo etilamino, un grupo

propilamino y un grupo isopropilamino.

En la presente especificación, un "grupo di-alquilamino de C1-C3" se refiere a un grupo amino en el cual dos "grupos alquilo de C1-C3" definidos anteriormente se unen a su átomo de nitrógeno. Los dos grupos alquilo pueden ser los mismos o diferentes uno de otro. El grupo di-alquilamino de C1-C3 incluye, por ejemplo, un grupo dimetilamino, un grupo etilmetilamino, un grupo dietilamino, un grupo metilpropilamino, un grupo etilpropilamino, un grupo dipropilamino, un grupo isopropilmetilamino, un grupo etilisopropilamino y un grupo diisopropilamino.

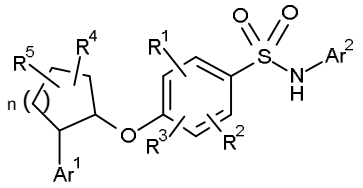
En la presente especificación, un "grupo arilo" se refiere a un sustituyente hidrocarburo aromático e incluye, por ejemplo, un grupo fenilo y un grupo naftilo, y el grupo arilo puede ser unido en cualquier posición.

En la presente especificación, un "grupo heteroarilo" se refiere a un sustituyente heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros que tiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre. El grupo heteroarilo incluye, por ejemplo, un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirazinilo, un grupo triazolilo, un grupo pirazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo tetrazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo, un grupo oxadiazolilo, un grupo tiofenilo y un grupo furanilo. Dicho grupo heterocíclico aromático puede ser enlazado en cualquier posición (se observa que los nombres descritos anteriormente de los grupos se

mencionan simplemente como las denominaciones genéricas de sustituyentes pero no especifican una posición de unión).

El compuesto de la presente invención tiene una estructura representada por la fórmula (I). Específicamente, un grupo sulfonamida sustituido con un sustituyente N-monoaromático se une a un grupo fenilo (el grupo aromático sobre el átomo de nitrógeno de este grupo sulfonamida se denomina como Ar^2); un grupo cicloalquilo está conectado a través de un átomo de oxígeno en la posición para con respecto a la posición en la cual el grupo sulfonamida está unido; y un grupo aromático (referido como Ar^1) se une al átomo de carbono adyacente al átomo de carbono donde el grupo cicloalquilo está unido al átomo de oxígeno.

Fórmula 6



(I)

En el compuesto de fórmula (I), los dos grupos aromáticos representados por Ar^1 y Ar^2 puede cada uno independientemente representar un grupo arilo (grupo hidrocarburo aromático) o un grupo heteroarilo (grupo heterocíclico aromático). Cada uno de estos grupos aromáticos puede tener sustituyente(s) adicional(es). Además, el grupo fenilo al cual está conectada la sulfonamida puede tener de uno a tres sustituyentes. El grupo cicloalquilo conectado a través del átomo de oxígeno al grupo fenilo al cual la sulfamida

está conectada puede ser cualquier anillo de 5 a 7 miembros de tamaño. Este anillo puede tener 1 o 2 sustituyentes, y cuando el anillo tiene dos de esos grupos, los dos grupos pueden ser los mismos o diferentes uno de otro.

El grupo aromático Ar^1 puede ser un grupo arilo pero más preferiblemente es un grupo heteroarilo. El grupo heteroarilo puede ser cualquier anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que contienen 1 a 4 heteroátomos. El(los) heteroátomo(s) es(son) preferiblemente átomo(s) de nitrógeno.

El grupo heteroarilo de 5 miembros puede seleccionarse de aquellos ejemplificados arriba pero preferiblemente es un grupo que contiene solamente átomo(s) de nitrógeno como heteroátomo(s). Sus ejemplos preferibles pueden incluir un grupo pirazolilo y un grupo imidazolilo. Un grupo pirazolilo es más preferido.

La posición de conexión de dicho grupo heteroarilo de 5 miembros al grupo alquilo cíclico no es particularmente limitada. En el caso de un grupo pirazolilo o un grupo imidazolilo, ejemplos pueden incluir pirazol-1-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-1-ilo y imidazol-4-ilo. Entre éstos, se prefiere pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, imidazol-4-ilo o lo similar.

El grupo heteroarilo de 6 miembros preferiblemente contiene solamente átomo(s) de nitrógeno como heteroátomo(s), como en el anillo de 5 miembros. Se prefiere un grupo piridilo o un grupo piridazinilo. El sitio de unión no está limitado pero preferiblemente es piridin-4-ilo, piridin-3-ilo o piridazin-4-ilo.

Ar^1 puede tener sustituyente(s) y éstos pueden ser 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7, un grupo amino, un grupo alquilamino de C1-C3 y un grupo di-alquilamino de C1-C3. Entre éstos, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo amino, un grupo alquilamino de C1-C3 o un grupo di-alquilamino de C1-C3 es más preferido. Ejemplos de dichos sustituyentes pueden incluir un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo amino, un grupo metilamino y un grupo dimetilamino. El o los sustituyentes de Ar^1 preferiblemente son un grupo amino o un grupo alquilo. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo. El grupo alquilo puede sustituirse en un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono.

Ejemplos de Ar^1 pueden incluir un grupo fenilo, un grupo 1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 3-amino-1H-pirazol-4-ilo, un grupo 1H-imidazol-1-ilo, un grupo 1-metil-1H-imidazol-5-ilo, un grupo piridin-3-ilo, un grupo 2-aminopiridin-3-ilo, un grupo 2-metilpiridin-3-ilo y un grupo 2-piridazin-4-ilo. Entre éstos, un grupo fenilo, un grupo 1-metil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1-etil-1H-pirazol-5-ilo, un grupo 1H-pirazol-4-ilo o un grupo 3-amino-1H-pirazol-4-ilo es preferido.

Asimismo, el grupo aromático Ar^2 más preferiblemente es un grupo heteroarilo. El grupo heteroarilo puede ser cualquier anillo de 5 o 6-

miembros que contiene dos o más heteroátomos. Ejemplos de grupo heteroarilo de 5 miembros pueden incluir un grupo imidazolilo, un grupo triazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo tiadiazolilo y un grupo oxadiazolilo. Ejemplos del grupo heteroarilo de 6 miembros pueden incluir un grupo piridilo, un grupo pirimidinilo, un grupo piridazinilo y un grupo pirazinilo. Entre éstos, un grupo tiadiazolilo, un grupo tiazolilo o un grupo pirimidinilo son más preferidos.

Ar^2 puede tener un sustituyente y puede tener 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7, un grupo amino, un grupo alquilamino de C1-C3 y un grupo di-alquilamino de C1-C3. Entre estos, se prefiere un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C1-C6. Dicho sustituyente es un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo.

Ejemplos de Ar^2 pueden incluir un grupo 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, un grupo 1,3-tiazol-4-ilo, un grupo pirimidin-4-ilo, un grupo 6-fluoropirimidin-4-ilo y un grupo 2-fluoropirimidin-4-ilo. Entre ellos, un grupo pirimidin-4-ilo es más preferido.

El grupo fenilo que constituye la bencenosulfonamida puede tener de 1 a 3 sustituyentes. Ejemplos de tales sustituyentes pueden incluir un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, grupo alcoxi C1-C6 alquilo C1-

C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7 y un grupo ciano. Entre estos, se prefiere un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6 o un grupo alquilo de C1-C6 halogenado. Uno a tres grupos seleccionados independientemente de un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo y un grupo ciano son más preferidos. Cuando el grupo fenilo tiene dos o más de dichos grupos, los dos o más grupos pueden ser los mismos o diferentes unos de otros.

Ejemplos del grupo fenilo opcionalmente sustituido que constituye la bencenosulfonamida pueden incluir un grupo 3-metilfenilo, un grupo 3-clorofenilo, un grupo 3-fluorofenilo, un grupo 2,3-difluorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 2, 6-difluorofenilo, un grupo 2-cloro-5-fluorofenilo, un grupo 5-cloro-2-fluorofenilo, un grupo 3-trifluorometilfenilo, un grupo 2-fluoro-3-metilfenilo, un grupo 2-fluoro-5-metilfenilo, un grupo 5-etil-2-fluorofenilo, un grupo 3-cianofenilo y un grupo 5-ciano-2-fluorofenilo. Entre éstos, un grupo 2-fluorofenilo, un grupo 2,5-difluorofenilo, un grupo 5-cloro-2-fluorofenilo o un grupo 2-fluoro-3-metilfenilo es preferido (aquí, el número de posición se indica con la posición unida al grupo sulfonamida como 1).

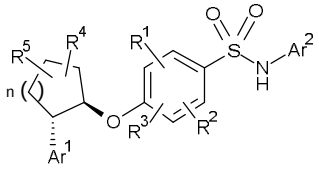
El radical cicloalquilo puede ser cualquier alquilo cíclico de 5 a 7 miembros pero es preferiblemente alquilo cíclico de 5 o 6 miembros.

Este grupo cicloalquilo puede tener 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-

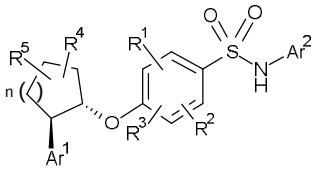
C6 alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7 y un grupo alcoxi de C1-C6. Entre éstos, se prefiere un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6 o un grupo alquilo de C1-C6 halogenado. Se prefiere más un átomo de flúor o un grupo metilo.

En el compuesto de la presente invención, el grupo aromático Ar^1 en el grupo cicloalquilo y el radical feniloxi que tiene el sustituto del grupo sulfonamida en átomos de carbono adyacentes para formar los siguientes cuatro isómeros que tienen relación diastereomérica, todos los cuales están incluidos en la presente invención. Entre éstos, la conformación más preferida es aquélla de (1b).

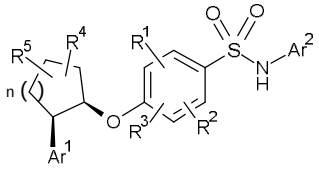
Fórmula 7



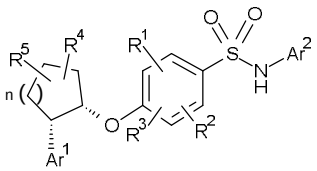
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

El presente compuesto representado por la fórmula (I) puede estar en la forma de una sal farmacológicamente aceptable si así se desea. Una sal farmacológicamente aceptable significa una sal que no es muy tóxica,

pero puede ser utilizada como un farmacéutico. El presente compuesto representado por la fórmula (I) se puede cambiar a la forma de una sal al provocar una reacción entre el compuesto y un ácido si tiene un grupo básico.

Ejemplos de sales basadas en un sustituyente básico y un grupo heteroarilo básico incluyen sales hidroácidas halogenadas tales como fluorhidrato, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato; sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidrato, nitrato, perclorato, sulfato y fosfato; sulfonatos de alcano inferior tal como metanosulfonato, trifluorometanosulfonato y etanosulfonato; aril sulfonatos tales como bencenosulfonato y p-toluenosulfonato; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, malato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, tartrato, oxalato y maleato; y sales de aminoácidos tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato. Entre éstos, preferiblemente se usan, sales de ácidos inorgánicos o aril sulfonatos, y más preferiblemente, se usan clorhidrato, bencenosulfonato o p-toluenosulfonato.

Ejemplos de sales basadas en un sustituyente ácido incluyen sales de metales alcalinos tales como sal de sodio, sal de potasio y sal de litio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio y sal de magnesio; sales de metales tales como sal de aluminio y sal de hierro; sales inorgánicas tales como sal de amonio; sales de amina de sales orgánicas tal como sal t-octil amina, sal de dibencilamina, sal de morfolina, sal de glucosamina, sal de fenilglicina alquil éster, sal de etilendiamina, sal de N-metilglucamina, sal de guanidina, sal de dietilamina, sal de trietilamina, sal de diciclohexilamina, sal

de N,N'-dibenciletilendiamina, sal de cloroprocaina, sal de procaína, sal de dietanolamina, sal de N-bencilfenetilamina, sal de piperazina, sal de tetrametilamonio, sal de tris(hidroximetil)aminometano; y las sales de aminoácido tal como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato.

Cuando el compuesto representado por la fórmula (I) se deja reposar en aire o se recristaliza, puede absorber la humedad para tener agua absorbida, con el fin de ser cambiado a un hidrato, y dichos hidratos también se incluyen en las sales de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo a veces absorbe un solvente de un determinado tipo para cambiarse a un solvato, y dicho solvato también está incluido en la sal de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula (I) tiene átomos de carbono asimétricos en su molécula y por lo tanto incluye isómeros ópticos. Estos isómeros y las mezclas de estos isómeros son todos representados por una fórmula única, es decir, fórmula (I). En consecuencia, los isómeros ópticos únicos del compuesto representado por la fórmula (I) y las mezclas de estos isómeros ópticos en cualquier relación están todos incluidos en el alcance de la presente invención.

Un isómero óptico como se describe anteriormente puede obtenerse al sintetizar el compuesto de acuerdo con la presente invención al usar el compuesto de inicio ópticamente activo o utilizar el método de síntesis

asimétrica o inducción asimétrica. Alternativamente, un isómero óptico puede obtenerse por aislamiento del compuesto sintetizado de acuerdo con la presente invención mediante el uso de un método de resolución óptica general o, por ejemplo, un método de separación usando un portador ópticamente activo.

El presente compuesto también puede contener, en una relación no natural, isótopo(s) atómico(s) de uno o más de los átomos que constituyen un compuesto. Ejemplos de isótopo(s) atómico(s) incluyen deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) y carbono-14 (^{14}C). Además, el compuesto puede ser radioetiquetado con un radioisótopo tal como tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Dicho compuesto radioetiquetado es útil como agentes terapéuticos o preventivos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de diagnóstico de imagen *in vivo*. Todas las variantes isotópicas del presente compuesto están incluidas en el alcance de la presente invención independientemente de si son o no son radiactivas.

El presente compuesto representado por la fórmula (I) y su sal farmacológicamente aceptable tienen excelentes actividades inhibitorias del canal de sodio dependiente del voltaje 1.7 (Nav 1.7) y tienen excelente selectividad de subtipo, y por lo tanto tienen un efecto excelente de alivio de dolor así como también muestra excelentes actividades inhibitorias del canal de sodio en animales de sangre caliente (preferiblemente mamíferos que incluyen seres humanos).

En consecuencia, el presente compuesto y su sal farmacológicamente aceptable tienen excelente eficacia de tratamiento y/o eficacia preventiva para las siguientes enfermedades o síntomas: dolor causado por neuropatía diabética; dolor agudo; dolor crónico; dolor causado por lesión a los tejidos blandos o tejidos periféricos; dolor del nervio post-herpético; dolor central; dolor neuropático; migraña; dolor asociado con osteoartritis o artritis reumatoide; contusión; dolor asociado con esguince o trauma; espondilalgia; dolor causado por lesión en la médula espinal o del tronco encefálico; dolor lumbar; neuralgia ciática; dolor de muelas; síndrome de dolor miofascial; dolor de sección perineal; dolor de gota; dolor cardíaco; dolor muscular; dolor de ojos; dolor inflamatorio; dolor orofacial; dolor abdominal; dismenorrea; dolor de parto o dolor asociado con endometriosis; dolor somático; dolor asociado con lesión nerviosa o radicular; amputación; tic doloroso; dolor asociado con neuroma o vasculitis; dolor causado por neuropatía diabética o dolor neuropático periférico diabético; dolor causado por la neuropatía inducida por quimioterapia; prosopalgia atípica; dolor lumbar neuropático; neuralgia del trigémino; neuralgia occipital; neuralgia de mielómero o intercostal; neuralgia asociada con VIH; neuralgia asociada con SIDA; hiperalgesia; dolor de quemadura térmica; dolor idiopático; dolor causado por quimioterapia; neuralgia occipital; dolor psicógeno; dolor asociado con cálculos biliares; dolor neuropático o no neuropático asociado con cáncer; dolor del miembro fantasma; dolor abdominal funcional; cefalea; cefalea tensional aguda o crónica; cefalea sinusal; cefalea histamínica; dolor

en articulaciones temporomandibulares; dolor de seno maxilar; dolor causado por la espondilitis anquilosante; dolor post-operatorio; dolor de la cicatriz; dolor no neuropático crónico, fibromialgia y lo similar.

Se puede esperar que el presente compuesto muestre además la excelente eficacia de tratamiento y/o eficacia preventiva de disuria, esclerosis múltiple, cistitis intersticial, síndrome de cistalgia, síndrome de colon irritable, esclerosis múltiple disúrica, pulso irregular, miotonía, entumecimiento, infarto cerebral y lo similar.

El presente compuesto o su sal farmacológicamente aceptable puede administrarse en varias formas. Ejemplos de las vías de administración incluyen la administración oral utilizando tabletas, cápsulas, gránulos, emulsiones, píldoras, polvos, jarabes (soluciones) y lo similar, y la administración parenteral usando inyecciones (administración intravenosa, intramuscular, subcutánea o intraperitoneal), infusiones de goteo, supositorios (administración rectal) y lo similar. Estas varias formulaciones pueden prepararse como productos de fármaco de acuerdo con los métodos empleados usualmente al seleccionar y utilizar apropiadamente auxiliares generalmente utilizados en el campo de formulación farmacéutica, tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, agentes aromatizantes, auxiliares de disolución, agentes de suspensión y agentes de recubrimiento, que se añaden a un ingrediente activo.

Cuando se utiliza como una tableta, ejemplos de un portador usable incluye excipientes tales como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio,

glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; aglutinantes tales como agua, etanol, propanol, jarabe simple, una solución de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, carboximetilcelulosa, laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; desintegradores tal como almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, laminaran en polvo, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de sorbitán polioxietileno, lauril sulfato de sodio, monoglicérido esteárico, almidón y lactosa; inhibidores de la desintegración tal como sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; intensificadores de absorción tales como sal de amonio cuaternario y lauril sulfato de sodio; humectantes tal como glicerina y almidón; adsorbentes tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; y lubricantes tal como talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo y polietilenglicol. Además, las tabletas que tienen recubrimiento general, por ejemplo, tabletas recubiertas con azúcar, tabletas recubiertas con gelatina, tabletas recubiertas entéricas, tabletas recubiertas con película, tabletas de doble capa y tabletas de capas múltiples se pueden preparar como sea necesario.

Cuando se utiliza como una píldora, los ejemplos de un portador que se puede usar incluyen excipientes tal como glucosa, lactosa, manteca de cacao, almidón, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes tal como goma arábiga en polvo, goma de tragacanto en polvo, gelatina y etanol; y desintegradores tal como laminaran y agar.

Cuando se utiliza como un supositorio, se puede utilizar un amplio intervalo de portadores convencionalmente conocidos en este campo, y los ejemplos incluyen polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcohol más altos, gelatina y glicéridos semisintéticos.

Cuando se utiliza como una inyección, las formulaciones pueden ser preparadas como una solución, una emulsión o una suspensión. Esta solución, emulsión y suspensión son preferiblemente esterilizadas e isotónicas con sangre. El solvente utilizado para la producción de estas soluciones, emulsiones y suspensiones no es particularmente limitado en tanto puede ser utilizado como un diluyente para uso médico, y los ejemplos del solvente incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isostearilo etoxilado, alcohol isostearilo polioxilado y ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán. En este caso, una cantidad suficiente de cloruro de sodio, glucosa o glicerina puede ser incluida en la formulación para preparar una solución isotónica, y auxiliares de disolución general, reguladores de pH, agentes calmantes y lo similar también pueden ser incluidos.

Además, agentes colorantes, conservantes, perfumes, agentes saborizantes, edulcorantes y lo similar pueden añadirse a las formulaciones mencionadas anteriormente si es necesario. Además, también pueden añadirse otros farmacéuticos.

La cantidad de compuesto de ingrediente activo contenido en las formulaciones no es particularmente limitada pero es amplia y debidamente seleccionada, y es generalmente 0.5 a 70% en peso y preferiblemente 1 a

30% en peso de la composición entera.

La dosis varía dependiendo de los síntomas, la edad y el tipo de paciente (un animal de sangre caliente, en particular, un ser humano). En el caso de la administración oral, una dosificación diaria para un adulto es de un límite inferior de 0.1 mg (preferiblemente 1 mg y más preferiblemente 10 mg) a un límite superior de 2000 mg (preferiblemente 100 mg), que es administrada de manera dividida de 1 a 6 dosis dependiendo de los síntomas.

El presente compuesto representado por la fórmula (I) se puede producir de acuerdo con los métodos A a C descritos a continuación. El compuesto representado por la fórmula (V) puede ser producido de acuerdo con los métodos D a H.

Los solventes utilizados en las reacciones de los respectivos pasos de los métodos A a K más adelante no son particularmente limitados en tanto que no inhiban las reacciones pero disuelvan en alguna medida los compuestos involucrados en las reacciones. Los solventes son seleccionados de, por ejemplo, el grupo que consiste de los siguientes solventes. Alternativamente, los solventes pueden ser sus mezclas. El grupo de solventes que se pueden usar consisten de hidrocarburos tal como pentano, hexano, octano, éter de petróleo, ligroina y ciclohexano; amidas tales como formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona y triamida hexametilfosfórica; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y dietilenglicol dimetil éter; alcoholes tales como metanol,

etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, t-butanol, alcohol isoamílico, dietilenglicol, glicerina, octanol, ciclohexanol y metil cellosolve; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; sulfonas tales como sulfolano; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo e isobutironitrilo; ésteres tales como formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, 4-metil-2-pentanona, metil isobutil cetona, isoforona y ciclohexanona; compuestos nitro tales como nitro etano y nitro benceno; hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno, diclorobenceno, cloroformo y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; ácidos carboxílicos tales como ácido acético, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido butírico y ácido trifluoroacético; y agua.

Los ejemplos de bases utilizadas en las reacciones que se describen a continuación incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como el carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio y carbonato de cesio; carbonatos ácidos de metales alcalinos tales como carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio y carbonato ácido de litio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio e hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario e hidróxido de litio; bases inorgánicas de fluoruros de metales alcalinos tales como el fluoruro de sodio y fluoruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como el metóxido de sodio,

etóxido de sodio, t-butóxido de sodio, metóxido de potasio, etóxido de potasio, t-butóxido de potasio y metóxido de litio; silóxidos de trialquilo de metal alcalino tales como trimetilsilóxido de sodio, trimetilsilóxido de potasio y trimetilsilóxido de litio; metales alcalinos de mercaptano tales como metil mercaptano sodio y etil mercaptano sodio; bases orgánicas tales como N-metil morfolina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, diciclohexilamina, N-metilpiperidina, piridina, 4-pirrolidinopiridina, picolina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 2,6-di(t-butil)-4-metilpiridina, quinolina, N,N-dimetilanilina, N,N-dietilanilina, 1,5-diazabiciclo[4.3.0] nona-5-eno (DBN), 1, 4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU); y bases organometálicas tal como butil litio, diisopropilamida de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio.

Los ejemplos de ácidos usados en las reacciones descritas a continuación incluyen: ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido hipocloroso, ácido fosfórico, ácido bórico, ácido fluorhídrico, ácido tetrafluorobórico y ácido fluorosulfónico; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico; y ácidos de Lewis tales como trifluoruro de boro, un complejo de trifluoruro de boro-dietil éter, un complejo de trifluoruro de boro - sulfóxido de dimetilo, un complejo de trifluoruro de boro - piridina, un complejo de trifluoruro de boro - tetrahidrofurano, tricloruro de boro, triyoduro de boro,

trimetilaluminio, trietilaluminio y tetracloruro de titanio.

Los ejemplos de catalizadores de paladio utilizados en las reacciones descritas a continuación incluyen catalizadores de paladio cero-valentes o divalentes tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), carbono activado con paladio, carbono activado por hidróxido de paladio, acetato de paladio (II), trifluoroacetato de paladio (II), negro de paladio, bromuro de paladio (II), cloruro de paladio (II), yoduro de paladio (II), cianuro de paladio (II), nitrato de paladio (II), óxido de paladio (II), sulfato de paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), dicloro(1,5-ciclooctadieno) paladio (II), acetilacetona paladio (II), sulfuro de paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilofosfino)ferroceno]paladio (II), [1,2-bis (difenilofosfino)]etano]paladio (II), dicloruro de tris(dibencilideno-acetona) dipaladio (0), tetrafluoroborato de tetrakis(acetonitrilo) paladio (II) y un dímero de cloruro de arilo-paladio.

Los ejemplos de catalizadores de cobre utilizados en las reacciones descritas a continuación incluyen catalizadores de cobre cero-valentes, monovalentes o divalentes y sus complejos, tales como cobre, cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), trifluorometanosulfonato de cobre (I), un complejo de bromuro de cobre (I)-dimetil sulfuro, bromuro de cobre (II), acetato de cobre (II), sulfato de cobre (II) y acetato de cobre (II).

Los ejemplos de ligandos del catalizador de cobre utilizado en las reacciones que se describen a continuación incluyen ligandos de diamina,

tales como N,N'-dimetiletilendiamina, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, 2-(difenilofosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 1,10-fenantrolina y N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

Los ejemplos de reactivos de intercambio de metal de halógeno o deshidrogenación usados en las reacciones descritas posteriormente incluyen: metales alcalinos de alquilo tales como metil litio, etil litio, isopropil litio, n-butil litio, sec-butilo litio y terc-butil litio; haluros de alquil magnesio tal como cloruro de metil magnesio, bromuro de metil magnesio, cloruro de etil magnesio, bromuro de etil magnesio, cloruro de isopropil magnesio y bromuro de isopropil magnesio; y bases metálicas orgánicas tales como diisopropilamida de litio, tetrametilpiperidina de litio y bis(trimetilsilil)amida de litio.

Los ejemplos de reactivos de hidroboración usados en las reacciones descritas a continuación incluyen: complejos de borano tal como un complejo de borano-tetrahidrofurano, un complejo de borano-dimetil sulfuro, un complejo de borano-dimetilamina y un complejo de borano-morfolina; y dialquil borano tal como isopinocamfeilborano, disiamilborano y 9-borabiciclo[3,3,1]nonano.

Los ejemplos de reactivos de oxidación en las reacciones descritas a continuación incluyen agua de peróxido de hidrógeno y tetrahidrato de perborato de sodio.

Los ejemplos de reactivos de epoxidación usados en la reacción del paso F1 descrito a continuación incluyen: perácidos tal como ácido 3-

cloroperbenzoico, ácido perbenzoico y ácido peracético; peróxidos tal como hidroperóxido de t-butilo (TBHP) y peróxido de hidrógeno; y peroximonosulfato de potasio.

Los ejemplos de agentes reductores utilizados en las reacciones descritas a continuación incluyen: borohidruros de metales alcalinos tal como borohidruro de sodio, borohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio; complejos de borano tal como un complejo de borano-tetrahidrofurano y un complejo de borano-sulfuro de dimetilo; compuestos de hidruro de aluminio tal como hidruro de diisobutil aluminio, hidruro de litio aluminio e hidruro de litio etóxido aluminio; y metales alcalinos tal como hidruro de sodio telurio, hidruro de diisobutil aluminio e hidruro de sodio bis(metoxietoxi)aluminio.

En las reacciones que se llevan a cabo en cada paso de los métodos A a I, la temperatura de reacción es variada dependiendo del solvente, material de inicio, reactivos y lo similar, y el tiempo de reacción es variado dependiendo del solvente, material de inicio, reactivo, temperatura de reacción y lo similar.

En las reacciones que se llevan a cabo en cada paso de los métodos A a I, después de completar la reacción, el compuesto objetivo se colecta de la mezcla de reacción de acuerdo con un método generalmente empleado en este campo técnico. Por ejemplo, la mezcla de reacción es neutralizada adecuadamente, y si hay un material insoluble, es eliminado por filtración. En adelante, el agua y un solvente orgánico no miscible en agua tal

como acetato de etilo se agregaron al resultante, con el fin de separar una capa orgánica que contiene el compuesto objetivo. La capa orgánica se lavó con agua o lo similar, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro, carbonato ácido de sodio anhidro o lo similar, y se filtró, y el solvente se evaporó, con el fin de producir el compuesto objetivo.

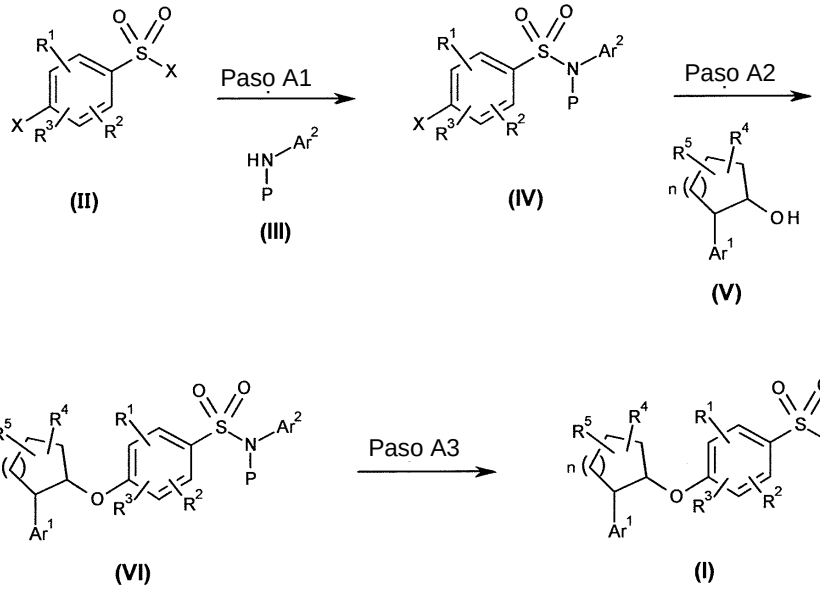
El compuesto objetivo así obtenido puede, si es necesario, ser separado y purificado por un método generalmente empleado en este campo técnico, por ejemplo, por una adecuada combinación de métodos usualmente empleados para la separación/purificación de un compuesto orgánico, tal como recristalización y reprecipitación, seguido por elución con un eluyente apropiado al utilizar cromatografía. Si el compuesto objetivo es insoluble en un solvente, puede ser purificado al lavar un producto crudo sólido con un solvente. Alternativamente, puede utilizarse el compuesto objetivo de cada paso como está, en una reacción siguiente sin purificación.

A continuación, se describirán las reacciones realizadas en los respectivos pasos de los métodos A a K.

El método A es un método para producir el compuesto representado por la fórmula (I).

Método A

Fórmula 8



En la presente especificación, Ar^1, Ar^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y n representan lo mismo definido anteriormente, P, P^1, P^2, P^3 y P^4 cada uno representa a un grupo protector, X representa un átomo de halógeno, Y representa un sustituyente que puede funcionar como un nucleófilo o un electrófilo en una reacción de acoplamiento cruzado causada por un catalizador de metal de transición, tal como un átomo de halógeno, un sustituyente que incluye un átomo de boro, o un sustituyente que incluye un átomo de estaño.

P, P^1 o P^2 no es particularmente limitado mientras sea un grupo protector utilizado generalmente para un grupo amino. Sus ejemplos incluyen un grupo formilo, un grupo fenilocarbonilo, un grupo metoxicarbonilo, un grupo

etoxicarbonilo, un grupo t-butoxicarbonilo, un grupo feniloxicarbonilo, un grupo 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, un grupo adamantiloxicarbonilo, un grupo benciloxicarbonilo, un grupo bencilcarbonilo, un grupo bencilo, un grupo 2,4-dimetoxibencilo, un grupo bencidrilo, un grupo tritilo y un grupo ftaloilo.

P^3 y P^4 no son particularmente limitados mientras puedan formar un acetal generalmente utilizado como un grupo protector para un grupo carbonilo, y son, por ejemplo, grupos metilo o etilo, o P^3 y P^4 pueden formar una estructura cíclica para constituir un anillo 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano.

Y no es particularmente limitado mientras se utiliza como un sustituyente que puede funcionar como un nucleófilo o un electrófilo en una reacción de acoplamiento cruzado causada por un catalizador de metal de transición. Sus ejemplos incluyen un grupo yodo, un grupo bromo, un grupo cloro, un grupo boronilo y un grupo tributilestanilo.

<u>Paso A1</u>

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (IV).

Este paso se lleva a cabo al causar una reacción, en un solvente y en la presencia de una base, entre un compuesto representado por la fórmula (II) y un compuesto representado por la fórmula (III).

El compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por la fórmula (III) utilizado en este paso son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente de compuestos conocidos

utilizados como materiales de inicio por métodos conocidos o métodos similares a los métodos conocidos.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente alguno de los éteres, nitrilos o hidrocarburos halogenados, y más preferiblemente, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano.

La base utilizada en este paso es preferiblemente alguno de carbonatos de metales alcalinos o bases orgánicas, y más preferiblemente, carbonato de potasio, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), LiHMDS o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 100°C y preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0.5 horas a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Paso A2

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (VI).

Este paso se lleva a cabo al causar una reacción, en un solvente y en presencia de una base, entre el compuesto representado por la fórmula (IV) y un compuesto representado por la fórmula (V).

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de éteres o amidas, y más preferiblemente, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

La base utilizada en este paso es preferiblemente cualquiera de alcóxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, y más preferiblemente, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, metóxido de sodio, monóxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 200°C y preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0.5 horas a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Paso A3

Este paso es el paso de producir el compuesto representado por la fórmula (I).

Este paso se lleva a cabo al causar una reacción, en un solvente y, si se desea, en la presencia de un depurador, entre un ácido y el compuesto representado por la fórmula (VI).

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de éteres o hidrocarburos halogenados y más preferiblemente,

tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o diclorometano.

El depurador utilizado en este paso es preferiblemente trialquilsilano o aril éter y más preferiblemente, trietilsilano o anisol.

El ácido utilizado en este paso es preferiblemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y más preferiblemente, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 200°C y preferiblemente de temperatura ambiente a 150°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

También, este paso se realiza por la desprotección del compuesto representado por la fórmula (VI) en un solvente y en la presencia de un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno.

El solvente usado en este caso es preferiblemente cualquiera de éteres o alcoholes, y más preferiblemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

El catalizador es preferiblemente un catalizador de paladio cero-valente, y más preferiblemente, carbono activado con paladio o carbono activado con hidróxido de paladio.

La temperatura de reacción es generalmente de -20°C a 120°C y preferiblemente de 0°C a 80°C.

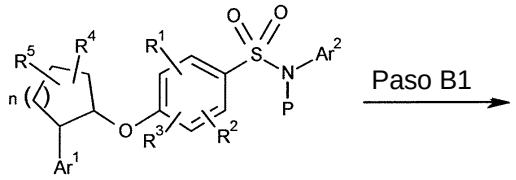
El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

Un compuesto representado por la fórmula (Ia) o (Ib) es un isómero óptico del compuesto representado por la fórmula (I) y se produce mediante la combinación del método A con el método B descrito a continuación.

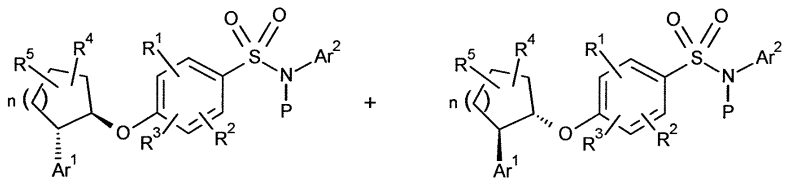
El método B es un método para producir isómeros ópticos (VIa) y (VIb) del compuesto (VI) por resolución óptica después del paso A2 en el método A. El compuesto representado por la fórmula (Ia) o (Ib) es producido a través de paso A3 del isómero óptico (VIa) o (VIb).

Método B

Fórmula 9



(VI)



(VIa) (VIb)

En las fórmulas anteriores, Ar^1, Ar^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, P y n representan lo mismo como se definió anteriormente.

Paso B1

Este paso es el paso de producir los compuestos representados por las fórmulas (VIa) y (VIb). Este paso se realiza al resolver ópticamente el compuesto representado por la fórmula (VI) en los compuestos representados por (VIa) y (VIb) al utilizar una columna quiral.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente alguno de sus hidrocarburos, alcoholes o solventes mezclados y más preferiblemente, un solvente mezclado de hexano e isopropanol o un solvente mezclado de hexano y etanol.

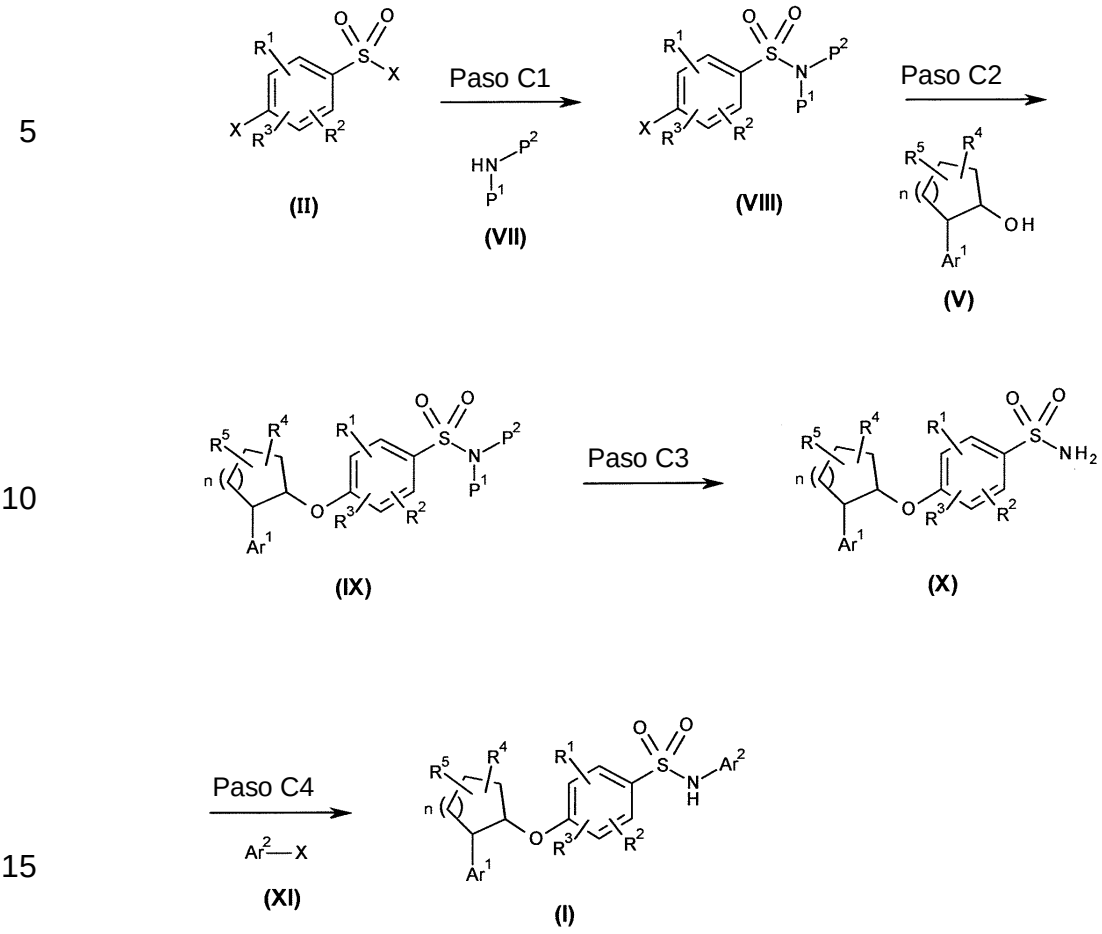
La columna utilizada en la resolución óptica no es particularmente limitada mientras es una columna quiral capaz de resolución óptica. Se prefiere CHIRALPAK (marca registrada) AD-H o CHIRALPAK (marca registrada) IC fabricada por Daicel Corp.

La temperatura a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 40°C y preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

El método C es otro método para producir el compuesto representado por la fórmula (I).

Método C

Fórmula 10



En las fórmulas anteriores, Ar^1, Ar^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, P^1, P^2, X y n representan lo mismo como se definió anteriormente.

Paso C1

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (VIII).

Este paso se lleva a cabo al causar una reacción, en un solvente

y en presencia de una base, entre un compuesto representado por la fórmula (II) y un compuesto representado por fórmula (VII).

El compuesto representado por la fórmula (II) y el compuesto representado por fórmula (VII) utilizado en este paso son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente de compuestos conocidos utilizados como materiales de inicio por métodos conocidos o métodos similares a los métodos conocidos.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente alguno de los éteres, nitrilos o hidrocarburos halogenados, y más preferiblemente, tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano.

La base utilizada en este paso es preferiblemente alguno de carbonatos de metales alcalinos o bases orgánicas, y más preferiblemente, carbonato de potasio, piridina, 4-(N,N-dimetilamino)piridina, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (DABCO), LiHMDS o 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 100°C y preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0.5 horas a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Paso C2

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (IX).

Este paso se lleva a cabo al causar una reacción, en un solvente y en la presencia de una base, entre el compuesto representado por la fórmula (V) y el compuesto representado por la fórmula (VIII).

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de éteres o amidas, y más preferiblemente, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

La base utilizada en este paso es preferiblemente cualquiera de alcóxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos o hidróxidos de metales alcalinos, y más preferiblemente, t-butóxido de sodio, t-butóxido de potasio, metóxido de sodio, monóxido de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 200°C y preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0.5 horas a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

Paso C3

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (X).

Este paso se lleva a cabo al causar una reacción, en un solvente y, si se desea, en la presencia de un depurador, entre un ácido y el compuesto representado por la fórmula (IX).

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de éteres o hidrocarburos halogenados y más preferiblemente, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o diclorometano.

El depurador utilizado en este paso es preferiblemente trialquilsilano o aril éter y más preferiblemente, trietilsilano o anisol.

El ácido utilizado en este paso es preferiblemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y más preferiblemente, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 200°C y preferiblemente de temperatura ambiente a 150°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

Alternativamente, este paso se realiza también mediante la desprotección del compuesto representado por la fórmula (IX) en un solvente y en la presencia de un catalizador de paladio bajo una atmósfera de

hidrógeno.

El solvente usado en este caso es preferiblemente cualquiera de éteres o alcoholes, y más preferiblemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

El catalizador utilizado preferiblemente es un catalizador de paladio cero-valente, y más preferiblemente, carbono activado con paladio o carbono activado con hidróxido de paladio.

La temperatura de reacción es generalmente de -20°C a 120°C y preferiblemente de 0°C a 80°C.

El tiempo de reacción es generalmente 1 hora a 48 horas y preferiblemente 2 horas a 24 horas.

Paso C4

Este paso es el paso de producir el compuesto representado por la fórmula (I).

Este paso se lleva a cabo al causar una reacción, en un solvente y en la presencia de una base, entre el compuesto representado por la fórmula (X) y un compuesto representado por la fórmula (XI). Este paso puede ser realizado en la presencia de un catalizador de cobre y su ligando.

El compuesto representado por la fórmula (XI) utilizado en este paso es un compuesto conocido o puede producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos utilizados como materiales de inicio por métodos conocidos o métodos similares a los métodos conocidos.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera

de los éteres, amidas o hidrocarburos halogenados, y más preferiblemente, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida o diclorometano.

La base utilizada en este paso es preferiblemente cualquiera de las bases orgánicas o carbonatos de metales alcalinos, y más preferiblemente, trietilamina, carbonato de cesio o carbonato de potasio.

El catalizador de cobre utilizado en este paso es preferiblemente cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I) o trifluorometanosulfonato de cobre (I).

El ligando utilizado en este paso es preferiblemente N,N'-dimetiletilendiamina, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina o N,N'-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 200°C y preferiblemente de temperatura ambiente a 150°C.

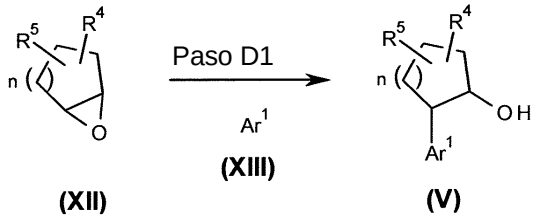
El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

El compuesto representado por la fórmula (V) puede ser producido de acuerdo con los métodos D a H.

El método D es un método para producir el compuesto representado por la fórmula (V).

Método D

Fórmula 11



(XII) (V)

En las fórmulas anteriores, Ar^1, R^4, R^5, y n representan lo mismo a lo definido anteriormente.

Paso D1

Este paso es el paso de producir el compuesto representado por la fórmula (V).

Este paso se realiza mediante la conversión de un compuesto representado por la fórmula (XIII) a una sal metálica por desprotonación o intercambio de metal de halógeno en un solvente y luego reaccionar la sal metálica con un compuesto representado por la fórmula (XII).

El compuesto representado por la fórmula (XII) y el compuesto representado por la fórmula (XIII) utilizada en este paso son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente de compuestos conocidos utilizados como materiales de inicio por métodos conocidos o métodos similares a los métodos conocidos.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de los éteres, hidrocarburos o hidrocarburos halogenados, y más

preferiblemente, tetrahidrofurano, tolueno o diclorometano.

El reactivo de intercambio de metal de halógeno o desprotonación utilizado en este paso es preferiblemente haluro de alquil magnesio o metal alcalino de alquilo, y más preferiblemente, n-butil litio, sec-butil litio o cloruro de isopropil magnesio.

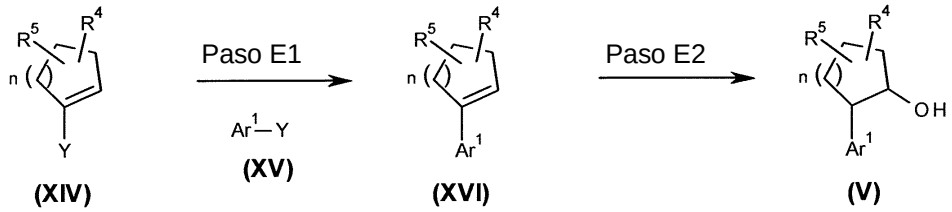
La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de -100°C a 100°C y preferiblemente de -80°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0.5 horas a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

El método E es otro método para producir el compuesto representado por la fórmula (V).

Método E

Fórmula 12



(XIV) **(XV)** **(XVI)** **(V)**

En las fórmulas anteriores, Ar^1, R^4, R^5, Y y n representan lo mismo como se define anteriormente.

Paso E1

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (XVI).

Este paso se realiza al causar una reacción, en un solvente y en la presencia de un catalizador, entre un compuesto representado por la fórmula (XIV) y un compuesto representado por la fórmula (XV).

Los compuestos representados por las fórmulas (XIV) y (XV) utilizados en este paso son compuestos conocidos o pueden ser fácilmente producidos a partir de compuestos conocidos utilizados como materiales de inicio por métodos conocidos o métodos similares a los métodos conocidos.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de éteres, amidas, agua o sus solventes mezclados, y más preferiblemente, un solvente mezclado de 1,4-dioxano o agua, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

El catalizador utilizado en este paso es preferiblemente un catalizador de paladio cero-valente o un catalizador de paladio divalente y más preferiblemente, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de [1,1'-bis (difenilofosfino)ferroceno]paladio (II) o dicloruro de [1,2-bis (difenilofosfino)etano]paladio (II).

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 150°C y preferiblemente de temperatura ambiente a 120°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0.5 horas a 60

horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

Paso E2

Este paso es el paso de producir el compuesto representado por la fórmula (V).

Este paso es realizado por hidroboración del compuesto representado por la fórmula (XVI) en un solvente, seguido por la oxidación.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de los éteres, y más preferiblemente, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano.

El agente de hidroboración utilizado en este paso es preferiblemente un complejo de borano-tetrahidrofurano o un complejo de borano-dimetil sulfuro.

El agente oxidante utilizado en este paso es preferiblemente el peróxido de hidrógeno o tetrahidrato de perborato de sodio.

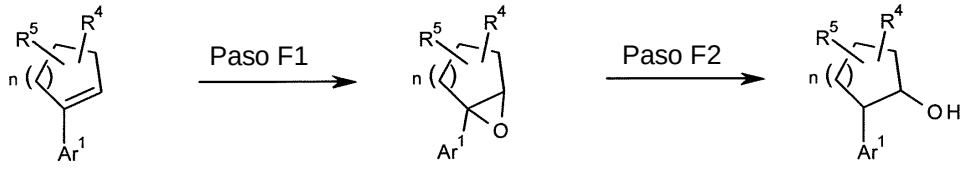
La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 150°C y preferiblemente de temperatura ambiente a 120°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0.5 horas a 60 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

El método F es otro método para producir el compuesto representado por la fórmula (V).

Método F

Fórmula 13



(XVI) (XVII) (V)

En las fórmulas anteriores, Ar^1, R^4, R^5, y n representan lo mismo a lo definido anteriormente.

Paso F1

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (XVII).

Este paso es realizado por epoxidación del compuesto representado por la fórmula (XVI) en un solvente.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de cetonas o hidrocarburos halogenados, y más preferiblemente, cloroformo o diclorometano.

El reactivo de epoxidación utilizado en este paso es preferiblemente ácido 3-cloroperbenzoico o peroximonosulfato de potasio.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de -20°C a 120°C y preferiblemente de 0°C a 80°C.

El tiempo de reacción de este paso es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a

aproximadamente 24 horas.

Paso F2

Este paso es el paso de producir el compuesto representado por la fórmula (V).

Este paso se realiza al reducir el compuesto representado por la fórmula (XVII) en un solvente.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de éteres o alcoholes, y más preferiblemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

El agente reductor utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de borohidruros de metal alcalino o los compuestos de hidruro de aluminio, y más preferiblemente, borohidruro de sodio o hidruro de litio aluminio.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de -20°C a 120°C y preferiblemente de 0°C a 80°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

Este paso también se realiza mediante la reducción del compuesto representado por la fórmula (XVII) en un solvente y en la presencia de un catalizador bajo una atmósfera de hidrógeno o bajo una atmósfera de nitrógeno en la presencia de un catalizador.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de éteres o alcoholes, y más preferiblemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

El catalizador utilizado en este paso es preferiblemente un catalizador de paladio o un catalizador de níquel, y más preferiblemente, carbono activado con paladio, carbono activado con hidróxido de paladio o níquel Raney.

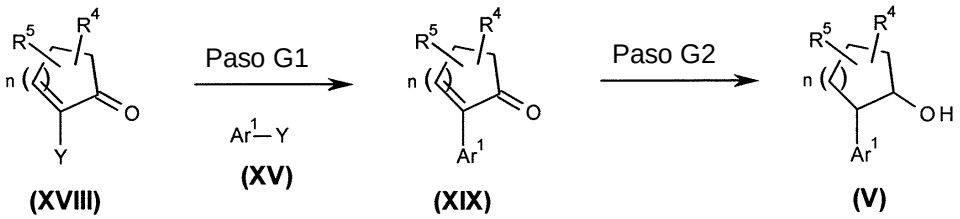
La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 200°C y preferiblemente de temperatura ambiente a 120°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

El método G es otro método para producir el compuesto representado por la fórmula (V).

Método G

Fórmula 14



En las fórmulas anteriores, Ar^1, R^4, R^5, P^1, P^2, Y y n representan lo mismo a lo definido anteriormente.

Paso G1

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (XIX).

Este paso se realiza al causar una reacción, en un solvente y en la presencia de un catalizador, entre un compuesto representado compuesto representado por la fórmula (XVIII) y un compuesto representado por la fórmula (XV).

Los compuestos representados por las fórmulas (XVIII) y (XV) utilizados en este paso son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente de compuestos conocidos utilizados como materiales de inicio por métodos conocidos o métodos similares a los métodos conocidos.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de éteres, amidas, agua o sus solventes mezclados, y más preferiblemente, un solvente mezclado de 1,4-dioxano y agua, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

El catalizador utilizado en este paso es preferiblemente un catalizador de paladio cero-valente o un catalizador de paladio divalente y más preferiblemente, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de [1,1'-bis (difenilofosfino)ferroceno]paladio (II) o dicloruro de [1,2-bis (difenilofosfino)etano]paladio (II).

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 150°C y preferiblemente de temperatura ambiente a 120°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0.5 horas a 60 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

Paso G2

Este paso es el paso de producir el compuesto representado por la fórmula (V).

Este paso se realiza al reducir el compuesto representado por la fórmula (XIX) en un solvente.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de éteres o alcoholes y más preferiblemente, tetrahidrofurano, etanol o metanol.

El agente reductor utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de borohidruros de metal alcalino o los compuestos de hidruro de aluminio, y más preferiblemente, borohidruro de sodio o hidruro de litio aluminio.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de -20°C a 120°C y preferiblemente de 0°C a 80°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a

aproximadamente 24 horas.

Este paso también se realiza mediante la reducción del compuesto representado por la fórmula (XIX) en un solvente y en la presencia de un catalizador bajo una atmósfera de hidrógeno o bajo una atmósfera de nitrógeno en la presencia de un catalizador.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de éteres o alcoholes, y más preferiblemente, tetrahidrofurano, metanol o etanol.

El catalizador utilizado en este paso es preferiblemente un catalizador de paladio o un catalizador de níquel, y más preferiblemente, carbono activado con paladio, carbono activado con hidróxido de paladio o níquel Raney.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 200°C y preferiblemente de temperatura ambiente a 120°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

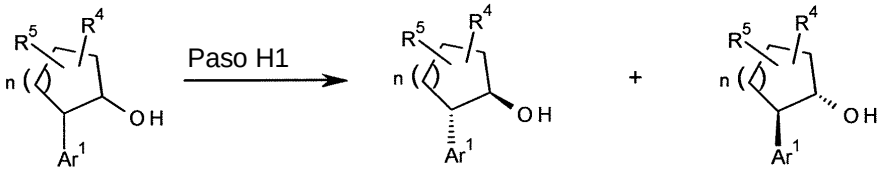
Un compuesto representado por la fórmula (Va) o (Vb) es un isómero óptico del compuesto representado por la fórmula (V) y se produce mediante la combinación de métodos D a G con el método H descrito a continuación.

El método H es un método para producir los isómeros ópticos

(Va) y (Vb) del compuesto (V) por resolución óptica. El compuesto representado por la fórmula (Ia) o (Ib) se produce a través de los pasos A2 y A3 del isómero óptico (Va) o (Vb).

Método H

Fórmula 15



(V) (Va) (Vb)

En las fórmulas anteriores, Ar^1, R^4, R^5, y n representan lo mismo a lo definido anteriormente.

Paso H1

Este paso es el paso de producir los compuestos representados por las fórmulas (Va) y (Vb). Este paso se realiza al resolver ópticamente el compuesto representado por la fórmula (V) en los compuestos representados por las fórmulas (Va) y (Vb) al utilizar una columna quiral.

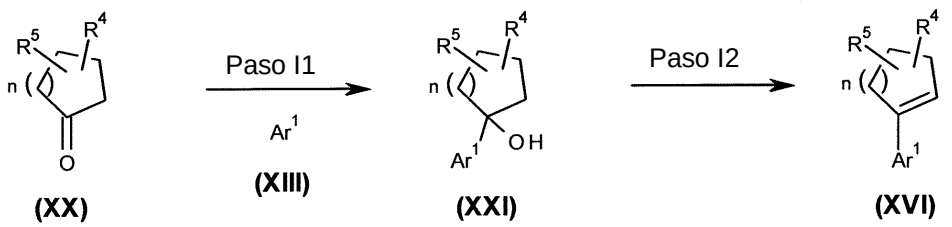
El solvente utilizado en este paso es preferiblemente alguno de sus hidrocarburos, alcoholes o solventes mezclados y más preferiblemente, un solvente mezclado de hexano e isopropanol o un solvente mezclado de hexano y etanol.

La columna utilizada en la resolución óptica puede ser cualquiera de aquellas ejemplificadas anteriormente.

La temperatura a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 40°C y preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

El método I es otro método para producir el compuesto representado por la fórmula (XVI).

Fórmula 16



En las fórmulas anteriores, Ar^1, R^4, R^5, y n representan lo mismo a lo definido anteriormente.

Paso I1

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (XXI).

Este paso se realiza mediante la conversión de un compuesto representado por la fórmula (XIII) a una sal de metal por desprotonación o intercambio de metal de halógeno en un solvente y luego hacer reaccionar la sal de metal con un compuesto representado por la fórmula (XX).

Los compuestos representados por las fórmulas (XIII) y (XX) utilizados en este paso son compuestos conocidos o pueden producirse fácilmente a partir de compuestos conocidos utilizados como materiales de inicio por métodos conocidos o métodos similares a los métodos conocidos.

El solvente utilizado en este paso es preferiblemente cualquiera de los éteres, hidrocarburos o hidrocarburos halogenados, y más preferiblemente, tetrahidrofurano, tolueno o diclorometano.

El reactivo de intercambio de metal de halógeno o desprotonación utilizado en este paso es preferiblemente haluro de alquil magnesio o metal alcalino de alquilo, y más preferiblemente, n-butil litio, sec-butil litio o cloruro de isopropil magnesio.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de -100°C a 100°C y preferiblemente de -80°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0.5 horas a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente una hora a aproximadamente 24 horas.

Paso I2

Este paso es el paso de producir el compuesto representado por fórmula (XVI).

Este paso se realiza provocando una reacción en un solvente, entre un ácido y el compuesto representado por la fórmula (XXI).

El solvente utilizado en este paso es preferentemente cualquiera de alcoholes, hidrocarburos aromáticos o hidrocarburos halogenados y más preferentemente, etanol, tolueno o diclorometano.

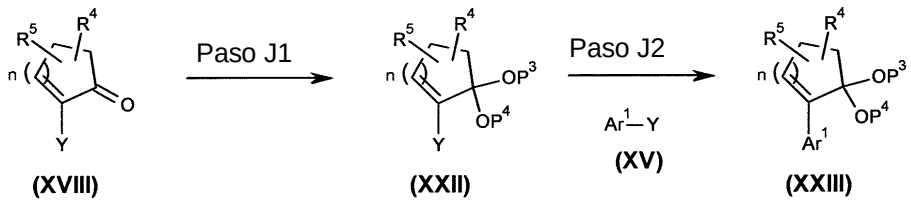
El ácido utilizado en este paso es preferiblemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico y más preferentemente, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético o ácido p-toluenosulfónico.

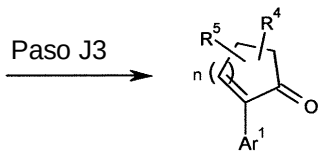
La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 200°C y preferiblemente de temperatura ambiente a 150°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

Método J

Fórmula 17





En las fórmulas anteriores, Ar^1, R^4, R^5, P^4, P^5, Y y n representan lo mismo a lo definido anteriormente.

Paso J1

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (XXII).

Este paso se lleva a cabo al causar una reacción, en un solvente y en presencia de un agente deshidratante o en condiciones de deshidratación, entre un ácido y el compuesto representado por la fórmula (XVIII).

El solvente utilizado en este paso es preferentemente cualquiera de hidrocarburos aromáticos, y más preferentemente, etanol o benceno.

El ácido utilizado en este paso es preferiblemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y más preferentemente, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico.

El agente deshidratante utilizado en este paso es preferentemente un ortoéster y más preferentemente, ácido clorhídrico o trimetoximetano, trimetoxietano o trietoxietano.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 200°C y preferiblemente de temperatura ambiente a 150°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a

aproximadamente 24 horas.

Paso J2

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (XXIII).

Este paso se realiza provocando una reacción, en un solvente y en presencia de un catalizador, entre el compuesto representado por la fórmula (XXII) y un compuesto representado por la fórmula (XV).

El compuesto representado por la fórmula(XV) utilizada en este paso es un compuesto conocido o puede producirse fácilmente de compuestos conocidos utilizados como materiales de partida por métodos conocidos o métodos similares a los métodos conocidos.

El solvente utilizado en este paso es preferentemente cualquiera de éteres, amidas, agua o solventes mezclados de los mismos y más preferentemente, un solvente mezclado de 1,4-dioxano y agua, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida.

El catalizador utilizado en este paso es preferiblemente un catalizador de paladio cero-valente o un catalizador de paladio divalente y más preferiblemente, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de [1,1'-bis (difenilofosfino)ferroceno]paladio (II) o dicloruro de [1,2-bis (difenilofosfino)etano]paladio (II).

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 150°C y preferiblemente de temperatura ambiente a

120°C.

El tiempo de reacción de esta reacción es de 0.5 horas a 60 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

Paso J3

Este paso es el paso de producir el compuesto representado por la fórmula (XIX).

Este paso se realiza provocando una reacción, en un solvente acuoso, entre un ácido y el compuesto representado por la fórmula (XXIII).

El solvente utilizado en este paso es preferentemente cualquiera de alcoholes o éteres y más preferentemente, etanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano.

El ácido utilizado en este paso es preferiblemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y más preferentemente, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico.

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de 0°C a 200°C y preferiblemente de temperatura ambiente a 150°C.

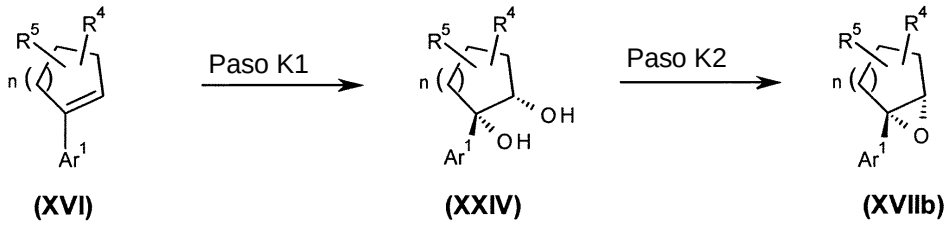
El tiempo de reacción de esta reacción es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

El método K es otro método para producir un compuesto

ópticamente activo representado por la fórmula (XVIIb) del compuesto representado por la fórmula (XVII). También, puede producirse un enantiómero del mismo seleccionando apropiadamente un reactivo en el paso K1.

Método K

Fórmula 18



(XVI) **(XXIV)** **(XVIIb)**

En las fórmulas anteriores, Ar^1, R^4, R^5, y n representan lo mismo a lo definido anteriormente.

Paso K1

Este paso es el paso de producir un compuesto representado por la fórmula (XXIV).

Este paso se realiza al convertir el compuesto representado por la fórmula (XVI) al diol ópticamente activo en un solvente.

El solvente utilizado en este paso es preferentemente cualquiera de alcoholes, agua o solventes mezclados de los mismos, y más preferiblemente, un solvente mezclado de t-butanol y agua.

El reactivo para la conversión simétrica al diol usado en este paso es preferiblemente la mezcla-ADα o mezcla-ADβ (Sigma-Aldrich Corp.).

La temperatura de reacción a ser empleada en este paso es generalmente de -20°C a 120°C y preferiblemente de 0°C a 80°C.

El tiempo de reacción de este paso está en el orden de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

Paso K2

Este paso es el paso de producir el compuesto representado por la fórmula (XVIIb).

Este paso se realiza sometiendo el compuesto representado por la fórmula (XXIV) a (I) una reacción con un ortoéster en presencia de un ácido, (II) una reacción con un haluro de ácido en presencia de una base, o (III) un tratamiento con una base, en un solvente.

El solvente utilizado en (I) es preferentemente cualquiera de los hidrocarburos halogenados y más preferentemente, diclorometano.

El ácido utilizado en (I) es preferiblemente un ácido orgánico o un ácido inorgánico, y más preferentemente, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido p-toluenosulfónico.

El ortoéster utilizado en (I) es preferentemente trimetoximetano, trimetoxietano o trietoxietano.

La temperatura de reacción a ser empleada en (I) es

generalmente de -20°C a 120°C y preferiblemente de 0°C a 80°C.

El tiempo de reacción de (I) es de 1 hora a 96 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas.

El solvente utilizado en (II) es preferentemente cualquiera de nitrilos, y más preferentemente, acetonitrilo.

La base utilizada en (II) es preferentemente cualquiera de sales de metal alcalino y más preferentemente, bromuro de potasio, bromuro de sodio o bromuro de litio.

El haluro de ácido usado en (II) es preferentemente haluro de ácido acético, haluro de ácido fórmico o haluro de ácido propiónico y más preferentemente, bromuro de propionilo o bromi de acetilo.

La temperatura de reacción a ser empleada en (II) es generalmente de -20°C a 120°C y preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de (II) es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

El solvente utilizado en (III) es preferentemente cualquiera de alcoholes, y más preferentemente, etanol o metanol.

La base utilizada en (III) es preferentemente cualquiera de carbonatos de metal alcalino y más preferentemente, bromuro de potasio, bromuro de litio o carbonato de sodio.

La temperatura de reacción a ser empleada en (III) es generalmente de -20°C a 120°C y preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción de (III) es de 1 hora a 48 horas, y la reacción generalmente se completa en aproximadamente 2 horas a aproximadamente 24 horas.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá ahora más a detalle con referencia a los ejemplos y ejemplos de prueba, pero el alcance de la presente invención no está limitado a estos ejemplos.

En los ejemplos abajo descritos, se realizó la elución en cromatografía de columna bajo observación por medio de TLC (cromatografía de capa fina). En la observación por TLC, se adoptó gel de sílice 60F254 fabricado por Merck & Co. como la placa de TLC; se adoptó un solvente utilizado como un solvente de elución en la cromatografía de columna como un solventes de desarrollo; y se adoptó un detector de UV como un método de detección. Se utilizó gel de sílice SK-85 (malla 230-400) también fabricado por Merck & Co. o Chromatorex NH (malla 200-350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. como el gel de sílice para las columnas. Además de la cromatografía de columna general, un aparato de cromatografía automática (Purif-α2 o Purif-espoir2) fabricado por Shoko Scientific Co., Ltd. se usó de

forma apropiada. Un solvente descrito en cada ejemplo se usó como un solvente de elución en una relación especificada (o en una relación apropiadamente cambiada si es necesario) Las abreviaturas que se usan en los ejemplos significan lo siguiente:

mg: miligramo, g: gramo, ml: mililitro, MHz: megahertz.

En los ejemplos abajo descritos, los espectros de resonancia magnética nuclear (en adelante, referida como ^{1}H-RMN) se indican en δ valores (ppm) en términos de valores de desplazamiento químico con tetrametilsilano usado como el estándar. Los patrones de división están representados por una s para singlete, d para doblete, t para triplete, q para cuarteto, m para múltiple, y br para amplio.

Los datos de difracción de rayos-x de polvo se determinaron con el siguiente equipo bajo las siguientes condiciones de medición:

Fabricante del equipo: Rigaku Corp.

Modelo: RINT TTR-III

Fuente: Rayos deα Cu-K

Longitud de onda (angstrom): 1.54

Detector: contador de centelleo

Sistema óptico: método de haz paralelo

Voltaje del tubo (kV): 50

Corriente del tubo (mA): 300

Intervalo de exploración 2θ (grados): 2 a 40

Paso de muestreo (grad): 0.02

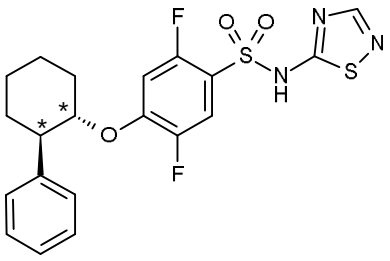
Velocidad de exploración (grad/min): 2

Portamuestras: portamuestras no reflejante

EJEMPLO 1

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Fórmula 19



(1a) N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

A una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (WO2010079443; 600 mg, 1.35 mmol) y (1S*,2R*)-2-fenilciclohexanol (240 mg, 1.36 mmol) en DMSO (6.0 ml), hidruro de sodio (63%; 100 mg, 2.63 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la

concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (270 mg, 33%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.40-1.68 (4H, m), 1.86-2.05 (3H, m), 2.17-2.21 (1H, m), 2.82-2.89 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.25 (1H, dt, d=3.9, 10.6 Hz), 5.21 (2H, s), 6.18 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.30-6.34 (2H, m), 7.13-7.24 (6H, m), 7.34 (1H, dd, J=6.7, 10.2 Hz), 8.17 (1H, s).

(1b) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (270 mg, 0.449 mmol) preparada en el ejemplo 1a y trietilsilano (0.30 ml) en diclorometano (3.0 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 95:5) para dar el compuesto del título (186 mg, 92%) como un sólido incoloro.

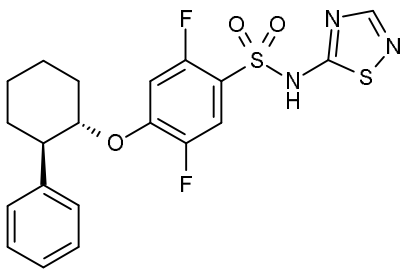
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.70 (4H, m), 1.82-2.02 (3H, m), 2.20-2.23 (1H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 4.27 (1H, dt, d=4.33, 10.6 Hz), 6.47 (1H, dd, J=5.1, 11.4 Hz), 7.10-7.21 (5H, m), 7.49 (1H, dd, J=4.7, 9.8 Hz), 8.05 (1H, s).

EM (FAB)m/z: 452[M+H]+.

EJEMPLO 2

2,5-Difluoro-4-{[(1S,2R)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Fórmula 20



(2a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (WO2010079443;126 mg, 0.283 mmol), (1S,2R)-2-fenilciclohexanol (50.0 mg, 0.284 mmol), hidruro de sodio (63%; 21.6 mg, 0.567 mol) y DMSO (2.0 ml), para producir el compuesto del título (55.7 mg, 33%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.40-1.68 (4H, m), 1.86-2.05 (3H, m), 2.17-2.21 (1H, m), 2.82-2.89 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.25 (1H, dt, d=3.9, 10.6 Hz), 5.21 (2H, s), 6.18 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.30-6.34 (2H, m), 7.13-7.24 (6H, m), 7.34 (1H, dd, J=6.7, 10.2 Hz), 8.17 (1H, s).

(2b) 2,5-Difluoro-4-{[(1S,2R)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (55.7 mg, 0.0926 mmol) preparada en el ejemplo 2a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (31.0 mg, 74%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.70 (4H, m), 1.82-2.02 (3H, m), 2.20-2.23 (1H, m), 2.83-2.89 (1H, m), 4.27 (1H, dt, d=4.33, 10.6 Hz), 6.47 (1H, dd, J=5.1, 11.4 Hz), 7.10-7.21 (5H, m), 7.49 (1H, dd, J=4.7, 9.8 Hz), 8.05 (1H, s).

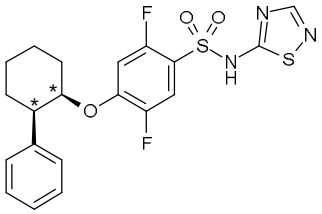
EM (ESI)m/z: 452[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=-53.24 (c 0.216, DMSO).

EJEMPLO 3

2,5-Difluoro-4-{[(1R*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Fórmula 21



(3a) N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1R*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (WO2010079443; 177 mg, 0.397 mmol), (1R*,2R*)-2-fenilciclohexanol (70.0 mg, 0.397 mmol), hidruro de sodio (63%; 30.3 mg, 0.794 mol) y DMSO(5.0 ml), para producir el compuesto del título (53.0 mg, 22%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.47-1.70 (4H, m), 1.78-1.81 (1H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.07-2.10 (1H, m), 2.28 (1H, dq, J=3.5, 12.9 Hz), 2.87 (1H, dt, J=3.5, 11.7 Hz), 3.65 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.55 (1H, s), 5.20 (1H, d, J=16.0 Hz), 5.25 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.17 (1H, d, J=2.7 Hz), 6.24 (1H, dd, J=2.7, 11.7 Hz), 6.33 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.13-7.28 (6H, m), 7.43 (1H, dd, J=6.3, 10.2 Hz), 8.16 (1H, s).

(3b) 2,5-Difluoro-4-{[(1R*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1R*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida(53.0 mg, 0.088 mmol) preparada en el ejemplo 3a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml),

para producir el compuesto del título (44.6 mg, 99%) como un sólido incoloro.

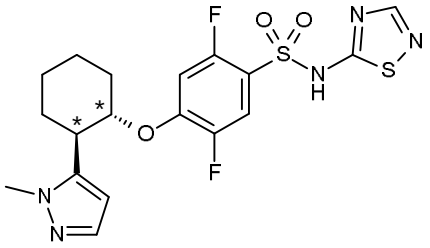
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.50-1.80 (5H, m), 1.95-1.98 (1H, m), 2.10-2.13 (1H, m), 2.29 (1H, dq, J=3.5, 12.5 Hz), 2.86 (1H, d, J=12.1 Hz), 4.56 (1H, s), 6.39 (1H, dd, J=6.3, 11.3 Hz), 7.13-7.28 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J=6.7, 9.8 Hz), 8.04 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 452[M+H]+

EJEMPLO 4

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Fórmula 22



(4a) (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

A una solución de 1-metilpirazol (9.34 g, 114 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (17.1 ml, 114 mmol) en THF (300 ml), butil litio (solución 1.63 M en hexano; 81.7 ml, 133 mmol) se añadió a -78°C. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Después, se agregó a esto óxido de ciclohexeno (13.9 ml, 137 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se añadió

agua (1 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (11.2 g, 55%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.30-1.48 (4H, m), 1.76-1.91 (4H, m), 2.09-2.15 (1H, m), 2.57-2.63 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0 Hz).

(4b) N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida(WO2010079443; 600 mg, 1.35 mmol), (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol(240 mg, 1.33 mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 100 mg, 2.63 mmol) y DMSO(6.0 ml), para producir el compuesto del título (340 mg, 42%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.70 (4H, m), 1.87-1.90 (1H, m), 1.94-1.98 (1H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.17-2.21 (1H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 3.65 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.08 (1H, dt, J=3.9, 10.2 Hz), 5.21 (1H, d, J=15.7 Hz), 5.28 (1H, d, J=15.7 Hz), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.34 (1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 6.34-6.39 (1H, m), 7.15 (1H, d,

J=8.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J=6.7, 10.2 Hz), 8.18 (1H, s).

(4c) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida(340 mg, 0.561 mmol) preparada en el ejemplo 4b, trietilsilano (0.4 ml), ácido trifluoroacético (4.0 ml) y diclorometano (4.0 ml), para producir el compuesto del título (259 mg, 43%) como un sólido incoloro.

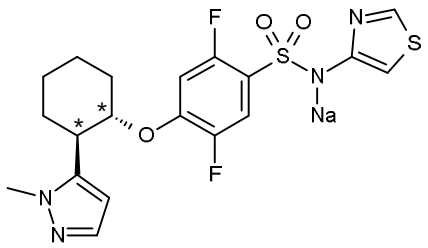
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.37-1.60 (4H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 1.90-1.94 (1H, m), 2.16-2.19 (1H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.57 (1H, dt, J=4.3, 9.8 Hz), 6.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.22 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.34 (1H, dd, J=6.7, 11.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J=6.7, 10.6 Hz), 8.53 (1H, s).

EM (FAB)m/z: 456[M+H]+.

EJEMPLO 5

Sal de Na 2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 23



(5a) [(2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar (1,3-tiazol-4-il)[(2,4,5-trifluorofenil)sulfonil]carbamato de terc-butilo (WO2010079443; 219 mg, 0.555 mmol), el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0.555 mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 42.3 mg, 1.11 mol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (177 mg, 57%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.35 (9H, s), 1.44-1.70 (4H, m), 1.88-1.91 (1H, m), 1.96-1.99 (1H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.26-2.30 (1H, m), 3.00-3.06 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.18 (1H, dt, J=3.9, 10.2 Hz), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.57 (1H, dd, J=6.3, 11.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.49 (1H, d,

J=2.4 Hz), 7.76 (1H, dd, J=6.3, 10.2 Hz), 8.78 (1H, d, J=2.4 Hz).

(5b) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar el [(2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (177 mg, 0.319 mmol) preparado en el ejemplo 5a, ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (260 mg, 87%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.40-1.69 (4H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 1.92-1.95 (1H, m), 2.03-2.07 (1H, m), 2.21-2.25 (1H, m), 2.95-3.01 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.09 (1H, dt, J=3.9, 10.6 Hz), 6.01 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.48 (1H, dd, J=6.3, 11.0 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.33 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.51 (1H, dd, J=7.0, 10.2 Hz), 8.72 (1H, d, J=2.4 Hz).

(5c) Sal de Na 2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la 2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida (51.0 mg, 0.112 mmol) preparada en el ejemplo 5b en metanol (5.0 ml), una solución 1 M de hidróxido de sodio (0.112 ml, 0.112 mol) se añadió. La solución de reacción se concentró para dar el compuesto del título (47.0 mg, 88%) como

un sólido incoloro.

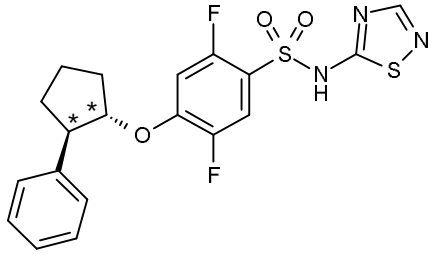
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.24-2.01 (7H, m), 2.24-2.26 (1H, m), 3.04-3.09 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.28-4.32 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.27 (1H, s), 6.74-6.78 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.43-7.46 (1H, m), 8.53 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 455[M+H]+

EJEMPLO 6

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilciclopentil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Fórmula 24



(6a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilciclopentil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida(WO2010079443; 500 mg, 1.12 mmol), (1S*,2R*)-2-fenilciclopentanol(200 mg, 1.23 mmol), hidruro de sodio (63%; 100 mg, 2.63 mol) y DMSO(5.0 ml), para producir el compuesto del

título (220 mg, 33%)como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.76-1.85 (1H, m), 1.92-1.98 (3H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.70 (6H, s), 4.59-4.63 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.32 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 6.36-6.39 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.21-7.24 (3H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.48 (1H, dd, J=6.7, 10.2 Hz), 8.17 (1H, s).

(6b) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilciclopentil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilciclopentil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida(220 mg, 374 mmol)preparada en el ejemplo 6a, trietilsilano (0.3 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (155 mg, 95%) como un sólido incoloro.

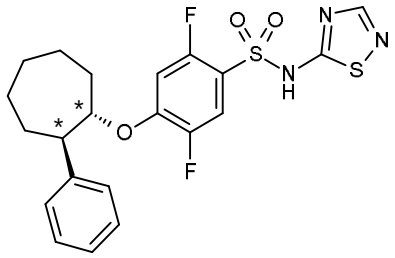
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.75-1.83 (1H, m), 1.91-1.99 (3H, m), 2.13-2.22 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 3.31-3.37 (1H, m), 4.63-4.66 (1H, m), 6.53 (1H, dd, J=6.3, 11.3 Hz), 7.21-7.23 (3H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J=7.0, 10.2 Hz), 8.07 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 438[M+H]+.

EJEMPLO 7

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilcicloheptil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Fórmula 25



(7a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilcicloheptil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida(WO2010079443; 350 mg, 0.786 mmol), (1S*,2R*)-2-fenilcicloheptanol(150 mg, 0.788 mmol), hidruro de sodio (63%; 60 mg, 1.58 mol) y DMSO (4.0 ml), para producir el compuesto del título (140 mg, 29%)como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.49-1.68 (4H, m), 1.80-2.00 (6H, m), 3.04 (1H, dt, J=2.4, 9.4 Hz), 3.62 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.37-4.41 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=15.7 Hz), 5.25 (1H, d, J=15.7 Hz), 6.16 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.22 (1H, dd, J=6.3, 11.4 Hz), 6.33 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 7.13-7.25 (6H, m), 7.34 (1H, dd, J=6.7, 10.2 Hz), 8.16 (1H, s).

(7b) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilcicloheptil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilcicloheptil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida(140 mg, 0.227 mmol) preparada en el ejemplo 7a, trietilsilano (0.3 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (84.4 mg, 80%) como un sólido incoloro.

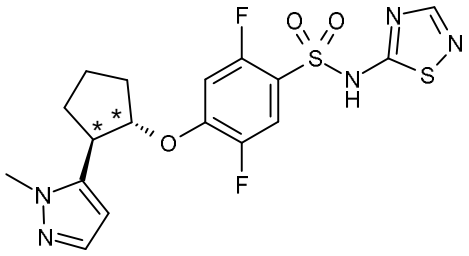
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.53-1.64 (4H, m), 1.81-2.01 (6H, m), 3.05 (1H, dt, J=1.6, 9.8 Hz), 4.38-4.43 (1H, m), 6.35 (1H, dd, J=6.3, 11.7 Hz), 7.10-7.24 (5H, m), 7.52 (1H, dd, J=6.7, 9.8 Hz), 8.04 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 466[M+H]+.

EJEMPLO 8

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Fórmula 26



(8a) (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

A una solución de 1-metilpirazol (13.4 g, 163 mmol) en THF (1 L), n-butil litio (solución 1.63 M en hexano; 100 ml, 163 mmol) se añadió gota a gota a -78°C durante 40 minutos. A la solución de reacción, se añadió óxido de ciclopenteno (15.1 g, 179 mmol) a -78°C, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (100 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 97:3) para obtener el compuesto del título (5.77 g, 21%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.63-1.91 (4H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 3.03 (1H, q, J=8.3 Hz), 3.86 (3H, s), 4.24 (1H, q, J=6.4 Hz), 6.03 (1H, s), 7.39 (1H, s).

(8b) N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (WO2010079443; 500 mg, 1.12 mmol), el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (200 mg, 1.20 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 100 mg, 2.63 mol)

y DMSO (5.0 ml), para producir el compuesto del título (340 mg, 51%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.76-1.99 (4H, m), 2.17-2.24 (1H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.71 (6H, s), 3.87 (3H, s), 4.57-4.61 (1H, m), 5.29 (2H, s), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.34 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 6.45 (1H, dd, J=6.3, 11.0 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J=6.7, 10.2 Hz), 8.18 (1H, s).

(8c) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (340 mg, 0.574 mmol) preparada en el ejemplo 8b, trietilsilano (0.4 ml), ácido trifluoroacético (4.0 ml) y diclorometano (4.0 ml), para producir el compuesto del título (211 mg, 83%) como un sólido incoloro.

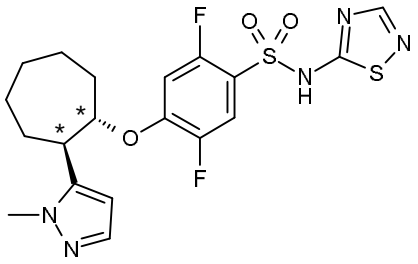
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.76-2.00 (4H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 3.34-3.50 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.60-4.64 (1H, m), 6.07 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.59 (1H, dd, J=6.3, 11.0 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J=6.7, 9.8 Hz), 8.07 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 442[M+H]+.

EJEMPLO 9

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Fórmula 27



(9a) (1S*,2R*)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar 1-metilpirazol (3.66 g, 44.6 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (6.68 ml, 44.6 mmol), n-butil litio (solución 1.63 M en hexano; 32 ml, 52.2 mmol), 1,2-epoxicicloheptano (5.0 g, 44.6 mmol) y THF (60 ml), para producir el compuesto del título (1.13 g, 13%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.56-1.89 (9H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 2.76-2.82 (1H, m), 3.80-3.86 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.4 Hz).

(9b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma

manera que en el ejemplo 1a al usar N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida(WO2010079443; 450 mg, 1.01 mmol), el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol(200 mg, 1.03 mmol) preparado en el ejemplo 9a, hidruro de sodio (63%; 100 mg, 2.63 mol) y DMSO(5.0 ml), para producir el compuesto del título (146 mg, 23%)como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.58-1.97 (10H, m), 3.22 (1H, dt, J=2.7, 9.4 Hz), 3.65 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.30-4.35 (1H, m), 5.23 (1H, d, J=16.0 Hz), 5.29 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.01 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.19 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.31-6.35 (2H, m), 7.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.35 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.41 (1H, dd, J=6.7, 10.2 Hz), 8.18 (1H, s).

(9c) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida(146 mg, 0.236 mmol) preparada en el ejemplo 9b, trietilsilano (0.3 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (86.0 mg, 78%) como un sólido incoloro.

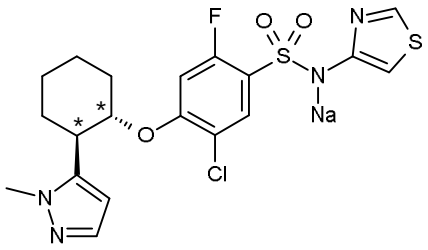
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.54-1.91 (10H, m), 3.26-3.29 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.78-4.82 (1H, m), 6.12 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J=6.3, 11.7 Hz), 7.54 (1H, dd, J=6.7, 10.2 Hz), 8.52 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 470[M+H]+.

EJEMPLO 10

Sal de Na 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 28



(10a) Ácido [(5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico de terc-butilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar ácido [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico de terc-butilo (WO2010079443; 479 mg, 1.17 mmol), el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol(200 mg, 1.11 mmol)preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 84.5 mg, 2.22 mol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (367 mg, 58%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.34 (9H, s), 1.40-1.67 (4H, m), 1.86-1.89 (1H, m), 1.94-1.96 (1H, m), 2.05-2.08 (1H, m), 2.21-2.25 (1H, m), 3.02-3.09 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.21 (1H, dt, J=3.9, 10.2 Hz), 6.03 (1H, d,

J=2.0 Hz), 6.55 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.00 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.77 (1H, d, J=2.4 Hz).

(10b) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar el ácido [(5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico de terc-butilo (367 mg, 0.643 mmol) preparado en el ejemplo 10a, ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (304 mg, 99%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38-1.69 (4H, m), 1.85-1.89 (1H, m), 1.92-1.95 (1H, m), 2.05-2.07 (1H, m), 2.18-2.21 (1H, m), 3.00-3.06 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.10-4.16 (1H, m), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.48 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.89 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.74 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.36 (1H, brs).

(10c) Sal de Na 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 5c al usar la 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida(303 mg, 0.643 mmol) preparada en el ejemplo 10b, y una solución 1 M de

hidróxido de sodio (0.643 ml, 0.643 mol), para producir el compuesto del título (300 mg, 95%) como un sólido incoloro.

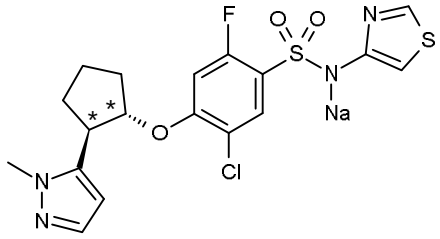
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.44-1.60 (3H, m), 1.66-1.77 (1H, m), 1.85-1.90 (2H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.21-2.24 (1H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.36-4.42 (1H, m), 6.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.28-6.30 (1H, m), 6.80 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.28 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.54 (1H, d, J=2.4 Hz).

EM (ESI)m/z: 471[M+H]+

EJEMPLO 11

Sal de Na 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 29



(11a) [(5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (WO2010079443; 600 mg, 1.46 mmol), el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (270 mg, 1.62 mmol)

preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 110 mg, 2.89 mmol) y DMF (6.0 ml), para producir el compuesto del título (520 mg, 64%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38 (9H, s), 1.80-2.01 (4H, m), 2.24-2.36 (2H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.67-4.70 (1H, m), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.60 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.42 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.79 (1H, d, J=2.4 Hz).

(11b) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar el [(5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbamato de terc-butilo (520 mg, 0.934 mmol) preparado en el ejemplo 11a, ácido trifluoroacético (5.0 ml) y diclorometano (5.0 ml), para producir el compuesto del título (427 mg, 99%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.78-1.95 (4H, m), 2.18-2.33 (2H, m), 3.46-3.50 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.58-4.61 (1H, m), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.51 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.92 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.84 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.2 (1H, brs).

(11c) Sal de Na 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 5c al usar la 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida (427 g, 0.934 mmol) preparada en el ejemplo 11b y una solución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0.467 ml, 0.934 mol), para producir el compuesto del título (412 mg, 92%) como un sólido incoloro.

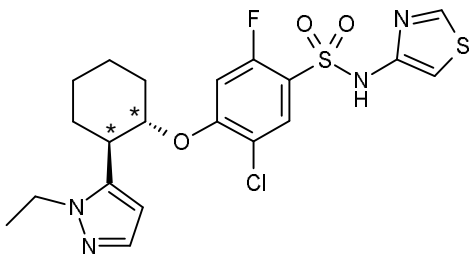
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.59-1.71 (2H, m), 1.78-1.84 (2H, m), 2.18-2.25 (2H, m), 3.42-3.46 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.84-4.87 (1H, m), 5.96-5.98 (1H, m), 6.16 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.97 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.55 (1H, d, J=2.0 Hz).

EM (ESI)m/z: 457[M+H]+.

EJEMPLO 12

5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 30



(12a) (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar 1-etilpirazol (2.50 g, 26.0 mmol), butil litio (solución 1.63 M en hexano; 18.1 ml, 29.5 mmol), óxido de ciclohexano (2.97 g, 30.3 mmol) y THF (60 ml), para producir el compuesto del título (2.86 g, 57%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.30-1.47 (4H, m), 1.43 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.66 (1H, brs), 1.76-1.79 (1H, m), 1.87-1.90 (2H, m), 2.10-2.13 (1H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 3.61-3.66 (1H, m), 4.10-4.26 (2H, m), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=1.6 Hz).

(12b) Ácido [(5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico de terc-butilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar ácido [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico de terc-butilo (WO2010079443; 222 mg, 0.540 mmol), el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol(100 mg, 0.515 mmol) preparado en el ejemplo 12a, hidruro de sodio (63%; 39.2 mg, 1.03 mmol) y DMF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (125 mg, 41%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.35 (9H, s), 1.44 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.44-1.70 (4H, m), 1.87-1.90 (1H, m), 1.96-1.98 (1H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.24-2.27 (1H, m), 3.04-3.10 (1H, m), 4.12-4.34 (3H, m), 6.04 (1H, s), 6.59

(1H, d, J=11.7 Hz), 7.38 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.79 (1H, s).

(12c) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar el ácido [(5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico de terc-butilo (125 mg, 0.213 mmol) preparado en el ejemplo 12b, ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (70.0 mg, 68%) como un sólido incoloro.

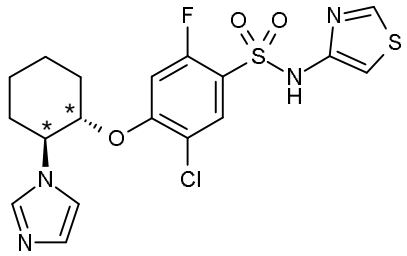
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.41 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.46-1.67 (4H, m), 1.84-1.87 (1H, m), 1.91-1.94 (1H, m), 2.03-2.06 (1H, m), 2.19-2.22 (1H, m), 3.00-3.06 (1H, m), 4.10-4.21 (2H, m), 4.28-4.37 (1H, m), 6.00 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.49 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.88 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.80 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 11.40 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 485[M+H]+.

EJEMPLO 13

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 31



(13a) Ácido [(5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi}fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico de terc-butilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar ácido [(5-cloro-2,4-difluorofenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico de terc-butilo (WO2010079443; 390 mg, 0.949 mmol), (1S*,2R*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexanol (Heterocycles, 31(3), 537-48, 1990; 160 mg, 0.963 mmol), hidruro de sodio (63%; 75.0 mg, 1.97 mmol) y DMF (4.0 ml), para producir el compuesto del título (340 mg, 64%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.36 (9H, s), 1.50-1.65 (3H, m), 1.87-2.00 (3H, m), 2.30-2.35 (2H, m), 4.21-4.28 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=11.0 Hz), 7.01 (2H, d, J=1.2 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.63 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.78 (1H, d, J=2.4 Hz).

(13b) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar el ácido [(5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi}fenil)sulfonil](1,3-tiazol-4-il)carbámico de terc-butilo (340 mg, 0.610 mmol) preparado en el ejemplo 13a, ácido trifluoroacético (5.0 ml) y diclorometano (5.0 ml), para producir el compuesto del título (292 mg, 67%) como un sólido incoloro.

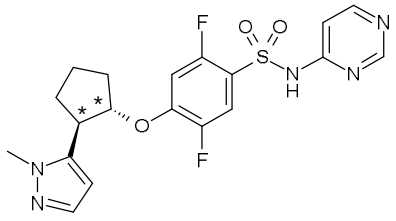
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.48-1.60 (4H, m), 1.90-1.95 (1H, m), 2.03-2.05 (1H, m), 2.25-2.37 (2H, m), 4.30-4.37 (1H, m), 4.65-4.72 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=11.0 Hz), 6.93 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.25-7.28 (2H, m), 7.84 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 9.25 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 457[M+H]+.

EJEMPLO 14

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 32



(14a) N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina

Una solución de 4-aminopirimidina (20.0 g, 210 mmol), 2,4-dimetoxibenzaldehído (69.9 g, 421 mmol) y piperidina (2.08 mL, 21.0 mmol) en tolueno (1 L) se agitó durante 7 horas bajo reflujo, y el solvente se sometió a destilación azeotrópica con agua. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se diluyó con etanol (500 ml). Se agregó a esto borohidruro de sodio (7.96 g, 210 mmol) con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se agregó agua (500 ml), y se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 95:5) para dar el compuesto del título (27.0 g, 52%) como un sólido incoloro:

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.44 (2H, brs), 5.33 (1H, brs), 6.34 (1H, d, J=5.9 Hz), 6.44 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.48 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.15 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.55 (1H, s).

(14b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (0.76 g, 3.10 mmol) preparada en el ejemplo 14a y 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0.70 g, 6.20 mmol) en acetonitrilo (20 ml), cloruro de

2,4,5-trifluorobencenosulfonilo (1.43 g, 6.20 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró en vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 67:33) para dar el compuesto del título (0.72 g, 53%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.42-6.43 (2H, m), 6.99-7.04 (1H, m), 7.13 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.22 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.91-7.96 (1H, m), 8.48 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.78 (1H, s).

(14c) N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.76 g, 1.73 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0.29 g, 1.73 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 100 mg, 2.59 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (0.89 g, 88%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.78-1.97 (4H, m), 2.20-2.33 (2H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.60-4.64 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.40-6.42 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=5.9, 10.7 Hz), 7.18-7.20 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J=6.4,

10.3 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(14d) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.54 g, 1.24 mmol) preparada en el ejemplo 14c, trietilsilano (1.98 ml, 12.4 mmol), ácido trifluoroacético (0.96 ml, 12.4 mmol) y diclorometano (20 ml), para producir el compuesto del título (0.54 g, 99%) como un sólido incoloro.

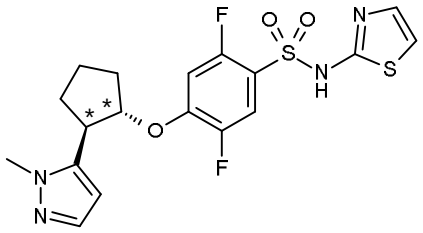
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.66-1.83 (4H, m), 2.19-2.27 (2H, m), 3.47-3.51 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.92-4.95 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.97 (1H, brs), 7.20-7.24 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.68-7.71 (1H, m), 8.25 (1H, brs), 8.57 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 436[M+H]+.

EJEMPLO 15

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida

Fórmula 33



(15a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida

A una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(1,3-tiazol)-2-amina (WO2010/035166; 1.00 g, 4.00 mmol) en THF (12 ml), LiHMDS (1.0 M en THF, 4.8 ml, 4.8 mmol) se añadió a -78°C. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 5 minutos. Después, se agregó a esto cloruro de 2,4,5-trifluorobencenosulfonilo (1.05 g, 4.42 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (960 mg, 54%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.73 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.19

(2H, s), 6.36-6.39 (2H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.42 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.70-7.76 (1H, m).

(15b) N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida(184 mg, 0.414 mmol) preparada en el ejemplo 15a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol(68.7 mg, 0.414 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 31.6 mg, 0.830 mol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (180 mg, 73%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.76-1.83 (1H, m), 1.88-1.98 (3H, m), 2.19-2.25 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.61-4.64 (1H, m), 5.18 (2H, s), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.36-6.38 (2H, m), 6.56 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 6.98 (1H, d, J=3.4 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.38-7.41 (2H, m), 7.58 (1H, dd, J=6.4, 10.3 Hz).

(15c) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-2-

il)bencenosulfonamida(180 mg, 0.305 mmol) preparada en el ejemplo 15b, trietilsilano (0.1 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (110 mg, 82%) como un sólido incoloro.

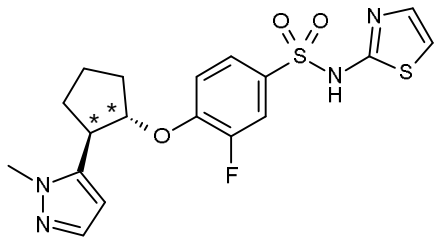
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.77-1.96 (4H, m), 2.19-2.23 (1H, m), 2.27-2.32 (1H, m), 3.44-3.48 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.59-4.62 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.54-6.57 (2H, m), 7.17 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.40 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz).

EM (ESI)m/z: 441[M+H]+.

EJEMPLO 16

3-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida

Fórmula 34



(16a) N-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-difluorobencenosulfonamida

A una solución de 2,4-dimetoxibencilamina (3.35 ml, 22.3 mmol) y piridina (9.02 ml, 111.5 mmol) en diclorometano (75 ml), cloruro de 3,4-difluorobencenosulfonilo (3.04 ml, 22.3 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16

horas. A la solución de reacción se agregó ácido clorhídrico 2 M (100 ml), y se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título (7.66 g, 99%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.72 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.14 (2H, d, J=6.3 Hz), 5.13 (1H, t, J=5.9 Hz), 6.29 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.33 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 6.94 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.13-7.19 (1H, m), 7.47-7.53 (2H, m).

(16b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-3,4-difluorobencenosulfonamida (1.00 g, 2.91 mmol) preparada en el ejemplo 16a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0.73 g, 4.37 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 0.55 g, 14.6 mmol) y DMF (15 ml), para producir el compuesto del título (920 mg, 65%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.78-1.99 (4H, m), 2.16-2.34 (2H, m), 3.43-3.49 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.08 (2H, d, J=6.3 Hz), 4.64-4.68 (1H, m), 5.24 (1H, t, J=6.3 Hz), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.26 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.30 (1H, dd, J=2.0, 8.2 Hz), 6.73 (1H, t, J=8.6 Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.40-7.43 (3H, m).

EM (ESI)m/z: 490[M+H]+.

(16c) 3-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida (0.92 g, 1.88 mmol) preparada en el ejemplo 16b, trietilsilano (1.5 ml), ácido trifluoroacético (15 ml) y diclorometano (15 ml), para producir el compuesto del título (0.60 g, 94%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.77-1.97 (4H, m), 2.18-2.36 (2H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.70-4.74 (1H, m), 6.07 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.86 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.60-7.64 (2H, m).

(16d) 3-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida

Una solución de la 3-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida (0.07 g, 0.21 mmol) preparada en el ejemplo 16c, 2-bromotiazol (0.07 g, 0.41 mmol), yoduro de cobre (0.01 g, 0.04 mmol), trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.01 g, 0.09 mmol) y carbonato de cesio (0.20 g, 0.62 mmol) en DMF (2.0 ml) se agitó a 120°C durante 20 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se concentró en vacío y el residuo se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto del título (75 mg, 86%) como un sólido

incoloro.

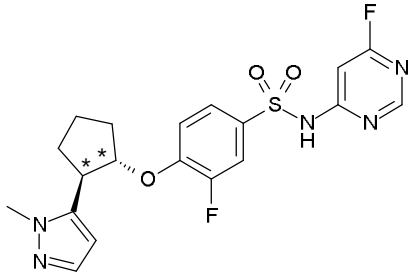
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.78-1.98 (4H, m), 2.20-2.36 (2H, m), 3.42-3.49 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.66-4.69 (1H, m), 6.11 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=6.7 Hz), 6.83 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.14 (1H, d, J=4.7 Hz), 7.48 (1H, s), 7.58-7.63 (2H, m).

EM (ESI)m/z: 423[M+H]+.

EJEMPLO 17

3-Fluoro-N-(6-fluoropirimidin-4-il)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

Fórmula 35



La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 16d al usar la 3-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida (0.07 g, 0.21 mmol) preparada en el ejemplo 16c, 4,6-difluoropirimidina (0.07 g, 0.62 mmol), carbonato de potasio (0.11 g, 0.83 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (56 mg, 63%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.76-1.98 (4H, m), 2.23-2.36

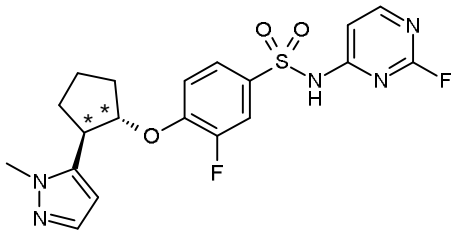
(2H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.69-4.72 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.85 (1H, s), 6.88 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.61-7.67 (2H, m), 8.63 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 436[M+H]+.

EJEMPLO 18

3-Fluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

Fórmula 36



La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 16d al usar la 3-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida (0.10 g, 0.29 mmol) preparada en el ejemplo 16c, 2,4-difluoropirimidina (0.10 g, 0.88 mmol), carbonato de potasio (0.16 g, 1.18 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (56 mg, 63%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.77-1.96 (4H, m), 2.21-2.32 (2H, m), 3.42-3.47 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.68-4.71 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.84 (1H, t, J=8.6 Hz), 7.05 (1H, t, J=3.5 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.64-

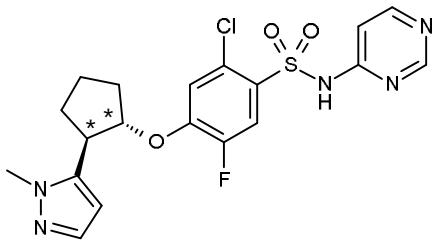
7.68 (2H, m), 8.34 (1H, d, J=7.0 Hz).

EM (ESI)m/z: 436[M+H]+.

EJEMPLO 19

2-Cloro-5-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 37



(19a) 2-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina(150 mg, 0.611 mmol) preparada en el ejemplo 14a, cloruro de 2-cloro-4,5-difluorobencenosulnilo (302 mg, 1.22 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (137 mg, 1.22 mmol) y acetonitrilo (5.0 ml), para producir el compuesto del título (58.8 mg, 21%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.78 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.29 (2H, s), 6.43-6.46 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.26-7.31 (2H, m), 8.23 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.69 (1H, s).

(19b) 2-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (58.8 mg, 0.129 mmol) preparada en el ejemplo 19a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (25.7 mg, 0.155 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 5.9 mg, 0.155 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (50.6 mg, 64%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.64-1.99 (4H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.64-4.67 (1H, m), 5.27 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.32 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.05 (1H, s), 6.41-6.45 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.01 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.05 (1H, d, J=10.3 Hz), 8.39 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.70 (1H, s).

(19c) 2-Cloro-5-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 2-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (50.6 mg, 0.0840 mmol) preparada en el ejemplo 19b, trietilsilano (0.05 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (15.0 mg, 39%) como un sólido incoloro.

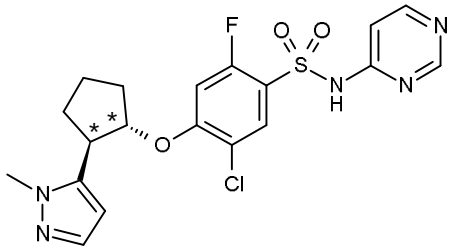
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.78-1.99 (4H, m), 2.23-2.32 (2H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.64-4.67 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.85 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.05 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.39 (1H, s), 7.98 (1H, d, J=10.7 Hz), 8.34 (1H, J=5.9 Hz), 8.65 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 452[M+H]+.

EJEMPLO 20

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 38



(20a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidina-4-amina (150 mg, 0.611 mmol) preparada en el ejemplo 14, cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (302 mg, 1.22 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (137 mg, 1.22 mmol) y acetonitrilo (5.0 ml), para

producir el compuesto del título (71.7 mg, 26%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.41-6.43 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.13 (1H, t, J=7.3 Hz), 8.49 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, s).

(20b) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (71.7 mg, 0.157 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (31.1 mg, 0.187 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 7.1 mg, 0.186 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (79.1 mg, 84%)como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.73-1.98 (4H, m), 2.17-2.35 (2H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.60-4.63 (1H, m), 5.22 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.26 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.06 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.18-7.21 (2H, m), 7.40 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, s).

(20c) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma

manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (79.1 mg, 0.131 mmol) preparada en el ejemplo 20b, trietilsilano (0.05 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (30.0 mg, 51%) como un sólido incoloro.

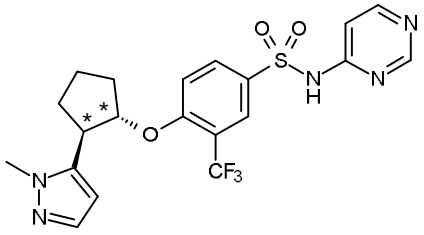
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.79-1.96 (4H, m), 2.20-2.33 (2H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.60-4.63 (1H, m), 6.05 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.26-7.27 (1H, m), 7.39 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.39 (1H, J=4.9 Hz), 8.81 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 452[M+H]+.

EJEMPLO 21

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Fórmula 39



(21a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma

manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (150 mg, 0.611 mmol) preparada en el ejemplo 14a, cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonilo (321 mg, 1.22 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (137 mg, 1.22 mmol) y acetonitrilo (5.0 ml), para producir el compuesto del título (94.7 mg, 33%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.65 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.12-7.14 (2H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 8.14-8.16 (2H, m), 8.53 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.55 (1H, s).

(21b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (94.7 mg, 0.201 mmol) preparada en el ejemplo 21a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (40.1 mg, 0.241 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 9.2 mg, 0.241 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (123 mg, 99%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.62-1.94 (4H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 3.44-3.47 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.80-4.82 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.37-6.39 (2H, m), 6.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.47 (1H, d, J=5.9

Hz), 8.82 (1H, s).

(21c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida (123 mg, 0.199 mmol) preparada en el ejemplo 21b, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (50.0 mg, 54%) como un sólido incoloro.

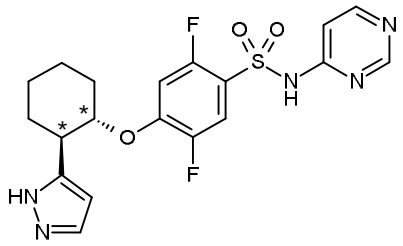
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.76-1.97 (4H, m), 2.15-2.36 (2H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.80-4.82 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.90 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.42 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.16 (1H, J=2.0 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.82 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 468[M+H]+.

EJEMPLO 22

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 40



(22a) (1S*,2R*)-2-[1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 8a al usar 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (5.50 g, 36.1 mmol), n-butil litio (solución en hexano 1.63 M; 24 ml, 39.1 mmol), óxido de ciclohexano (3.80 g, 38.7 mmol) y THF (100 ml), para producir el compuesto del título (270 mg, 3.0%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un aceite incoloro.

(22b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-

N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (360 mg, 0.819 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclohexanol (202 mg, 0.807 mmol) preparado en el ejemplo 22a, hidruro de sodio (63%; 50 mg, 1.32 mmol) y DMF (4.0 ml), para producir el compuesto del título (366 mg, 68%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un aceite incoloro.

(22c) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida (366 mg, 0.547 mmol) preparada en el ejemplo 22b y trietilsilano (0.40 ml) en diclorometano (4.0 ml), ácido trifluoroacético (4.0 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió metanol (4.0 ml), y la mezcla se agitó además a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 95:5) para dar el compuesto del título (182 mg, 61%) como un sólido incoloro.

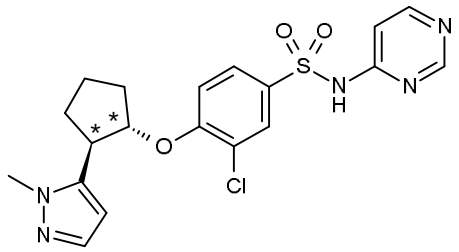
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.32-1.77 (6H, m), 1.90-1.92 (1H, m), 2.10-2.23 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 4.64-4.68 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.96 (1H, brs), 7.22-7.26 (1H, m), 7.38 (1H, s), 7.57-7.60 (1H, m), 8.25 (1H, brs), 8.58 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 436[M+H]+.

EJEMPLO 23

3-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 41



(23a) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (150 mg, 0.611 mmol) preparada en el ejemplo 14a, cloruro de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonilo (280 mg, 1.22 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (137 mg, 1.22 mmol) y acetonitrilo (5.0 ml), para producir el compuesto del título (127 mg, 47%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.68 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.41 (1H, d, J=10.3 Hz), 7.13-7.27 (3H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.51 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.86 (1H, s).

(23b) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (127 mg, 0.290 mmol) preparada en el ejemplo 23a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (50.6 mg, 0.304 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 16.6 mg, 0.435 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (123 mg, 73%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.78-1.99 (4H, m), 2.20-2.34 (2H, m), 3.47-3.51 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.68-4.71 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.40 (2H, m), 6.76 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.0, 5.9 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.47 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.83 (1H, s).

(23c) 3-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (123 mg, 0.211 mmol) preparada en el ejemplo 23b, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml),

para producir el compuesto del título (85.0 mg, 54%) como un sólido incoloro.

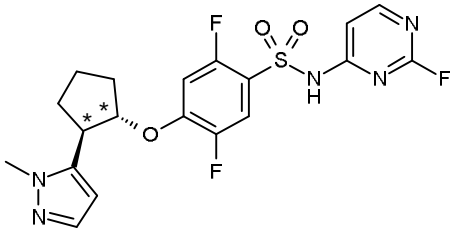
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.79-1.97 (4H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 3.46-3.50 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.70-4.72 (1H, m), 6.07 (1H, s), 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.40 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.97 (1H, J=2.4 Hz), 8.41 (1H, brs), 8.77 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 434[M+H]+.

EJEMPLO 24

2,5-Difluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

Fórmula 42



(24a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoropirimidin-4-amina

Una solución de 2,4-difluoropirimidina (600 mg, 5.17 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (860 mg, 5.17 mmol) en THF (17 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró en vacío, y el residuo se purificó entonces por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:2) para dar el compuesto del título (594 mg, 43%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.36 (2H, d, J=5.5 Hz), 6.47-6.50 (2H, m), 6.58 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.89-7.91 (1H, m), 8.19 (1H, brs).

(24b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 15a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoropirimidin-4-amina (0.20 g, 0.76 mmol) preparada en el ejemplo 24a, LiHMDS (1.0 M en THF, 0.91 ml, 0.91 mmol), cloruro de 2,4,5-trifluorobencenosulfonilo (0.19 g, 0.84 mmol) y THF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (0.22 g, 63%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.43-6.45 (2H, m), 7.01-7.06 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.97 (1H, q, J=8.3 Hz), 7.34 (1H, dd, J=2.0, 5.9 Hz).

(24c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.10 g, 0.23 mmol) preparada en el ejemplo 24b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0.04 g, 0.23 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 0.01 g, 0.28

mmol) y DMF (1.0 ml), para producir el compuesto del título (648 mg, 46%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.76-1.98 (4H, m), 2.21-2.36 (2H, m), 3.45-3.50 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.61-4.65 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.42-6.44 (2H, m), 6.54 (1H, dd, J=6.3, 11.0 Hz), 7.09 (1H, dd, J=3.5, 5.9 Hz), 7.21 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J=6.7, 10.2 Hz), 8.31 (1H, dd, J=2.0, 5.5 Hz).

(24d) 2,5-Difluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida (648 mg, 0.13 mmol) preparada en el ejemplo 24c, trietilsilano (0.11 ml), ácido trifluoroacético (0.13 g) y diclorometano (1.3 ml), para producir el compuesto del título (0.06 g, 78%) como un sólido incoloro.

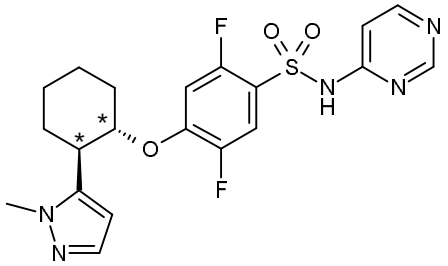
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.75-1.98 (4H, m), 2.26-2.35 (2H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.83-4.88 (1H, m), 6.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.87 (1H, dd, J=3.9, 5.9 Hz), 6.94 (1H, dd, J=6.7, 11.3 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J=6.7, 10.6 Hz), 8.24 (1H, dd, J=2.4, 5.9 Hz).

EM (ESI)m/z: 454[M+H]+.

EJEMPLO 25

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 43



(25a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (244 mg, 0.555 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0.555 mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 31.7 mg, 0.793 mmol) y DMF (3 ml), para producir el compuesto del título (268 mg, 80%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.68 (4H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.04-2.07 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.08-4.14 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.23 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.40 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.17-7.19 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J=6.4,

9.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(25b) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (268 mg, 0.447 mmol) preparada en el ejemplo 25a, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (130 mg, 65%) como un sólido incoloro.

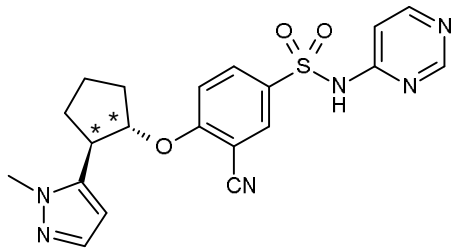
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38-1.68 (4H, m), 1.86-1.89 (1H, m), 1.93-1.95 (1H, m), 2.05-2.07 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.07-4.12 (1H, m), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.50 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.24 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.38 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.80 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 450[M+H]+.

EJEMPLO 26

3-Ciano-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 44



(26a) 3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidina-4-amina(600 mg, 2.44 mmol) preparada en el ejemplo 14a, cloruro de 3-ciano-4-fluorobencenosulfonilo (1.07 g, 4.87 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano(549 mg, 4.89 mmol) y acetonitrilo(12 ml), para producir el compuesto del título (200 mg, 19%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.60 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.45 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J=1.0, 5.9 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.01 (1H, dd, J=2.0, 5.4 Hz), 8.20-8.23 (1H, m), 8.55 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.87 (1H, s).

(26b) 3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0.47 mmol) preparada en el ejemplo 26a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (81.5 mg, 0.49 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 26.7 mg, 0.70 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (91.0 mg, 34%) como uno individual incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.79-2.01 (4H, m), 2.24-2.36 (2H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.75-4.78 (1H, m), 5.15 (2H, s), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.42 (2H, m), 6.82 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.11-7.13 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.03 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.50 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.84 (1H, s).

(26c) 3-Ciano-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (91.0 mg, 0.16 mmol) preparada en el ejemplo 26b, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (53.3 mg, 79%) como un sólido incoloro.

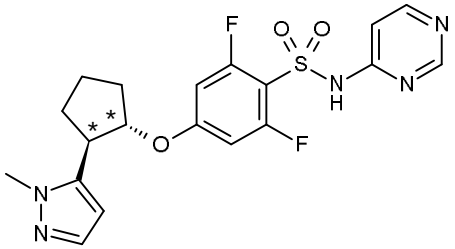
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.80-1.99 (4H, m), 2.25-2.36 (2H, m), 3.50-3.54 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.76-4.79 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.14 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.42 (1H, s), 8.09 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.39 (1H, s), 8.75 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 425[M+H]+.

EJEMPLO 27

2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 45



(27a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (600 mg, 2.44 mmol) preparada en el ejemplo 14a, cloruro de 2,4,6-trifluorobencenosulfonilo (1.50 g, 6.51 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (549 mg, 4.89 mmol) y acetonitrilo (12 ml), para producir el compuesto del título (192 mg, 18%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.78 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.42-6.46 (2H, m), 6.78 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.07 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.78 (1H, s).

(27b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (192 mg, 0.44 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (76.3 mg, 0.46 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 25.0 mg, 0.66 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (192 mg, 75%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.72-1.95 (4H, m), 2.17-2.32 (2H, m), 3.35-3.39 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.82 (6H, s), 4.62-4.65 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.44 (4H, m), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.22 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(27c) 2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-

il)bencenosulfonamida (192 mg, 0.33 mmol) preparada en el ejemplo 27b, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (106 mg, 74%) como un sólido incoloro.

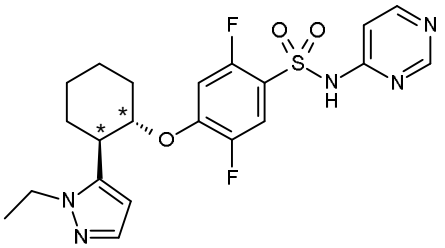
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.72-1.95 (4H, m), 2.17-2.31 (2H, m), 3.35-3.39 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.61-4.64 (1H, m), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.41 (2H, d, J=10.7 Hz), 7.40-7.42 (2H, m), 8.42 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.87 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 436[M+H]+.

EJEMPLO 28

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 46



(28a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (270 mg, 0.615 mmol) preparada en el

ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (120 mg, 0.618 mmol) preparado en el ejemplo 12a, hidruro de sodio (63%; 50 mg, 1.31 mmol) y DMF (3 ml), para producir el compuesto del título (220 mg, 58%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.66 (4H, m), 1.43 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.85-1.88 (1H, m), 1.94-1.96 (1H, m), 2.03-2.06 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 2.97-3.03 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.12-4.32 (3H, m), 5.19 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.23 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.00 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.40 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.17-7.19 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(28b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (220 mg, 0.359 mmol) preparada en el ejemplo 28a, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (160 mg, 96%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43-1.73 (4H, m), 1.81-1.83 (1H, m), 1.89-1.91 (1H, m), 1.96-1.99 (1H, m), 2.23-2.25 (1H, m), 3.06-3.11 (1H, m), 4.11-4.18 (1H, m), 4.26-4.33 (1H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 6.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.97 (1H, dd, J=6.8, 11.7 Hz), 7.01 (1H,

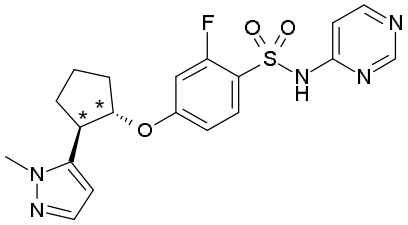
d, J=7.3 Hz), 7.27 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J=6.4, 10.3 Hz), 8.26 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.54 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 464[M+H]+.

EJEMPLO 29

2-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 47



(29a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidina-4-amina (0.40 g, 1.63 mmol) preparada en el ejemplo 14a, cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (0.69 g, 3.26 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0.37 g, 3.26 mmol) y acetonitrilo (11 ml), para producir el compuesto del título (403.8 mg, 59%) como uno individual incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.41-6.44 (2H, m), 6.87-6.92 (1H, m), 7.01-7.06 (1H, m), 7.16 (1H, dd,

J=1.6, 5.9 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.12 (1H, dt, J=5.9, 8.6 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.75 (1H, d, J=1.2 Hz).

(29b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.40 g, 0.95 mmol) preparada en el ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0.16 g, 0.95 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 0.040 g, 1.14 mmol) y DMF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (268.5 mg, 50%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.59-1.99 (4H, m), 2.17-2.33 (2H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.65-4.69 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.43 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 12.1 Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.94 (1H, t, J=8.6 Hz), 8.41 (1H, d, J=5.5 Hz), 8.75 (1H, d, J=0.8 Hz).

(29c) 2-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il) bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-

il)bencenosulfonamida (0.27 g, 0.47 mmol) preparada en el ejemplo 29b, trietilsilano (0.38 ml, 2.36 mmol), ácido trifluoroacético (0.47 g, 0.44 mmol) y diclorometano (5.0 ml), para producir el compuesto del título (0.21 g, 22%) como un sólido incoloro.

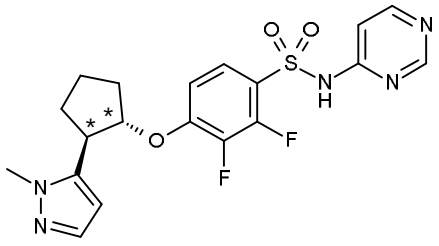
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.76-1.95 (4H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 3.45-3.49 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.86-4.91 (1H, m), 6.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.77-6.86 (2H, m), 7.15 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.95 (1H, t, J=8.6 Hz), 8.40 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.68 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 418[M+H]+.

EJEMPLO 30

2,3-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 48



(30a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidina-4-

amina (400 mg, 1.63 mmol) preparada en el ejemplo 14a, cloruro de 2,3,4-trifluorobencenosulfonilo (752 mg, 3.26 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano(366 mg, 3.26 mmol) y acetonitrilo(8.0 ml), para producir el compuesto del título (221 mg, 31%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.24 (2H, s), 6.42-6.44 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 8.48 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(30b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,3-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (190 mg, 0.43 mmol) preparada en el ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (75.5 mg, 0.45 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 24.7 mg, 0.65 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (190 mg, 75%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.77-1.97 (4H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 3.44-3.48 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.72-4.75 (1H, m), 5.24 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.28 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.42 (2H, m), 6.64 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.19-7.21 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.71 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(30c) 2,3-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (190 mg, 0.32 mmol) preparada en el ejemplo 30b, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (58.5 mg, 41%) como un sólido incoloro.

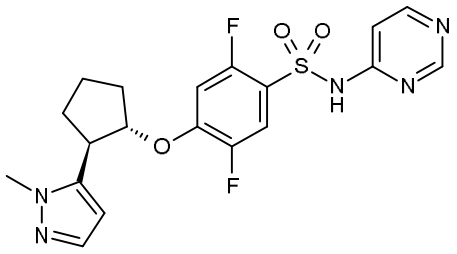
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.77-1.96 (4H, m), 2.20-2.34 (2H, m), 3.44-3.48 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.71-4.74 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.66 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.24-7.25 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.70 (1H, t, J=9.3 Hz), 8.37 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.81 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 436[M+H]+.

EJEMPLO 31

2,5-Difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 49



(31a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida preparada en el ejemplo 14c se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 4:1) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

(31b) 2,5-Difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

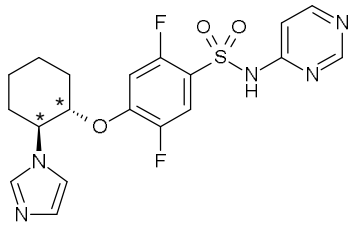
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la -(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (411 mg, 0.70 mmol) preparada en el ejemplo 31a, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (241 mg, 79%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=58.9(c 1.02, DMSO).

EJEMPLO 32

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 50



(32a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (260 mg, 0.592 mmol) preparada en el ejemplo 14b, (1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexanol (Tetrahedron, 2007, 63, 469-473; 100 mg, 0.602 mmol), hidruro de sodio (63%; 50 mg, 1.31 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (315 mg, 91%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.43-1.63 (3H, m), 1.82-1.97 (3H, m), 2.26-2.31 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.14-4.17 (2H, m), 5.19 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.23 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.35 (1H, dd, J=5.9, 10.7 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.96 (2H, s), 7.16-7.19 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(32b) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2S*)-2-(1H-imidazol-1-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (315 mg, 0.538 mmol) preparada en el ejemplo 32a, trietilsilano (0.40 ml), ácido trifluoroacético (4.0 ml) y diclorometano (4.0 ml), para producir el compuesto del título (220 mg, 94%) como un sólido incoloro.

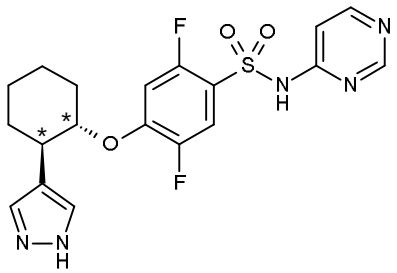
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.55-1.62 (3H, m), 1.91-1.96 (2H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.26-2.28 (1H, m), 2.36-2.38 (1H, m), 4.60-4.71 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.06 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.48 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J=6.4, 10.3 Hz), 7.76 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.52 (1H, s), 9.03 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 436[M+H]+.

EJEMPLO 33

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 51



(33a) 4-Ciclohex-1-en-1-il-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

Una solución de 4-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (J. Org. Chem. 2007, 72, 3589-3591; 2.00 g, 7.19 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.50 g, 7.21 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (300 mg, 0.41 mmol) y carbonato de potasio (3.00 g, 21.7 mmol) en DMF (13 ml) se agitó a 90°C durante 3 horas con irradiación de microondas. Después de dejar enfriar, se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto del título (637 mg, 38%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.58-1.76 (8H, m), 2.03-2.05 (2H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.25-2.28 (2H, m), 3.69 (1H, dt, J=2.4, 11.2 Hz), 4.04-4.07 (1H, m), 5.34 (1H, dd, J=2.4, 9.8 Hz), 6.00-6.02 (1H, m), 6.96 (1H, brs), 7.52 (1H, s), 7.61 (1H, s).

(33b) ($1S^*$,$2R^*$)-2-[1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

A una solución del 4-ciclohex-1-en-1-il-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (775 mg, 3.34 mmol) preparado en el ejemplo 33a en THF (4 ml), un complejo de borano-THF (0.95 M; 3.4 ml, 3.23 mmol) se añadió con

enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos con enfriamiento en hielo. A la solución de reacción, se agregó nuevamente un complejo de borano-THF (0.95 M, 3.4 ml, 3.23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la solución de reacción, se añadieron agua (5 mL) y posteriormente tetrahidrato de perborato de sodio (1.00 g, 6.50 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 horas. A la solución de reacción, se añadió tiosulfato de sodio (2.0 g), seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en columna (diclorometano/metanol = 97:3) para obtener el compuesto del título (590 mg, 71%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.24-1.94 (10H, m), 2.05-2.14 (4H, m), 2.37-2.43 (1H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 3.67-3.73 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J=3.9, 11.7 Hz), 5.34 (1H, dd, J=2.7, 9.8 Hz), 7.49 (1H, s), 7.50 (1H, s).

(33c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (340 mg, 0.774 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (198 mg, 0.791 mmol) preparado en el ejemplo 33b, hidruro de

sodio (63%; 50 mg, 1.31 mmol) y DMF (4.0 ml), para producir el compuesto del título (302 mg, 58%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.40-1.67 (8H, m), 1.82-2.17 (6H, m), 2.85-2.90 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.97-4.01 (2H, m), 5.22 (2H, s), 5.25-5.29 (1H, m), 6.39-6.41 (2H, m), 6.46-6.50 (1H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(33d) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-(N-pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida (302 mg, 0.451 mmol) preparada en el ejemplo 33c, trietilsilano (0.40 ml), ácido trifluoroacético (4.0 ml), diclorometano (4.0 ml) y metanol (4.0 ml), para producir el compuesto del título (246 mg, 55%) como un sólido incoloro.

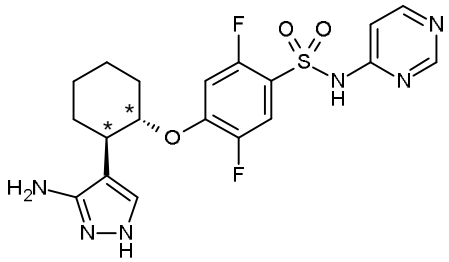
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.37-1.57 (3H, m), 1.65-1.72 (1H, m), 1.78-1.81 (1H, m), 1.85-1.87 (1H, m), 2.03-2.05 (1H, m), 2.15-2.19 (1H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 4.26-4.31 (1H, m), 6.94 (1H, dd, J=6.8, 12.2 Hz), 7.02 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.45 (2H, s), 7.66 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.26 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.54 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 436[M+H]+.

EJEMPLO 34

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 52



(34a) 4-Ciclohex-1-en-1-il-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33a al usar 4-bromo-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (WO2010/079443; 1.20 g, 4.35 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.20 g, 5.77 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (250 mg, 0.342 mmol), carbonato de potasio (2.00 g, 14.5 mmol) y DMF (13 ml), para producir el compuesto del título (950 mg, 79%) como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.64-1.76 (8H, m), 1.99-2.06 (2H, m), 2.14-2.18 (2H, m), 2.21-2.24 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 4.05-4.08 (1H, m), 5.40 (1H, dd, J=2.9, 9.3 Hz), 5.84-5.86 (1H, m), 7.52 (1H, s).

(34b) (1S*,2R*)-2-[3-Nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar el 4-ciclohex-1-en-1-il-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (950 mg, 3.43 mmol) preparado en el ejemplo 34a, un complejo de borano-THF (0.95 M; 8.0 ml, 7.60 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (1.10 g, 7.15 mmol), THF (5.0 ml) y agua (7.0 ml), para producir el compuesto del título (320 mg, 32%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.31-1.86 (8H, m), 2.01-2.17 (6H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.50-3.55 (1H, m), 3.68-3.73 (1H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 5.38-5.42 (1H, m), 7.62 (1H, s).

(34c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (240 mg, 0.546 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (160 mg, 0.542 mmol) preparado en el ejemplo 34b, hidruro de sodio (63%; 50 mg, 1.31 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (310 mg, 80%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.45-1.69 (8H, m), 1.81-2.23 (6H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.61-3.70 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.95-4.01 (1H, m), 4.28-4.33 (1H, m), 5.22 (2H, s), 5.30-5.36 (1H, m), 6.40-6.41 (2H, m), 6.56-6.51 (1H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.64-7.69 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(34d) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (310 mg, 0.434 mmol) preparada en el ejemplo 34c, polvo de hierro (300 mg, 5.37 mol) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5.0 ml) en etanol (10 ml) se calentó a reflujo con agitación durante 1 hora. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se sometió a extracción con diclorometano (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró para proporcionar la amina cruda. A una solución de la amina cruda y trietilsilano (0.30 ml) en diclorometano (3.0 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió metanol (3.0 ml), y la mezcla se agitó además a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 90:10) para dar el

compuesto del título (41.1 mg, 21%) como un sólido incoloro.

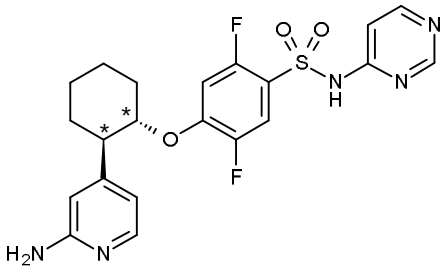
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.41-1.56 (3H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.81-1.84 (1H, m), 1.87-1.89 (1H, m), 1.96-1.99 (1H, m), 2.21-2.23 (1H, m), 2.80-2.85 (1H, m), 4.34-4.39 (1H, m), 7.00-7.03 (2H, m), 7.58 (1H, brs), 7.69 (1H, dd, J=6.4, 10.3 Hz), 8.26 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.53 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 451[M+H]+.

EJEMPLO 35

4-{[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 53



(35a) 4-Ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-amina

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33a al usar 2-amino-4-cloropiridina (927 mg, 7.21 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.50 g, 7.21 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (416 mg, 0.360 mmol), carbonato de potasio (3.98 g, 14.5 mmol) y DMF (13 ml), para producir el compuesto del

título (180 mg, 14%) como uno individual incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.63-1.68 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 2.17-2.22 (2H, m), 2.31-2.34 (2H, m), 4.39 (2H, brs), 6.27-6.29 (1H, m), 6.46 (1H, s), 6.68 (1H, dd, J=1.5, 5.4 Hz), 7.98 (1H, d, J=5.9 Hz).

(35b) (1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar la 4-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-amina (180 mg, 1.03 mmol) preparada en el ejemplo 35a, un complejo de borano-THF (0.95 M; 5.17 ml, 4.91 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (159 mg, 1.03 mmol), THF (5.0 ml) y agua (5.0 ml), para producir el compuesto del título (27.0 mg, 14%) como uno individual color marrón.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.25-1.84 (4H, m), 1.95-2.21 (4H, m), 2.30-2.36 (1H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 4.62 (2H, brs), 6.40 (1H, s), 6.56 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.92 (1H, brs).

(35c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (64.8 mg, 0.147 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-4-il)ciclohexanol (27.0 mg, 0.140 mmol) preparado en el ejemplo 35b, hidruro de sodio (63%; 8.0 mg, 0.210

mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (42.7 mg, 50%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.37-1.69 (4H, m), 1.82-1.85 (1H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.23 (1H, d, J=12.3 Hz), 2.73-2.79 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.25 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 4.36 (2H, brs), 5.21 (2H, s), 6.36-6.40 (3H, m), 6.52-6.54 (2H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.64 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 7.93 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(35d) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (42.7 mg, 0.0698 mmol) preparada en el ejemplo 35c, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (18.6 mg, 58%) como un sólido incoloro.

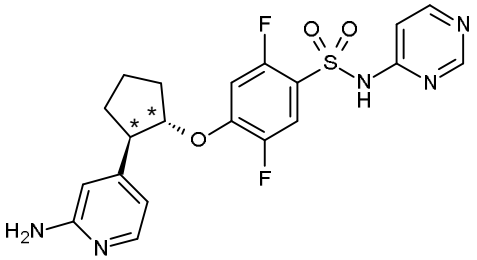
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.42-1.70 (4H, m), 1.82-1.94 (3H, m), 2.27-2.29 (1H, m), 2.90-2.96 (1H, m), 4.64 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 6.84-6.86 (2H, m), 6.96 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J=6.8, 11.2 Hz), 7.64 (1H, dd, J=6.4, 10.3 Hz), 7.72 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.18 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.49 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 462[M+H]+.

EJEMPLO 36

4-{[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 54



(36a) 4-Ciclopent-1-en-1-ilpiridina-2-amina

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33a al usar 2-amino-4-cloropiridina (1.07 g, 8.32 mmol), 2-ciclopent-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.61 g, 8.29 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)(303 mg, 0.414 mmol), carbonato de potasio(4.59 g, 33.2 mmol) y DMF (15 ml), para producir el compuesto del título (552 mg, 41%) como uno individual incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.00-2.04 (2H, m), 2.51-2.55 (2H, m), 2.62-2.66 (2H, m), 4.39 (2H, brs), 6.34 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.46 (1H, s), 6.74 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.99 (1H, d, J=5.4 Hz).

(36b) (1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar la 4-ciclopent-1-en-1-ilpiridina-2-amina

(552 mg, 3.44 mmol) preparada en el ejemplo 36a, un complejo de borano-THF (0.95M; 18.1 ml, 17.2 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (531 mg, 3.44 mmol), THF (18 ml) y agua (18 ml), para producir el compuesto del título (110 mg, 18%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.50-1.59 (2H, m), 1.75-1.82 (2H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.83-2.90 (1H, m), 3.66-3.68 (1H, m), 4.47 (2H, brs), 6.37 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.90 (1H, d, J=5.4 Hz).

(36c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (285 mg, 0.649 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-4-il)ciclopentanol (110 mg, 0.617 mmol) preparado en el ejemplo 36b, hidruro de sodio (63%; 35.3 mg, 0.927 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (185 mg, 50%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.70-1.79 (2H, m), 1.91-1.97 (2H, m), 2.11-2.19 (1H, m), 2.24-2.30 (1H, m), 3.23 (1H, dt, J=4.9, 8.8 Hz), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.45 (2H, brs), 4.61-4.64 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.35 (1H, s), 6.40-6.41 (2H, m), 6.49-6.52 (2H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.00 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(36d) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-4-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-4-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (185 mg, 0.310 mmol) preparada en el ejemplo 36c, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (122 mg, 88%) como un sólido incoloro.

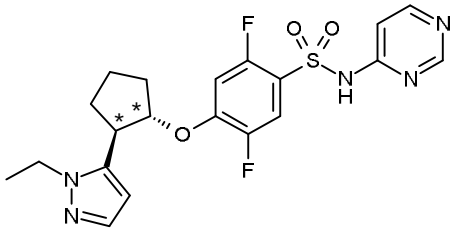
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.77-1.97 (4H, m), 2.25-2.37 (2H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 4.89-4.92 (1H, m), 6.84-6.86 (2H, m), 6.96-7.00 (2H, m), 7.74 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 7.77 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.23 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.52 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 448[M+H]+.

EJEMPLO 37

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 55



(37a) (1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar 1-etilpirazol (97%, 2.53 g, 25.5 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (3.83 ml, 25.5 mmol), butil litio (solución 1.63 M en hexano; 18.3 ml, 29.8 mmol), óxido de ciclopenteno (2.66 g, 31.6 mmol) y THF (60 ml), para producir el compuesto del título (750 mg, 16%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.42 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.63-1.91 (4H, m), 2.04-2.23 (2H, m), 3.02 (1H, q, J=8.3 Hz), 4.01-4.23 (3H, m), 6.01 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.41 (1H, s).

(37b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0.455 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol(78.0 mg, 0.432 mmol) preparado en el ejemplo 37a, hidruro de sodio (63%; 24.7 mg, 0.648 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (210 mg, 81%)como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.75-1.97 (4H, m), 2.19-2.34 (2H, m), 3.47 (1H, dt, J=4.9, 8.3 Hz), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.11-4.23 (2H, m), 4.63-4.66 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.04 (1H, d, J=2.0

Hz), 6.39-6.42 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, s).

(37c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (210 mg, 0.350 mmol) preparada en el ejemplo 37b, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (113 mg, 72%) como un sólido incoloro.

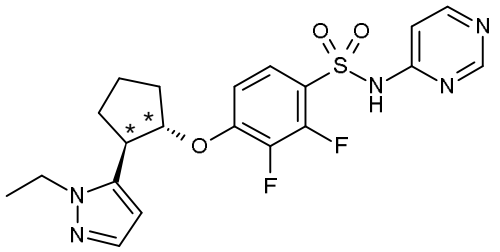
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 1.88-1.98 (3H, m), 2.19-2.34 (2H, m), 3.44-3.48 (1H, m), 4.10-4.24 (2H, m), 4.63-4.66 (1H, m), 6.04 (1H, s), 6.58 (1H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 7.25-7.27 (1H, m), 7.43 (1H, m), 7.74 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.39 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.82 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 450[M+H]+.

EJEMPLO 38

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 56



(38a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (76.8 mg, 0.175 mmol) preparada en el ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (30.0 mg, 0.166 mmol) preparado en el ejemplo 37a, hidruro de sodio (63%; 9.5 mg, 0.249 mmol) y DMF (1.0 ml), para producir el compuesto del título (80.0 mg, 80%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.74-1.83 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.22-2.35 (2H, m), 3.46 (1H, dt, J=4.9, 8.8 Hz), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.12-4.21 (2H, m), 4.74-4.76 (1H, m), 5.23 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.28 (1H, d, J=16.6. Hz), 6.05 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.39-6.42 (2H, m), 6.64 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.19-7.20 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.70 (1H,

dt, J=1.5, 7.3 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(38b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (80.0 mg, 0.133 mmol) preparada en el ejemplo 38a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (30.0 mg, 50%) como un sólido incoloro.

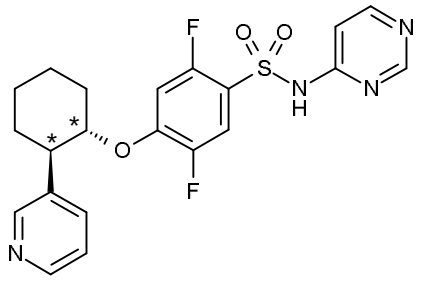
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.75-1.83 (1H, m), 1.93-1.96 (3H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 3.46 (1H, dt, J=4.6, 8.3 Hz), 4.10-4.22 (2H, m), 4.73-4.76 (1H, m), 6.05 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.65 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.44 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 8.35 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.73 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 450[M+H]+.

EJEMPLO 39

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(piridin-3-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 57



(39a) 3-Ciclohex-1-en-1-ilpiridina

Una solución de 3-bromopiridina (0.38 g, 2.40 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.50 g, 2.40 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.14 g, 0.12 mmol) y carbonato de cesio (1.72 g, 5.29 mmol) en 1,4-dioxano (8.0 ml) y agua (4.0 ml) se agitó a 90°C durante 4 horas. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se sometió a la extracción con acetato de etilo (50 ml), y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 2:1) para obtener el compuesto del título (347.3 mg, 99%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.65-1.83 (4H, m), 2.20-2.25 (2H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 6.16-6.18 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=4.7, 7.8 Hz), 7.64 (1H, dt, J=2.0, 9.8 Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.2, 6.3 Hz), 8.64 (1H, d, J=2.4

Hz).

(39b) (1S*,2R*)-2-(Piridin-3-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar la 3-ciclohex-1-en-1-ilpiridina (0.34 g, 2.14 mmol) preparada en el ejemplo 39a, un complejo de borano-THF (0.95 M; 5.62 ml, 5.34 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (0.85 g, 5.55 mmol), THF (2.1 ml) y agua (3.2 ml), para producir el compuesto del título (0.12 g, 32%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.32-1.56 (4H, m), 1.75-1.88 (3H, m), 2.12-2.16 (1H, m), 2.43-2.49 (1H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=4.7, 7.8 Hz), 7.56 (1H, dt, J=2.0, 5.9 Hz), 8.37 (1H, dd, J=1.6, 4.7 Hz), 8.44 (1H, d, J=2.4 Hz).

(39c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(piridin-3-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.12 g, 0.27 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-piridin-3-ilciclohexanol (0.05 g, 0.27 mmol) preparado en el ejemplo 39b, hidruro de sodio (63%; 0.02 g, 0.41 mmol) y DMF (1.4 ml), para producir el compuesto del título (112.8 mg, 69%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.42-1.74 (4H, m), 1.86-1.87 (1H, m), 1.96-2.01 (2H, m), 2.25-2.28 (1H, m), 2.89-2.95 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.26 (1H, dt, J=4.3, 10.6 Hz), 5.18 (1H, d, J=17.6 Hz), 5.22 (1H, d, J=17.6 Hz), 6.38-6.40 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=6.3, 11.3 Hz), 7.15-7.18 (3H, m), 7.53 (1H, dt, J=2.0, 9.4 Hz), 7.62 (1H, dd, J=6.7, 9.8 Hz), 8.41 (1H, dd, J=1.2, 4.7 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.53 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.77 (1H, s).

(39d) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(piridin-3-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-piridin-3-ilciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.11 g, 0.19 mmol) preparada en el ejemplo 39c, trietilsilano (0.15 ml), ácido trifluoroacético (0.19 g) y diclorometano (1.9 ml), para producir el compuesto del título (77 mg, 92%) como un sólido incoloro.

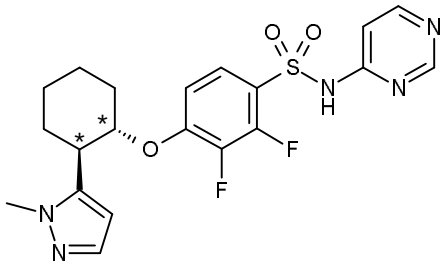
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.47-1.65 (3H, m), 1.77-1.94 (3H, m), 2.00-2.04 (1H, m), 2.29-2.33 (1H, m), 3.10-3.16 (1H, m), 4.64 (1H, dt, J=3.9, 10.2 Hz), 6.99 (1H, dd, J=0.8, 6.3 Hz), 7.05 (1H, dd, J=6.7, 11.7 Hz), 7.62 (1H, dd, J=6.7, 10.6 Hz), 7.73 (1H, dd, J=5.5, 8.2 Hz), 8.24 (1H, dd, J=0.8, 6.7 Hz), 8.33 (1H, dt, J=1.6, 8.2 Hz), 6.53-8.54 (2H, m), 8.77 (1H, d, J=1.6 Hz).

EM (ESI)m/z: 447[M+H]+.

EJEMPLO 40

2,3-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 58



(40a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,3-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.40 g, 0.91 mmol) preparada en el ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.16 g, 0.91 mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 0.050 g, 1.37 mmol) y DMF (4.6 ml), para producir el compuesto del título (373 mg, 68%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.34-1.71 (4H, m), 1.86-1.97 (2H, m), 2.04-2.08 (1H, m), 2.25-2.28 (1H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.19-4.25 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=16.8 Hz), 5.25 (1H, d, J=17.2 Hz), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.41 (2H, m), 6.59 (1H, t, J=8.6 Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.62-7.66 (1H, m), 8.44

(1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(40b) 2,3-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.050 g, 0.09 mmol) preparada en el ejemplo 40a, trietilsilano (0.07 ml), ácido trifluoroacético (0.09 ml) y diclorometano (0.9 ml), para producir el compuesto del título (0.040 g, 86%) como un sólido incoloro.

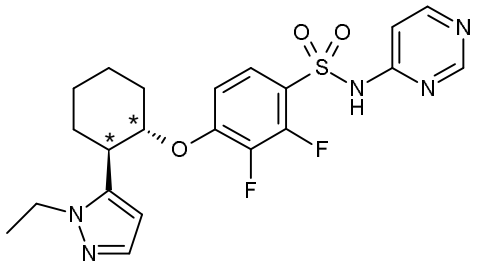
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.45-1.61 (3H, m), 1.67-1.78 (1H, m), 1.83-1.86 (1H, m), 1.91-1.93 (1H, m), 1.99-2.03 (1H, m), 2.27-2.30 (1H, m), 3.09-3.15 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.44-4.50 (1H, m), 6.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.25 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.62-7.67 (1H, m), 8.25 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.52 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 450[M+H]+.

EJEMPLO 41

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 59



(41a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.050 g, 0.11 mmol) preparada en el ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.020 g, 0.11 mmol) preparado en el ejemplo 12a, hidruro de sodio (63%; 0.010 g, 0.17 mmol) y DMF (0.6 ml), para producir el compuesto del título (55.4 mg, 81%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.35-1.68 (4H, m), 1.42 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.86-1.89 (1H, m), 1.94-1.96 (1H, m), 2.03-2.07 (1H, m), 2.25-2.28 (1H, m), 2.98-3.04 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.09-4.31 (3H, m), 5.19 (1H, d, J=16.8 Hz), 5.25 (1H, d, J=16.8 Hz), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.58-6.62 (1H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.62-

7.66 (1H, m), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, d, J=1.2 Hz).

(41b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.060 g, 0.09 mmol) preparada en el ejemplo 41a, trietilsilano (0.07 ml), ácido trifluoroacético (0.09 ml) y diclorometano (0.9 ml), para producir el compuesto del título (34.9 mg, 82%) como un sólido incoloro.

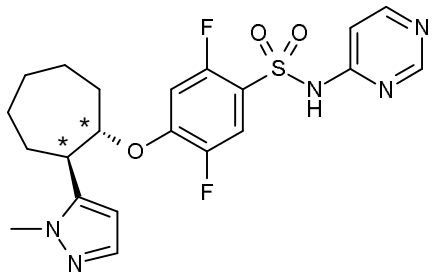
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.36 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.45-1.75 (4H, m), 1.82-1.85 (1H, m), 1.90-1.93 (1H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 3.07-3.14 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 4.49-4.55 (1H, m), 6.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.94-6.98 (1H, m), 7.02 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.63-7.68 (1H, m), 8.26 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.53 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 462 [M-H]-.

EJEMPLO 42

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 60



(42a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0.228 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (30 mg, 0.154 mmol) preparado en el ejemplo 9a, hidruro de sodio (63%; 40 mg, 1.05 mmol) y DMF (2 ml), para producir el compuesto del título (50 mg, 53%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.57-1.99 (10H, m), 3.23 (1H, dt, J=3.4, 9.8 Hz), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.34-4.38 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.23 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.00 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.42 (3H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J=6.4,

9.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(42b) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (50 mg, 0.0815 mmol) preparada en el ejemplo 42a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (32 mg, 85%) como un sólido incoloro.

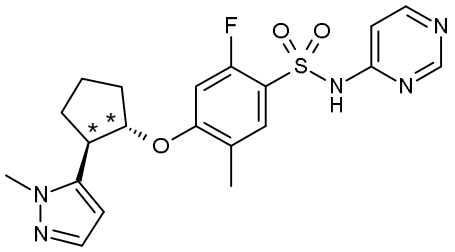
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.61-1.98 (10H, m), 3.22 (1H, dt, J=2.9, 9.3 Hz), 3.89 (3H, s), 4.32-4.36 (1H, m), 6.00 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.45 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.21 (1H, brs), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J=6.8, 9.8 Hz), 8.40 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.78 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 464[M+H]+.

EJEMPLO 43

2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 61



(43a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (1.0 g, 4.08 mmol) preparada en el ejemplo 14a, cloruro de 2,4-difluoro-5-metilbencenosulfonilo (WO2010079443; 1.85 g, 8.15 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0.91 g, 8.15 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (1.41 g, 79%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.31 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.40-6.42 (2H, m), 6.83 (1H, t, J=9.3 Hz), 7.20-7.23 (2H, m), 7.89 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, s).

(43b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.30 g, 0.69 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0.12 g, 0.72 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 0.040 g, 1.05 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (0.20 g, 50%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.74-1.95 (4H, m), 2.16-2.34 (2H, m), 2.20 (3H, s), 3.41 (1H, dt, J=4.9, 8.3 Hz), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.62-4.65 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.37-6.42 (3H, m), 7.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.26-7.28 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.76 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(43c) 2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.20 g, 0.34 mmol) preparada en el ejemplo 43b, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.50 ml) y diclorometano (4.0 ml), para producir el compuesto del título (0.16 g, 98%) como un sólido amorfo

incoloro.

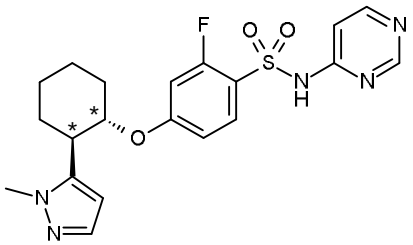
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.73-1.93 (4H, m), 2.18-2.34 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.41 (1H, dt, J=4.4, 7.8 Hz), 3.84 (3H, s), 4.62-4.65 (1H, m), 6.04 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.44 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.24-7.25 (1H, m), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.86 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 432[M+H]+.

EJEMPLO 44

2-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 62



(44a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.40 g, 0.95 mmol) preparada en el ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.17 g, 0.95

mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 0.040 g, 1.14 mmol) y DMF (4.8 ml), para producir el compuesto del título (489 mg, 89%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.25-1.63 (4H, m), 1.86-1.88 (1H, m), 1.93-1.95 (1H, m), 2.03-2.06 (1H, m), 2.24-2.26 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.13-4.18 (1H, m), 5.23 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.44 (3H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.20 (2H, dd, J=8.3, 11.2 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.86 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.75 (1H, s).

(44b) 2-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.49 g, 0.84 mmol) preparada en el ejemplo 44a, trietilsilano (0.67 ml), ácido trifluoroacético (0.84 ml) y diclorometano (8.4 ml), para producir el compuesto del título (318 mg, 88%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.25-1.74 (4H, m), 1.81-1.90 (2H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 2.21-2.24 (1H, m), 3.02-3.08 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.42 (1H, dt, J=3.9, 10.2 Hz), 6.12 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.69 (1H, dd, J=2.4, 12.5 Hz), 6.74 (1H, dd, J=2.7, 9.0 Hz), 7.03 (1H, dd, J=1.2, 6.3 Hz), 7.24 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.84 (1H, t, J=8.6 Hz), 8.30 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.85 (1H, d, J=2.0

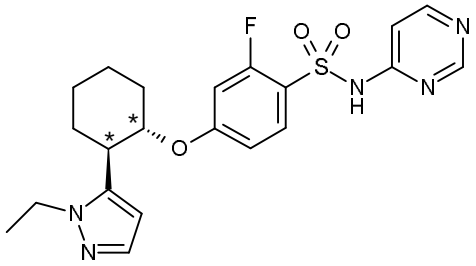
Hz).

EM (ESI)m/z: 432[M+H]+.

EJEMPLO 45

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 63



(45a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.40 g, 0.95 mmol) preparada en el ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.18 g, 0.95 mmol) preparado en el ejemplo 12a, hidruro de sodio (63%; 0.040 g, 1.14 mmol) y DMF (4.8 ml), para producir el compuesto del título (506.4 mg, 90%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.36-1.50 (3H, m), 1.44 (3H, t,

J=6.8 Hz), 1.57-1.62 (1H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 1.93-1.94 (1H, m), 2.02-2.05 (1H, m), 2.22-2.28 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.10-4.28 (3H, m), 5.23 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.44 (3H, m), 6.58 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.21 (2H, dd, J=8.3, 13.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.86 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.75 (1H, s).

(45b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.51 g, 0.85 mmol) preparada en el ejemplo 45a, trietilsilano (0.68 ml), ácido trifluoroacético (0.85 ml) y diclorometano (8.5 ml), para producir el compuesto del título (333.4 mg, 88%) como un sólido incoloro.

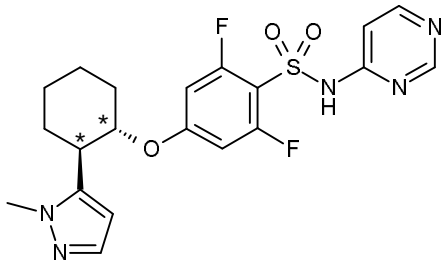
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.29-1.73 (4H, m), 1.37 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.81-1.90 (2H, m), 1.97-2.01 (1H, m), 2.22-2.26 (1H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 4.07-4.18 (1H, m), 4.23-4.31 (1H, m), 4.46 (1H, dt, J=3.9, 10.2 Hz), 6.12 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 12.5 Hz), 6.73 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 7.04 (1H, dd, J=1.2, 6.3 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.84 (1H, t, J=8.6 Hz), 8.30 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.55 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 446[M+H]+.

EJEMPLO 46

2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 64



(46a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.19 g, 0.43 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.080 g, 0.45 mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 0.030 g, 0.79 mmol) y DMF (5 ml), para producir el compuesto del título (0.12 g, 48%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38-1.67 (4H, m), 1.86-1.88 (1H, m), 1.94-1.95 (1H, m), 2.03-2.06 (1H, m), 2.22-2.24 (1H, m), 2.90-2.95 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.10-4.15 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.29 (2H, d, J=10.7 Hz), 6.40-6.44 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J=1.0, 5.9 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.44

(1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(46b) 2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.12 g, 0.21 mmol) preparada en el ejemplo 46a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.50 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (0.030 g, 30%) como un sólido incoloro.

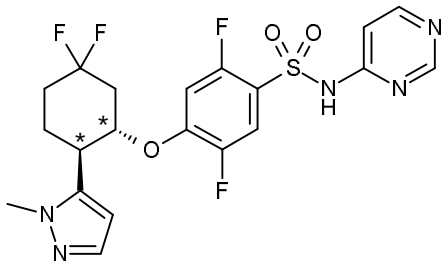
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38-1.65 (4H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 1.93-1.95 (1H, m), 2.03-2.08 (1H, m), 2.22-2.24 (1H, m), 2.89-2.96 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.09-4.15 (1H, m), 6.00 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.32 (2H, d, J=10.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=6.7 Hz), 8.41 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.80 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 450[M+H]+.

EJEMPLO 47

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 65



(47a) 5-(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 39a al usar 5-yodo-1-metil-1H-pirazol (1.90 g, 9.14 mmol), 2-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.00 g, 4.10 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (240 mg, 0.208 mmol), carbonato de cesio (2.70 g, 8.29 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml), para producir el compuesto del título (767 mg, 94%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.13-2.22 (2H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 2.73 (2H, t, J=14.2 Hz), 3.86 (3H, s), 5.73 (1H, brs), 6.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz).

(47b) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma

manera que en el ejemplo 33b al usar el 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (767 mg, 3.87 mmol) preparado en el ejemplo 47a, un complejo de borano-THF (0.95 M; 12.2 ml, 11.6 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (1.20 g, 7.80 mmol), THF (4.0 ml) y agua (8.0 ml), para producir el compuesto del título (148 mg, 18%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.68-1.95 (4H, m), 2.16-2.21 (1H, m), 2.51-2.57 (1H, m), 2.61-2.66 (1H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.89 (1H, brs), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.26 (1H, d, J=1.5 Hz).

(47c) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (160 mg, 0.364 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (76 mg, 0.351 mmol) preparado en el ejemplo 47b, hidruro de sodio (63%; 40 mg, 1.05 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (212 mg, 92%) como uno individual incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.92-2.12 (4H, m), 2.29-2.33 (1H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.32 (1H, dt, J=4.9, 10.7 Hz), 5.19 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.23 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.44 (3H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 7.36

(1H, d, J=2.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(47d) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (212 mg, 0.334 mmol) preparada en el ejemplo 47c, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (153 mg, 95%) como un sólido incoloro.

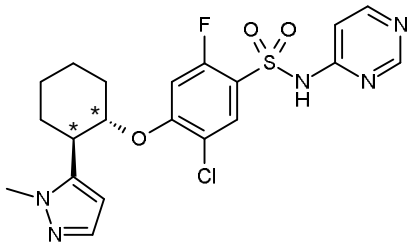
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.36-1.77 (1H, m), 1.96-2.28 (4H, m), 2.64-2.71 (1H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.71 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 6.19 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.94 (1H, brs), 7.12-7.16 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.61-7.64 (1H, m), 8.24 (1H, brs), 8.56 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 486[M+H]+.

EJEMPLO 48

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 66



(48a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.234 g, 0.513 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.116 g, 0.644 mmol) preparado en 4a, hidruro de sodio (63%; 0.023 g, 0.600 mmol) y DMF (2 ml), para producir el compuesto del título (0.273 g, 86%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.40-1.68 (4H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 3.02-3.09 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.09-4.17 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.45 (3H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.92 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=1.2 Hz).

(48b) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.27 g, 0.438 mmol) preparada en el ejemplo 48a, trietilsilano (0.168 ml, 1.05 mmol), ácido trifluoroacético (3.4 ml) y diclorometano (3.4 ml), para producir el compuesto del título (0.148 g, 72%) como un sólido incoloro.

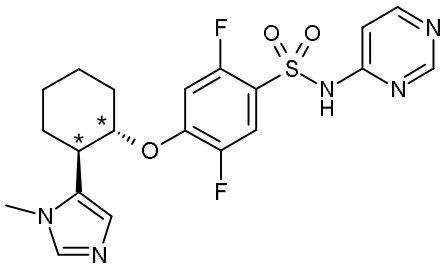
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.36-1.70 (4H, m), 1.85-1.96 (2H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 3.01-3.09 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.09-4.17 (1H, m), 6.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.47 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.23-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.39 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.81 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 466[M+H]+.

EJEMPLO 49

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 67



(49a) 2-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 39a al usar ácido (6-oxociclohex-1-en-1-il)bórico (J. Org. Chem. 2011, 76, 3946-3959; 790 mg, 5.65 mmol), 5-bromo-1-metil-1H-imidazol (910 mg, 5.65 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (326 mg, 0.282 mmol), carbonato de cesio (4.00 g, 12.3 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml), para producir el compuesto del título (80 mg, 8%) como un aceite color marrón.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.10-2.17 (2H, m), 2.54-2.60 (4H, m), 3.46 (3H, s), 6.92 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.10 (1H, t, J=4.4 Hz), 7.44 (1H, s).

(49b) 2-(1-Metil-1H-imidazol-5-il)ciclohexanol

A una solución de la 2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohex-2-en-1-

ona (80 mg, 0.454 mmol) preparada en el ejemplo 49a en metanol (2.0 ml), borohidruro de sodio (50 mg, 1.32 mmol) se añadió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), seguido por extracción con diclorometano (50 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 61%) en la forma de una mezcla trans/cis (2:1) como un aceite incoloro.

(49c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (120 mg, 0.273 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el 2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohexanol (50 mg, 0.277 mmol) preparado en el ejemplo 49b, hidruro de sodio (63%; 40 mg, 1.05 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (46 mg, 28%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38-1.53 (3H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 1.88-1.95 (2H, m), 2.06-2.24 (2H, m), 2.85-2.90 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.03-4.08 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.24 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 6.85 (1H, s), 7.16-7.20 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.45 (1H, d,

J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(49d) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (46 mg, 0.0767 mmol) preparada en el ejemplo 49c, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml), diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (33 mg, 96%) como un sólido incoloro.

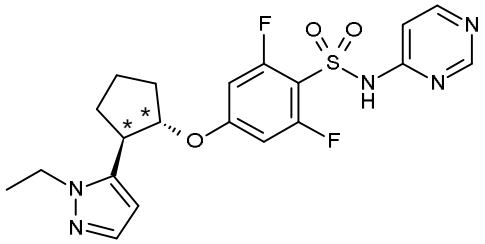
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.34-1.83 (6H, m), 1.95-1.99 (1H, m), 2.19-2.22 (1H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.49 (1H, dt, J=3.5, 10.2 Hz), 6.94 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.32 (1H, dd, J=3.1, 11.7 Hz), 7.45 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J=6.7, 10.6 Hz), 8.23 (1H, d, J=6.6 Hz), 8.56 (1H, s), 8.71 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 448[M-H]-.

EJEMPLO 50

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 68



(50a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (311 mg, 0.703 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (127 mg, 0.703 mmol) preparado en el ejemplo 37a, hidruro de sodio (63%; 35.1 mg, 0.921 mmol) y DMF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (231 mg, 55%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.73-1.95 (4H, m), 2.18-2.31 (2H, m), 3.36 (1H, dt, J=4.9, 8.3 Hz), 3.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.09-4.15 (2H, m), 4.62-4.65 (1H, m), 5.26 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.37-6.44 (4H, m), 7.16 (1H, dd, J=1.0, 5.9 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(50b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (231 mg, 0.385 mmol) preparada en el ejemplo 50a, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (151 mg, 87%) como un sólido amorfo incoloro.

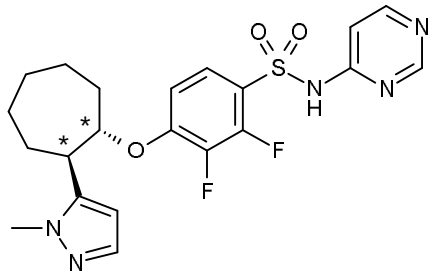
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.71-1.77 (1H, m), 1.84-1.95 (3H, m), 2.17-2.32 (2H, m), 3.37 (1H, dt, J=4.9, 8.3 Hz), 4.09-4.18 (2H, m), 4.61-4.64 (1H, m), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.41 (2H, d, J=10.7 Hz), 7.40 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.86 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 450[M+H]+.

EJEMPLO 51

2,3-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 69



(51a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,3-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (201 mg, 0.457 mmol) preparada en el ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (84.5 mg, 0.585 mmol) preparado en el ejemplo 9a, hidruro de sodio (63%; 24.9 mg, 0.654 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (190 mg, 72%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.60-2.00 (10H, m), 3.23 (1H, dt, J=2.9, 9.3 Hz), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.45-4.49 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.25 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.40-6.41 (2H, m), 6.53 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.33 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.66 (1H, t, J=9.3 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(51b) 2,3-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (190 mg, 0.310 mmol) preparada en el ejemplo 51a, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (102 mg, 71%) como un sólido incoloro.

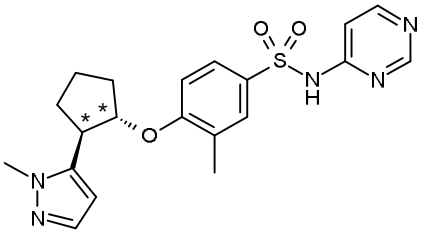
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.59-2.00 (10H, m), 3.23 (1H, dt, J=2.9, 9.3 Hz), 3.88 (3H, s), 4.44-4.48 (1H, m), 6.03 (1H, s), 6.55 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.27 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.34 (1H, brs), 7.65 (1H, t, J=7.3 Hz), 8.35 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.83 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 464[M+H]+.

EJEMPLO 52

3-Metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 70



(52a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (590 mg, 2.40 mmol) preparada en el ejemplo 14a, cloruro de 4-fluoro-3-metilbencenosulfonilo (WO2010079443; 1000 mg, 4.79 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (537 mg, 4.79 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (598 mg, 50%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.28 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.39-6.41 (2H, m), 7.08 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.14 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J=2.0, 6.8 Hz), 7.70-7.73 (1H, m), 8.48 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.83 (1H, s).

(52b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (500 mg, 1.20 mmol) preparada en el ejemplo 52a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (209 mg, 1.26 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (60%; 71.9 mg, 1.80 mmol) y DMF (15 ml), para producir el compuesto del título (356 mg, 53%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.62-1.96 (4H, m), 2.18-2.32

(2H, m), 2.18 (3H, s), 3.40 (1H, dt, J=4.9, 8.3 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.71-4.74 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39 (1H, dd, J=2.4, 10.7 Hz), 6.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.0, 5.9 Hz), 7.37-7.39 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J=1.0, 2.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.78 (1H, s).

(52c) 3-Metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (356 mg, 0.632 mmol) preparada en el ejemplo 52b, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (4.0 ml), para producir el compuesto del título (202 mg, 68%) como un sólido incoloro.

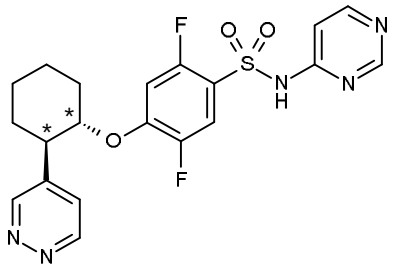
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.75-1.93 (4H, m), 2.17-2.32 (2H, m), 2.22 (3H, s), 3.40 (1H, dt, J=4.0, 7.8 Hz), 3.81 (3H, s), 4.71-4.74 (1H, m), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.69 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.23 (1H, d, J=4.4 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.81 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 413[M+H]+.

EJEMPLO 53

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(piridazin-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 71



(53a) 4-Ciclohex-1-en-1-ilpiridazina

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 39a al usar bromhidrato de 4-bromopiridazina (0.50 g, 2.09 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.43 g, 2.09 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.12 g, 0.10 mmol), carbonato de cesio (1.50 g, 4.59 mmol), 1,4-dioxano (7.0 ml) y agua (3.5 ml), para producir el compuesto del título (301 mg, 99%) como uno individual incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.67-1.85 (4H, m), 2.27-2.30 (2H, m), 2.36-2.40 (2H, m), 6.54-6.56 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=2.4, 5.5 Hz), 9.07 (1H, dd, J=1.2, 5.5 Hz), 9.25 (1H, dd, J=1.2, 2.7 Hz).

(53b) (1S*,2R*)-2-Piridazin-4-ilciclohexanol

A una solución de la 4-(ciclohex-1-en-1-il)piridazina (0.15 g, 0.94

mmol) preparada en el ejemplo 53a en diclorometano (9.4 ml), ácido 3-cloroperbenzoico (0.76 g, 3.09 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Un compuesto altamente polar se removió con una almohadilla de gel de sílice (diclorometano) para dar el epóxido crudo. Una solución del epóxido crudo y níquel Raney en etanol (3.0 ml) se agitó a 70°C durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró, y el residuo se purificó entonces por cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título (35 mg, 31%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.31-1.55 (4H, m), 1.80-1.90 (3H, m), 2.15-2.17 (1H, m), 2.46-2.52 (1H, m), 3.71 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.4, 5.4 Hz), 8.96 (1H, d, J=5.4 Hz), 9.01 (1H, s).

(53c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(piridazin-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.04 g, 0.08 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-piridazin-4-ilciclohexanol (0.01 g, 0.08 mmol) preparado en el ejemplo 53b, hidruro de sodio (63%; 5 mg, 0.12 mmol) y DMF (0.40 ml), para producir el compuesto del título (44 mg, 93%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.46-1.70 (4H, m), 1.90-1.92

(1H, m), 1.96-2.05 (2H, m), 2.28-2.31 (1H, m), 2.91-2.97 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.28 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 5.18 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.22 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.38-6.42 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.17-7.18 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J=2.0, 5.4 Hz), 7.66 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, s), 9.08 (1H, d, J=5.4 Hz), 9.15 (1H, s).

(53d) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(piridazin-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(piridazin-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.04 g, 0.07 mmol) preparada en el ejemplo 53c, trietilsilano (0.06 ml), ácido trifluoroacético (0.07 ml) y diclorometano (0.74 ml), para producir el compuesto del título (30 mg, 94%) como un sólido incoloro.

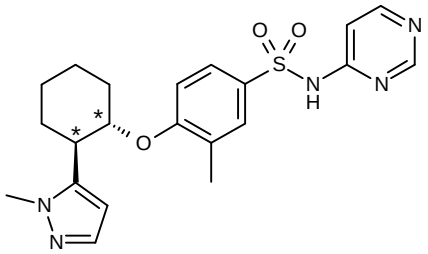
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.36-1.63 (4H, m), 1.74-1.88 (3H, m), 2.20-2.23 (1H, m), 2.94-2.98 (1H, m), 4.86 (1H, dt, J=3.9, 10.7 Hz), 6.84-7.03 (1H, m), 7.33 (1H, brs), 7.56 (1H, brs), 7.61 (1H, dd, J=2.4, 5.4 Hz), 8.23 (1H, brs), 8.55 (1H, s), 9.06 (1H, d, J=5.4 Hz), 9.21 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 448[M+H]+.

EJEMPLO 54

3-Metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 72



(54a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.25 g, 0.60 mmol) preparada en el ejemplo 52a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.11 g, 0.63 mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 0.040 g, 0.90 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (79 mg, 23%) como un sólido amorfo incoloro.

(54b) 3-Metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-4-

{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (79 mg, 0.14 mmol) preparada en el ejemplo 54a, trietilsilano (0.1 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (4.0 ml), para producir el compuesto del título (49 mg, 84%) como un sólido incoloro.

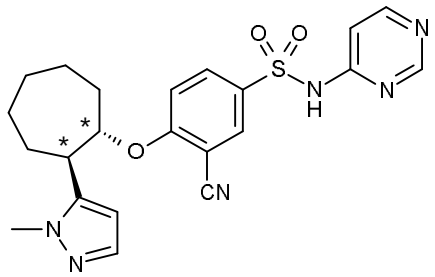
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38-1.65 (4H, m), 1.85-1.93 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.05-2.07 (1H, m), 2.24-2.29 (1H, m), 3.00 (1H, dt, J=3.4, 9.8 Hz), 3.88 (3H, s), 4.21-4.26 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.21 (1H, brs), 7.33 (1H, s), 7.62 (1H, brs), 7.67 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.47 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.84 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 427[M+H]+.

EJEMPLO 55

3-Ciano-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 73



(55a) 3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma

manera que en el ejemplo 1a al usar la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (198 mg, 0.46 mmol) preparada en el ejemplo 26a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (94.1 mg, 0.48 mmol) preparado en el ejemplo 9a, hidruro de sodio (60%; 27.7 mg, 0.69 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (195 mg, 70%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.58-1.72 (3H, m), 1.75-1.95 (5H, m), 1.97-2.02 (1H, m), 1.99 (1H, d, J=4.7 Hz), 3.30 (1H, dt, J=2.4, 9.0 Hz), 3.62 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.58 (1H, dd, J=5.5, 9.4 Hz), 5.11 (1H, d, J=16.8 Hz), 5.16 (1H, d, J=16.8 Hz), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.41 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 6.35 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.74 (1H, d, J=9.4 Hz), 7.12 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.11 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.32 (1H, s), 7.87 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 8.50 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.85 (1H, s).

(55b) 3-Ciano-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (195 mg, 0.32 mmol) preparada en el ejemplo 55a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (4.0 ml), para producir el compuesto del título (102 mg, 70%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.55-1.74 (3H, m), 1.76-1.95

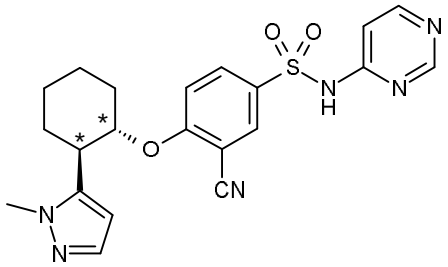
(5H, m), 1.96-2.14 (2H, m), 3.30 (1H, dt, J=2.7, 9.2 Hz), 3.94 (3H, s), 4.58 (1H, dd, J=6.4, 13.2 Hz), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.81 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.16 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.98 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.78 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 452[M+H]+.

EJEMPLO 56

3-Ciano-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 74



(56a) 3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.20 g, 0.466 mmol) preparada en el ejemplo 26a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol(0.084 g, 0.466 mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 0.027 g, 0.699 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (0.090 g,

34%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.36-1.68 (4H, m), 1.87-1.90 (1H, m), 1.97-1.99 (1H, m), 2.05-2.10 (1H, m), 2.20-2.24 (1H, m), 3.04-3.11 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.34 (1H, dt, J=3.9, 10.2 Hz), 5.10 (1H, d, J=16.8 Hz), 5.15 (1H, d, J=16.0 Hz), 6.04 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.36 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.41 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 6.79 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.09-7.13 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J=2.4, 9.0 Hz), 8.50 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.84 (1H, d, J=0.8 Hz).

(56b) 3-Ciano-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.090 g, 0.15 mmol) preparada en el ejemplo 56a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (43 mg, 64%) como un sólido incoloro.

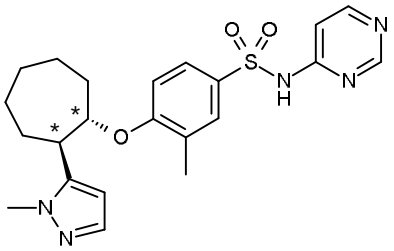
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.38-1.63 (4H, m), 1.72-1.74 (1H, m), 1.80-1.82 (1H, m), 1.90-1.93 (1H, m), 2.16-2.18 (1H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.67 (1H, t, J=3.9, 9.8 Hz), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.93 (1H, brs), 7.17 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.38 (1H, d, J=9.3 Hz), 8.00 (1H, dd, J=2.0, 9.3 Hz), 8.10 (1H, s), 8.25 (1H, brs), 8.60 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 439[M+H]+.

EJEMPLO 57

3-Metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 75



(57a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (258 mg, 0.62 mmol) preparada en el ejemplo 52a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (120 mg, 0.62 mmol) preparado en el ejemplo 9a, hidruro de sodio (63%; 35.3 mg, 2.33 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (182 mg, 50%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.61-1.99 (10H, m), 2.01 (3H, s), 3.21 (1H, dt, J=3.5, 9.0 Hz), 3.73 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.47-4.51 (1H, m), 5.22 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.37-6.40 (2H, m), 6.61 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.32-7.34 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J=2.0, 9.0 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.80 (1H, s).

(57b) 3-Metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (182 mg, 0.31 mmol) preparada en el ejemplo 57a, trietilsilano (0.15 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (100 mg, 74%) como un sólido incoloro.

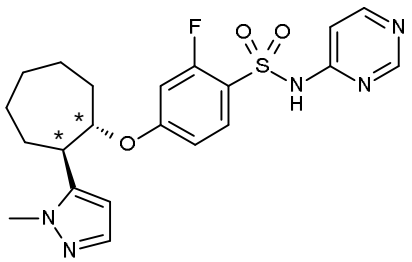
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.58-2.04 (10H, m), 2.04 (3H, s), 3.19-3.23 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.47-4.51 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.33 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 8.49 (1H, brs), 8.97 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 442[M+H]+.

EJEMPLO 58

2-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 76



(58a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.30 g, 0.71 mmol) preparada en el ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (0.14 g, 0.71 mmol) preparado en el ejemplo 9a, hidruro de sodio (63%; 0.040 g, 1.07 mmol) y DMF (3.6 ml), para producir el compuesto del título (260.2 mg, 61%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.25-1.38 (4H, m), 1.60-1.98 (6H, m), 3.16 (1H, dt, J=2.9, 8.8 Hz), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.39-4.43 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.41 (3H, m), 6.55 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J=1.0, 5.9 Hz), 7.33 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.88 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(58b) 2-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.26 g, 0.44 mmol) preparada en el ejemplo 58a, trietilsilano (0.35 ml), ácido trifluoroacético (0.44 ml) y diclorometano (4.4 ml),

para producir el compuesto del título (0.15 g, 77%) como un sólido incoloro.

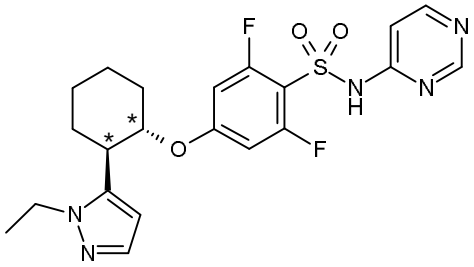
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.51-1.92 (10H, m), 3.20-3.23 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.69-4.73 (1H, m), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.77 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.87 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.99 (1H, brs), 7.17 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.76 (1H, t, J=5.9 Hz), 8.31 (1H, brs), 8.56 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 446[M+H]+.

EJEMPLO 59

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 77



(59a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.20 g, 0.45 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.088 g, 0.45 mmol) preparado en el ejemplo 12a, hidruro de sodio (63%; 0.027 g, 0.67

mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (0.085 g, 55%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.64 (4H, m), 1.44 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.86-1.88 (1H, m), 1.94-1.95 (1H, m), 2.02-2.05 (1H, m), 2.23-2.26 (1H, m), 2.90-2.95 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.01-4.25 (3H, m), 5.24 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.29 (2H, d, J=10.7 Hz), 6.41 (1H, dd, J=2.4, 10.7 Hz), 6.43-6.44 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(59b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.080 g, 0.13 mmol) preparada en el ejemplo 59a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (25 mg, 42%) como un sólido incoloro.

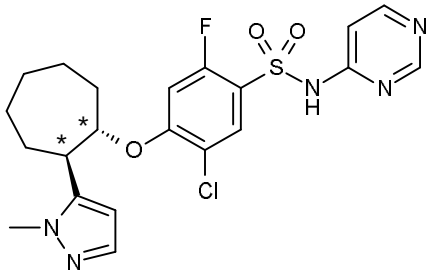
^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.24-1.56 (4H, m), 1.29 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.69-1.79 (2H, m), 1.86-1.89 (1H, m), 2.10-2.13 (1H, m), 2.97-3.04 (1H, m), 4.03-4.16 (2H, m), 4.57 (1H, dt, J=3.5, 9.8 Hz), 6.06 (1H, s), 6.73 (2H, d, J=11.7 Hz), 6.92 (1H, brs), 7.22 (1H, s), 8.29 (1H, brs), 8.58 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 464[M+H]+.

EJEMPLO 60

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 78



(60a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (300 mg, 0.66 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (134 mg, 0.69 mmol) preparado en el ejemplo 9a, hidruro de sodio (60%; 39.5 mg, 0.99 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (202 mg, 49%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.55-1.71 (1H, m), 1.61 (3H, dd, J=4.4, 8.8 Hz), 1.77-1.86 (2H, m), 1.87-1.98 (4H, m), 3.27 (1H, t, J=9.3 Hz), 3.76 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.40 (1H, dd, J=6.1, 12.9 Hz), 5.19 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.23 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.01 (1H, s), 6.37-6.42 (3H, m), 7.19 (1H,

d, J=8.8 Hz), 7.22 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.34 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.80 (1H, s).

(60b) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (202 mg, 0.32 mmol) preparada en el ejemplo 60a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.5 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (135 mg, 88%) como un sólido incoloro.

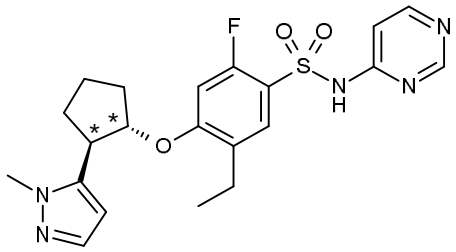
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.56-2.00 (10H, m), 3.26 (1H, dt, J=2.9, 9.0 Hz), 3.90 (3H, s), 4.34-4.45 (1H, m), 6.00 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.43 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.18 (1H, brs), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.40 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.74 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 479[M+H]+.

EJEMPLO 61

5-Etil-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 79



(61a) 5-Bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (0.50 g, 2.06 mmol) preparada en el ejemplo 14a, cloruro de 5-bromo-2,4-difluorobencenosulfonilo (0.90 g, 3.08 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0.46 g, 4.11 mmol) y THF (10 ml), para producir el compuesto del título (0.60 g, 58%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.41-6.43 (2H, m), 6.95 (1H, dd, J=7.8, 9.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.27 (1H, t, J=7.3 Hz), 8.49 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.80 (1H, s).

(61b) 5-Bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (1.0 g, 2.00 mmol) preparada en el ejemplo 61a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0.35 g, 2.10 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 0.12 g, 3.00 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (771 mg, 60%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.77-1.98 (4H, m), 2.18-2.38 (2H, m), 3.51 (1H, dt, J=5.1, 8.6 Hz), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.60-4.64 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=11.3 Hz), 7.19-7.21 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.19 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, s).

(61c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)-5-vinilbencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 39a al usar la 5-bromo-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.20 g, 0.31 mmol) preparada en el ejemplo 61b, 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (0.11 ml, 0.62 mmol), a [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)-diclorometano mezcla (0.04 g,

0.03 mmol), carbonato de sodio (0.07 g, 0.62 mmol), DMF (8.0 ml) y agua (2.0 ml), para producir el compuesto del título (113 mg, 63%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.74-1.82 (1H, m), 1.91-1.96 (3H, m), 2.16-2.36 (2H, m), 3.42 (1H, dt, J=4.4, 8.3 Hz), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.65-4.68 (1H, m), 5.25 (2H, s), 5.38 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.80 (1H, d, J=17.6 Hz), 6.04 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.39-6.43 (3H, m), 6.88 (1H, d, J=11.2, 18.1 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.25-7.26 (1H, m), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.08 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.77 (1H, s).

(61d) 5-Etil-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)-5-vinilbencenosulfonamida (29 mg, 0.05 mmol) preparada en el ejemplo 61c y trietilsilano (0.10 ml) en diclorometano (4.0 ml), ácido trifluoroacético (0.5 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró para dar una mezcla del compuesto del título y un derivado de vinilo.

A una solución de esta mezcla en metanol (0.5 ml) y acetato de etilo (0.5 ml), carbono de paladio (10%, 5 mg) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas a una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de celite, y el residuo se purificó por

cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título (8.5 mg, 38%) como un sólido incoloro.

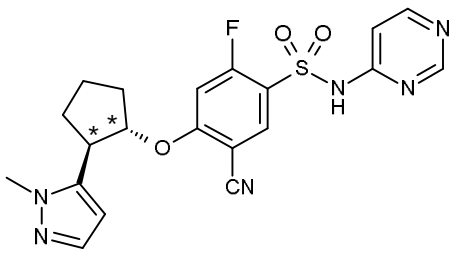
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.19 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.72-1.81 (1H, m), 1.86-1.95 (3H, m), 2.15-2.34 (2H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.64-4.67 (1H, m), 6.03 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.45 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.22 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.40 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.84 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 446[M+H]+.

EJEMPLO 62

5-Ciano-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 80



(62a) 5-{[(2,4-Dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)amino]sulfonil}-2,4-difluorobenzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (378 mg, 1.54 mmol) preparada en el ejemplo 14a, 5-(clorosulfonil)-2,4-

difluorobenzoato de metilo (500 mg, 1.85 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (208 mg, 1.85 mmol) y THF (15.0 ml), para producir el compuesto del título (332 mg, 45%) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.40-6.44 (2H, m), 6.96 (1H, t, J=9.4 Hz), 7.17 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.70 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.78 (1H, s).

(62b) 5-{[(2,4-Dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)amino]sulfonil}-4-fluoro-2-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}benzoato de metilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar el 5-{[(2,4-dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)amino]sulfonil}-2,4-difluorobenzoato de metilmetilo (332 mg, 0.692 mmol) preparado en el ejemplo 62a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (115 mg, 0.692 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 32.1 mg, 0.830 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (83.3 mg, 19%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.63-1.99 (4H, m), 2.15-2.39 (2H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.63-4.68 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.05 (1H, s), 6.37-6.43 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.40 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.77 (1H, s).

(62c) 5-{[(2,4-Dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)amino]sulfonil}-4-fluoro-2-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}benzamida

A una solución del 5-{[(2,4-dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)amino]sulfonil}-4-fluoro-2-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}benzoato de metilo (83.3 mg, 0.133 mmol) preparado en el ejemplo 62b en THF (2.0 ml), una solución acuosa 5 M de hidróxido de sodio (2.0 ml) se añadió, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, ácido clorhídrico 1 M (10 ml) se añadió con enfriamiento en hielo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío y se agregó THF (2.0 ml) al residuo obtenido. A la solución de reacción, 4-metilmorfolina (20.0 μL, 0.183 mmol) y cloroformiato de isobutilo (23.0 μL, 0.183 mmol) se añadieron en este orden con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento en hielo. Después, se agregó a esto agua de amoníaco 28% (2.0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se añadió solución salina saturada, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica así obtenida se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 85:15) para dar el compuesto del título (64.2 mg, 86%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.62-2.08 (4H, m), 2.16-2.42 (2H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.87-4.91 (1H, m), 5.30 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.38-6.43 (2H, m), 6.54 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.17-7.23 (3H, m), 7.29 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.43 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=8.8 Hz).

(62d) 5-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la 5-metil{[(2,4-dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)amino]sulfonil}-4-fluoro-2-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}benzamida (64.3 mg, 0.107 mmol) preparada en el ejemplo 62c en diclorometano (2.0 ml), trietilamina (41.0 μL, 0.300 mmol) y ácido trifluoroacético (21.0 μL, 0.150 mmol) se añadieron con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción, trietilamina (41.0 μL, 0.300 mmol) y ácido trifluoroacético (21.0 μL, 0.150 mmol) se añadieron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (32.3 mg, 53%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.76-2.04 (4H, m), 2.21-2.41 (2H, m), 3.50-3.58 (1H, m), 3.77 (6H, s), 3.90 (3H, s), 4.64-4.72 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.38-6.44 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.12 (1H, d,

J=5.9 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.48 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, s).

(62e) 5-Ciano-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-(N-pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (32.3 mg, 0.0545 mmol) preparada en el ejemplo 62d, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (21.5 mg, 89%) como un sólido incoloro.

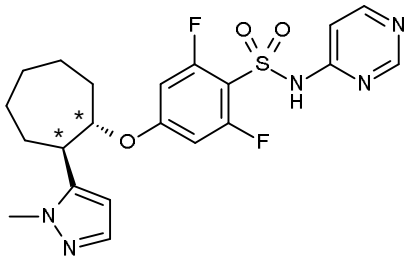
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.65-1.77 (2H, m), 1.79-1.89 (2H, m), 2.19-2.34 (2H, m), 3.48-3.57 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.96-5.07 (1H, m), 6.17 (1H, s), 6.90-7.05 (1H, m), 7.25-7.36 (2H, m), 8.07-7.31 (2H, m), 8.56 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 443[M+H]+.

EJEMPLO 63

2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 81



(63a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.20 g, 0.455 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptanol (0.08 g, 0.409 mmol) preparado en el ejemplo 9a, hidruro de sodio (63%; 0.027 g, 0.682 mmol) y DMF (5 ml), para producir el compuesto del título (0.14 g, 52%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.60-1.98 (10H, m), 3.15 (1H, dt, J=2.9, 9.3 Hz), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.36-4.40 (1H, m), 5.25 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.27 (2H, d, J=10.7 Hz), 6.41 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.44 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.16 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(63b) 2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.14 g, 0.23 mmol) preparada en el ejemplo 63a, trietilsilano (0.15 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (60 mg, 40%) como un sólido incoloro.

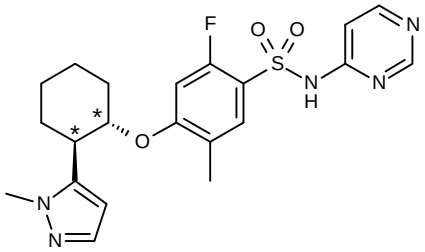
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.52-1.92 (10H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.73-4.77 (1H, m), 6.10 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.72 (2H, d, J=11.2 Hz), 6.94 (1H, brs), 7.19 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.29 (1H, brs), 8.58 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 464[M+H]+.

EJEMPLO 64

2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 82



(64a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.30 g, 0.69 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.21 g, 1.15 mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 0.070 g, 1.65 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (0.17 g, 42%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.40-1.64 (4H, m), 1.86-1.88 (1H, m), 1.92-1.93 (1H, m), 2.02-2.06 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.23-2.26 (1H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.01-4.14 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.36-6.40 (3H, m), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J=7.8 Hz),

8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, d, J=1.0 Hz).

(64b) 2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.17 g, 0.29 mmol) preparada en el ejemplo 64a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (4.0 ml), para producir el compuesto del título (129 mg, 99%) como un sólido incoloro.

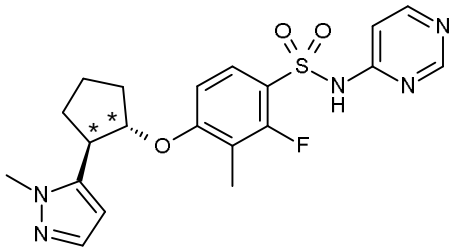
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.40-1.60 (4H, m), 1.85-1.87 (1H, m), 1.91-1.92 (1H, m), 2.04-2.06 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.23-2.25 (1H, m), 2.96-3.02 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.10-4.14 (1H, m), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.42 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.23 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.67 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.40 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.86 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 446[M+H]+.

EJEMPLO 65

2-Fluoro-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 83



(65a) Cloruro de 2,4-Difluoro-3-metilbencenosulfonilo

A 1,3-difluoro-2-metilbenceno (5.00 g, 39.0 mmol), ácido clorosulfúrico (10.5 mL, 158 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción, agua (100 ml) se añadió con enfriamiento en hielo, seguido por la extracción con diclorometano (100 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (8.65 g, 98%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.32 (3H, s), 7.05 (1H, dt, d=1.5, 8.8 Hz), 7.82-7.87 (1H, m).

(65b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (1.00 g, 4.08 mmol) preparada en el ejemplo 14a, el cloruro de 2,4-difluoro-3-metilbencenosulfonilo (1.85 g, 8.15 mmol) preparado en el ejemplo 65a, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0.91 g, 8.15 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (1.75 g, 99%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.05 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.28 (2H, s), 6.41-6.44 (2H, m), 6.99 (1H, dt, J=1.5, 9.3 Hz), 7.20 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.75 (1H, d, J=1.0 Hz).

(65c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.30 g, 0.69 mmol) preparada en el ejemplo 65b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0.12 g, 0.72 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 0.040 g, 1.05 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (181 mg, 45%) como un sólido amorfo incoloro.

(65d) 2-Fluoro-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.18 g, 0.31 mmol) preparada en el ejemplo 65c, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.50 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (134 mg, 99%) como un sólido incoloro.

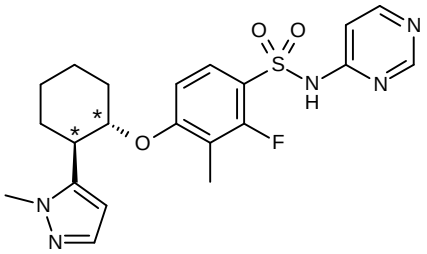
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.74-1.95 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.21-2.33 (2H, m), 3.40 (1H, dt, J=4.4, 8.3 Hz), 3.82 (3H, s), 4.74-4.77 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.54 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.24-7.25 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.79 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.40 (1H, d, J=6.0 Hz), 8.88 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 432[M+H]+.

EJEMPLO 66

2-Fluoro-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 84



(66a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.30 g, 0.70 mmol) preparada en el ejemplo 65b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.10 g, 0.70 mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 0.070 g, 1.65 mmol) y DMF (10 ml), para producir el compuesto del título (175.6 mg, 40%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.43-1.64 (4H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 1.89 (3H, s), 2.03-2.07 (1H, m), 2.27-2.29 (1H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.27 (1H, dt, J=3.9, 9.8 Hz), 5.26 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.42 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.25 (1H, dd, J=1.5, 6.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.77 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.41 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.75 (1H, s).

(66b) 2-Fluoro-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (175.6 m0.29 mmol) preparada en el ejemplo 66a,

trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.5 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (122 mg, 93%) como un sólido incoloro.

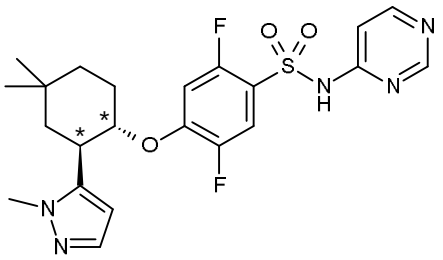
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.40-1.65 (4H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 2.05-2.10 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.26-2.28 (1H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.26 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 5.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.54 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.20 (1H, brs), 7.34 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.74 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.39 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.86 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 446[M+H]+.

EJEMPLO 67

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 85



(67a) 6-Yodo-8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno

Una solución de 2-yodo-4,4-dimetilciclohex-2-en-1-ona (Synlett, 2005, 1263-1266; 5.46 g, 21.8 mmol), etilen glicol (3.00 g, 48.3 mmol), hidrato de ácido p-toluenosulfónico (100 mg) en benceno (100 ml) se agitó durante 7 horas bajo reflujo, y el solvente se sometió a destilación azeotrópica con agua.

Después de dejar enfriar, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (100 ml) se añadió a la solución de reacción, y una capa orgánica se extrajo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 95:5) para obtener el compuesto del título (5.78 g, 90%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.03 (6H, s), 1.65-1.68 (2H, m), 1.95-1.98 (2H, m), 3.96-3.99 (2H, m), 4.19-4.22 (2H, m), 6.39 (1H, s).

(67b) 5-(8,8-Dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33a al usar el 6-yodo-8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno (1.5 g, 5.10 mmol) preparado en el ejemplo 67a, 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol (1.00 g, 4.81 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (240 mg, 0.208 mmol), carbonato de cesio (3.40 g, 10.4 mmol), dioxano (7.0 ml) y agua (3.0 ml), para producir el compuesto del título (580 mg, 49%) como un aceite color marrón.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.11 (6H, s), 1.71-1.74 (2H, m), 1.91-1.93 (2H, m), 3.51-3.54 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.79-3.82 (2H, m), 5.65 (1H, s), 6.16 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz).

(67c) 4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona

Una solución del 5-(8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol (580 mg, 2.34 mmol) preparado en el ejemplo 67b y 2 M ácido clorhídrico (2.0 ml) en THF (5.0 ml) se agitó durante 1 hora bajo reflujo. Después de dejar enfriar, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 ml) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (432 mg, 91%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27 (6H, s), 1.99 (2H, t, J=6.7 Hz), 2.63 (2H, t, J=7.0 Hz), 3.68 (3H, s), 6.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.78 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=2.0 Hz).

(67d) 4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

A una solución de la 4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona (432 mg, 2.12 mmol) preparada en el ejemplo 67c en metanol (6.0 ml), borohidruro de sodio (200 mg, 5.29 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), seguido por extracción con diclorometano (50 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío después para obtener una mezcla del

compuesto del título y un derivado de alcohol alilo.

Una solución de esta mezcla e hidróxido de paladio y carbono (10%; 300 mg) en etanol (6.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, y el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 97:3) para obtener el compuesto del título (347 mg, 79%) en la forma de una mezcla trans/cis (3:1).

(67e) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (337 mg, 0.767 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el 4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (160 mg, 0.768 mmol) preparado en el ejemplo 67d, hidruro de sodio (63%; 80 mg, 2.10 mmol) y DMF (4.0 ml), para producir el compuesto del título (293 mg, 61%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.04 (3H, s), 1.12 (3H, s), 1.41-1.47 (1H, m), 1.57-1.62 (2H, m), 1.68-1.81 (2H, m), 2.04-2.08 (1H, m), 3.21-3.26 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.08 (1H, dt, J=4.4, 11.2 Hz), 5.19 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.23 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.01 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.45 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.17-7.18 (2H, m), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78

(1H, d, J=1.0 Hz).

(67f) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (293 mg, 0.467 mmol) preparada en el ejemplo 67e, trietilsilano (0.40 ml), ácido trifluoroacético (4.0 ml) y diclorometano (4.0 ml), para producir el compuesto del título (198 mg, 89%) como un sólido incoloro.

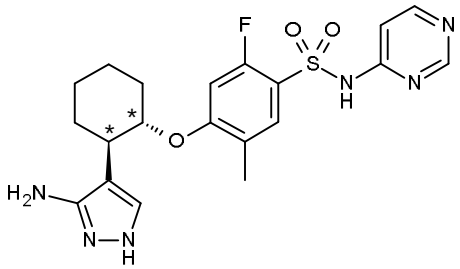
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.97 (3H, s), 1.08 (3H, s), 1.44-1.69 (5H, m), 1.98-2.02 (1H, m), 3.26 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 3.79 (3H, s), 4.52 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.94 (1H, brs), 7.18 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.26 (1H, brs), 7.61 (1H, brs), 8.24 (1H, brs), 8.56 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 478[M+H]+.

EJEMPLO 68

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 86



(68a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (243 mg, 0.559 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (165 mg, 0.559 mmol) preparado en el ejemplo 34b, hidruro de sodio (63%; 64.4 mg, 0.671 mmol) y DMF (8.0 ml), para producir el compuesto del título (291 mg, 73%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.45-1.68 (8H, m), 1.79-2.26 (6H, m), 2.05 (3H, s), 3.62-3.69 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.89-4.01 (1H, m), 4.10-4.18 (1H, m), 5.25 (2H, s), 5.30-5.34 (1H, m), 6.38-6.47 (3H, m), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.29 (1H, dt, J=1.5, 6.4 Hz), 7.43 (1H, d, J=22.9 Hz),

7.65 (1H, dd, J=3.4, 8.3 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, s).

(68b) 2-Fluoro-5-metil-4-{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (291 mg, 0.409 mmol) preparada en el ejemplo 68a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml), diclorometano (2.0 ml) y metanol (1.0 ml), para producir el compuesto del título (172 mg, 88%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.43-1.52 (3H, m), 1.70-1.72 (1H, m), 1.84-1.97 (2H, m), 1.97 (3H, s), 2.09-2.21 (2H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.15-4.17 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.49 (1H, brs), 7.59 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.74 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.98 (1H, s).

(68c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Una solución de la 2-fluoro-5-metil-4-{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (40 mg, 0.0840 mmol) preparada en el ejemplo 68b y paladio carbono (10%; 30 mg) en metanol (1.0 ml) y acetato de etilo (1.0 ml) se agitó a 60°C durante 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de

Celite, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para producir el compuesto del título (10.8 mg, 29%) como un sólido incoloro.

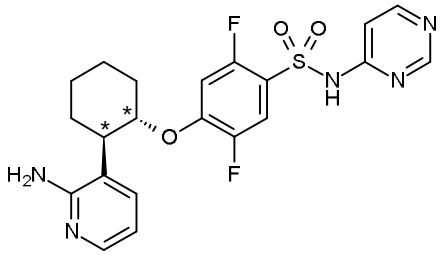
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.25-1.61 (4H, m), 1.79-1.91 (2H, m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.67-2.72 (1H, m), 4.00 (1H, dt, J=3.9, 9.8 Hz), 6.40 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.16 (1H, s), 7.29 (1H, brs), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.77 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 447[M+H]+.

EJEMPLO 69

4-{[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-3-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 87



(69a) 3-Ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-amina

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 39a al usar 3-bromopiridin-2-amina (0.42 g, 2.40 mmol), 2-ciclohex-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.50 g, 2.40 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.14 g, 0.12 mmol), carbonato de

cesio (1.72 g, 5.29 mmol), 1,4-dioxano (8.0 ml) y agua (4.0 ml), para producir el compuesto del título (403.3 mg, 96%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.67-1.71 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 2.15-2.19 (2H, m), 2.20-2.24 (2H, m), 4.55 (2H, brs), 5.82-5.84 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=4.9, 6.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.0, 7.3 Hz), 7.95 (1H, dd, J=1.0, 6.4 Hz).

(69b) (1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-3-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar la 3-ciclohex-1-en-1-ilpiridin-2-amina (0.40 g, 2.31 mmol) preparada en el ejemplo 69a, un complejo de borano-THF (0.95 M; 7.30 ml, 6.94 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (0.93 g, 6.01 mmol), THF (2.3 ml) y agua (3.5 ml), para producir el compuesto del título (45.4 mg, 10%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.27-1.51 (4H, m), 1.77-1.86 (3H, m), 2.08-2.10 (1H, m), 2.47 (1H, t, J=10.3 Hz), 3.55-3.59 (1H, m), 6.62-6.65 (1H, m), 7.37 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=3.9 Hz).

(69c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-3-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.11 g, 0.25 mmol) preparada en el

ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-3-il)ciclohexanol (0.05 g, 0.25 mmol) preparado en el ejemplo 69b, hidruro de sodio (63%; 0.01 g, 0.38 mmol) y DMF (1.3 ml), para producir el compuesto del título (34 mg, 22%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.41-1.76 (4H, m), 1.88-1.97 (3H, m), 2.27-2.29 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 3.76 (6H, s), 4.19 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 4.72 (2H, brs), 5.19 (2H, s), 6.38-6.41 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 6.66 (1H, dd, J=4.9, 7.8 Hz), 7.17-7.19 (2H, m), 7.37 (1H, dd, J=1.5, 7.3 Hz), 7.66 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 7.92 (1H, dd, J=2.0, 4.9 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, d, J=1.5 Hz).

(69d) 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-Aminopiridin-3-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-2-(2-aminopiridin-3-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.06 g, 0.09 mmol) preparada en el ejemplo 69c, trietilsilano (0.07 ml), ácido trifluoroacético (0.09 ml) y diclorometano (0.90 ml), para producir el compuesto del título (34.2 mg, 82%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.47-1.69 (4H, m), 1.82-1.92 (3H, m), 2.27-2.30 (1H, m), 3.04-3.09 (1H, m), 4.58 (1H, dt, J=4.4, 9.8 Hz), 6.66 (1H, dd, J=6.8, 7.8 Hz), 6.88 (1H, dd, J=1.0, 6.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.60 (1H, dd, J=6.8, 10.7 Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 8.14 (1H, d, J=6.4

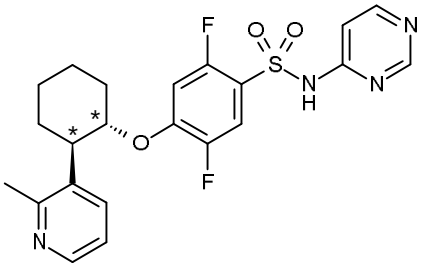
Hz), 8.44 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 462[M+H]+.

EJEMPLO 70

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(2-metilpiridin-3-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 88



(70a) 3-(Ciclohex-1-en-1-il)-2-metilpiridina

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 39a al usar 3-bromo-2-metilpiridina (0.41 g, 2.40 mmol), 2-(ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0.50 g, 2.40 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0)(0.14 g, 0.12 mmol), carbonato de cesio (1.72 g, 5.29 mmol), 1,4-dioxano (8.0 ml) y agua(4.0 ml), para producir el compuesto del título (353.2 mg, 85%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.67-1.78 (4H, m), 2.17-2.19 (4H, m), 2.51 (3H, s), 5.59-5.61 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=4.9, 7.8 Hz), 7.34 (1H, dd, J=2.0, 7.8 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.0, 4.9 Hz).

(70b) (1S*,2R*)-2-(2-Metilpiridin-3-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar la 3-(ciclohex-1-en-1-il)-2-metilpiridina (0.35 g, 2.03 mmol) preparada en el ejemplo 70a, un complejo de borano-THF (0.95 M; 6.40 ml, 6.08 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (0.81 g, 5.27 mmol), THF(2.0 ml) y agua(3.0 ml), para producir el compuesto del título (106.3 mg, 27%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.24-1.47 (4H, m), 1.76-1.87 (3H, m), 2.13-2.15 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.71-2.76 (1H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=4.9, 7.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J=1.5, 7.8 Hz), 8.24 (1H, dd, J=1.5, 4.9 Hz).

(70c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(2-metilpiridin-3-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.25 g, 0.57 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(2-metilpiridin-3-il)ciclohexanol (0.11 g, 0.57 mmol) preparado en el ejemplo 70b, hidruro de sodio (63%; 0.03 g, 0.85 mmol) y DMF (2.8 ml), para producir el compuesto del título (45.7 mg, 13%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.43-1.60 (4H, m), 1.88-1.98 (3H, m), 2.27-2.30 (1H, m), 2.67 (3H, s), 3.15-3.20 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77

(3H, s), 4.29 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 5.20 (2H, s), 6.38-6.43 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=5.9, 10.7 Hz), 7.03 (1H, dd, J=4.9, 7.8 Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=2.0, 8.3 Hz), 7.61 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.29 (1H, dd, J=1.5, 3.4 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.77 (1H, s).

(70d) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(2-metilpiridin-3-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(2-metilpiridin-3-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.05 g, 0.08 mmol) preparada en el ejemplo 70c, trietilsilano (0.06 ml), ácido trifluoroacético (0.08 ml) y diclorometano (0.75 ml), para producir el compuesto del título (34 mg, 98%) como un sólido incoloro.

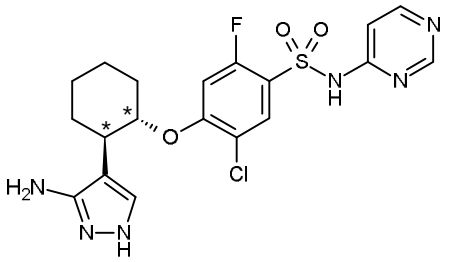
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.45-1.75 (4H, m), 1.84-1.94 (3H, m), 2.29-2.31 (1H, m), 2.65 (3H, s), 3.18-3.24 (1H, m), 4.61 (1H, dt, J=3.9, 9.8 Hz), 6.95 (1H, dd, J=1.0, 6.4 Hz), 6.99 (1H, dd, J=6.8, 11.7 Hz), 7.16 (1H, dd, J=4.9, 7.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J=6.8, 10.7 Hz), 7.82 (1H, dd, J=2.0, 7.8 Hz), 8.14 (1H, dd, J=1.5, 4.9 Hz), 8.21 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.49 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 461[M+H]+.

EJEMPLO 71

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 89



(71a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (196 mg, 0.430 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (127 mg, 0.430 mmol) preparado en el ejemplo 34b, hidruro de sodio (63%; 49.5 mg, 0.516 mmol) y DMF (6.0 ml), para producir el compuesto del título (264 mg, 84%) como un amorfo amarillo pálido.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.45-1.69 (8H, m), 1.81-2.24 (6H, m), 3.61-3.70 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.92-4.00 (1H, m), 4.27-4.32 (1H, m), 5.22 (2H, s), 5.32-5.36 (1H, m), 6.38-6.41 (2H, m), 6.56 (1H, t, J=12.2 Hz), 7.18 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.20-7.23 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=29.8 Hz),

7.91 (1H, dd, J=5.4, 7.3 Hz), 7.47 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, s).

(71b) 5-Cloro-2-fluoro-4-{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (264 mg, 0.362 mmol) preparada en el ejemplo 71a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.5 ml), diclorometano (2.0 ml) y metanol (1.0 ml), para producir el compuesto del título (162 mg, 90%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.31-1.57 (4H, m), 1.71-1.80 (2H, m), 1.96-1.99 (1H, m), 2.17-2.19 (1H, m), 3.48-3.53 (1H, m), 4.56-4.61 (1H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.73-7.76 (2H, m), 7.90-7.91 (1H, m), 8.56 (1H, s).

(71c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Una solución de la 5-cloro-2-fluoro-4-{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.05 g, 0.101 mmol) preparada en el ejemplo 71b, polvo de hierro (56 mg, 1.01 mol) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2.0 ml) en etanol (2.0 ml) se agitó durante 15 horas con reflujo en caliente. Después de dejar enfriar, la

solución de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (29.9 mg, 64%) como un sólido incoloro.

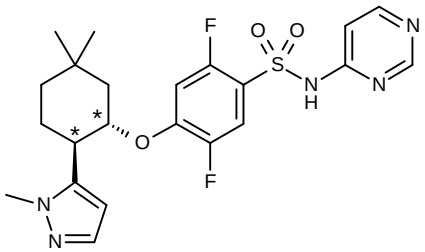
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.38-1.54 (3H, m), 1.66-1.75 (1H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 2.72-2.77 (1H, m), 4.38 (1H, dt, J=3.9, 5.9 Hz), 6.95-6.99 (3H, m), 7.92 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.52 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 467[M+H]+.

EJEMPLO 72

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 90



(72a) 6-Yodo-9,9-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 67a al usar 2-yodo-5,5-dimetilciclohex-2-en-1-ona

(J. Org. Chem., 1994, 59, 5393-5396; 6.10 g, 24.4 mmol), etilen glicol (3.00 g, 48.3 mmol), hidrato de ácido p-toluenosulfónico (230 mg, 1.22 mmol) y benceno (70 ml), para producir el compuesto del título (3.33 g, 46%) como un aceite color marrón.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.01 (6H, s), 1.84 (2H, s), 1.96 (2H, d, J=3.9 Hz), 3.95-3.98 (2H, m), 4.18-4.21 (2H, m), 6.59 (1H, t, J=4.4 Hz).

(72b) 5-(9,9-Dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 39a al usar el 6-yodo-9,9-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno (1.4 g, 4.76 mmol) preparado en el ejemplo 72a, 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol (1.00 g, 4.81 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (240 mg, 0.208 mmol), carbonato de cesio (3.40 g, 10.4 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5.0 ml), para producir el compuesto del título (758 mg, 64%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.09 (6H, s), 1.80 (2H, s), 2.07 (2H, d, J=3.9 Hz), 3.44-3.47 (2H, m), 3.77-3.79 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.88 (1H, t, J=3.9 Hz), 6.17 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz).

(72c) 5,5-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 67c al usar la 5-(9,9-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-

6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol (758 mg, 3.05 mmol) preparado en el ejemplo 72b, 2 M ácido clorhídrico (2.0 ml) y THF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (581 mg, 93%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.14 (6H, s), 1.58 (2H, s), 2.46 (2H, d, J=2.9 Hz), 3.70 (3H, s), 6.14 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.98 (1H, t, J=3.9 Hz), 7.44 (1H, d, J=1.5 Hz).

(72d) (1S*,2R*)-5,5-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

A una solución de la 5,5-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona (581 mg, 2.84 mmol) preparada en el ejemplo 72c en metanol (6.0 ml), borohidruro de sodio (200 mg, 5.29 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 98:2) para obtener el compuesto del título (40 mg, 6.8%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.01 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.29-1.34 (2H, m), 1.44-1.48 (1H, m), 1.55-1.64 (1H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 2.47-2.52 (1H, m), 3.81 (1H, dt, J=4.4, 11.2 Hz), 3.84 (3H, s), 6.08 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.42 (1H, d, J=1.5 Hz).

(72e) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-5,5-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (85 mg, 0.193 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-5,5-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (40 mg, 0.192 mmol) preparado en el ejemplo 72d, hidruro de sodio (63%; 30 mg, 0.788 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (100 mg, 83%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.06 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.39-1.48 (2H, m), 1.55-1.62 (1H, m), 1.81-1.96 (3H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.30 (1H, dt, J=3.9, 11.2 Hz), 5.19 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.24 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.42 (3H, m), 7.18-7.20 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=1.0 Hz).

(72f) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-5,5-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0.159 mmol) preparada en el ejemplo 72e,

trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (70 mg, 92%) como un sólido incoloro.

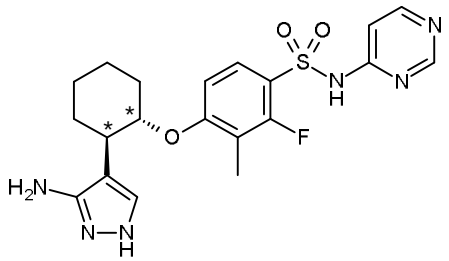
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 0.98 (3H, s), 1.09 (3H, s), 1.36-1.43 (3H, m), 1.68-1.90 (3H, m), 3.01 (1H, dt, J=4.4, 11.7 Hz), 3.77 (3H, s), 4.68 (1H, dt, J=3.9, 10.7 Hz), 6.21 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.98 (1H, brs), 7.08 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.60-7.63 (1H, m), 8.24 (1H, brs), 8.57 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 478[M+H]+.

EJEMPLO 73

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 91



(73a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-

metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (155 mg, 0.356 mmol) preparada en el ejemplo 65b, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (105 mg, 0.356 mmol) preparado en el ejemplo 34b, hidruro de sodio (63%; 41.0 mg, 0.427 mmol) y DMF (6.0 ml), para producir el compuesto del título (209 mg, 83%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.48-1.65 (8H, m), 1.82-2.28 (6H, m), 2.05 (3H, s), 3.58-3.68 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.87-4.00 (1H, m), 4.29-4.35 (1H, m), 5.27 (2H, s), 5.30-5.33 (1H, m), 6.39-6.43 (2H, m), 6.65 (1H, dd, J=8.8, 15.1 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.22-7.24 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=24.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 17.6 Hz), 7.41 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.74 (1H, s).

(73b) 2-Fluoro-3-metil-4-{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (209 mg, 0.294 mmol) preparada en el ejemplo 73a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.5 ml), diclorometano (2.0 ml) y metanol(1.0 ml), para producir el compuesto del título (139 mg, 99%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.46-1.71 (4H, m), 1.82-1.93 (2H, m), 1.83 (3H, s), 2.06-2.09 (1H, m), 2.26-2.29 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m),

4.55 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.08 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.69 (1H, s), 7.77 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.62 (1H, s).

(73c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 68c al usar la 2-fluoro-3-metil-4-{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (139 mg, 0.292 mmol) preparada en el ejemplo 73b, paladio carbono (10%; 18 mg), metanol (1.0 ml) y acetato de etilo (1.0 ml), para producir el compuesto del título (34 mg, 26%) como un sólido blanco.

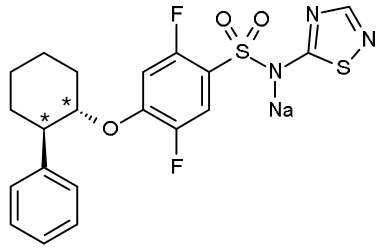
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.42-1.66 (3H, m), 1.78-1.82 (1H, m), 1.85-1.89 (1H, m), 1.98-2.02 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.19-2.23 (1H, m), 2.73-2.78 (1H, m), 4.40 (1H, dt, J=3.9, 9.8 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.17 (1H, s), 7.74 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.30 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.55 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 447[M+H]+.

EJEMPLO 74

Sal de Na de 2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Fórmula 92



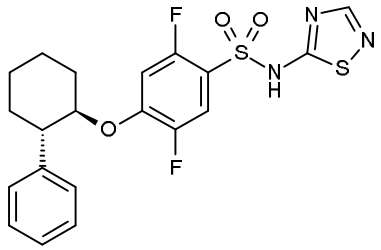
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 5c al usar la 2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (114 mg, 0.252 mmol) preparada en el ejemplo 1b, una solución de hidróxido de sodio 1M (0.252 ml, 0.252 mol) y metanol (3.0 ml), para producir el compuesto del título (119 mg, 99%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.31-1.61 (4H, m), 1.70-1.83 (3H, m), 2.14-2.17 (1H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 4.74 (1H, dt, J=3.9, 10.1 Hz), 7.07-7.34 (7H, m), 7.87 (1H, s).

EJEMPLO 75

2,5-Difluoro-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Fórmula 93



(75a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (WO2010079443; 126 mg, 0.283 mmol), (1R,2S)-2-fenilciclohexanol (50.0 mg, 0.284 mmol), hidruro de sodio (63%; 21.6 mg, 0.567 mol) y DMSO (2.0 ml), para producir el compuesto del título (53.6 mg, 31%) como un aceite incoloro.

(75b) 2,5-Difluoro-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1R,2S)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (53.6

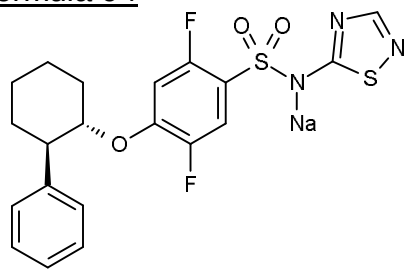
mg, 0.0891 mmol) preparada en el ejemplo 75a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (40.2 mg, 99%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=56.9(c 0.232,DMSO).

EJEMPLO 76

Sal de Na de 2,5-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida

Fórmula 94



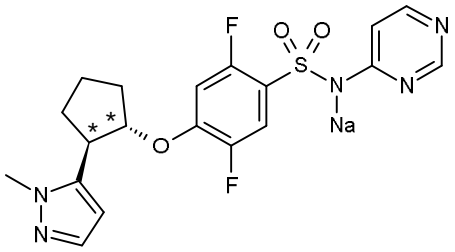
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 5c al usar la 2,5-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-fenilciclohexil]oxi}-N-(1,2,4-tiadiazol-5-il)bencenosulfonamida (386 mg, 0.855 mmol) preparada en el ejemplo 2b, una solución de hidróxido de sodio 1 M (0.855 ml, 0.855 mol), para producir el compuesto del título (386 mg, 99%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-44.1(c 1.06,DMSO).

EJEMPLO 77

Sal de Na de 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 95



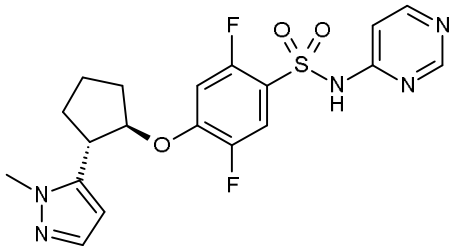
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 5c al usar la 2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (15.3 mg, 0.035 mmol) preparada en el ejemplo 14d, una solución de hidróxido de sodio 1 M (0.035 ml, 0.035 mol), para producir el compuesto del título (11.0 mg, 68%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.75-1.99 (4H, m), 2.24-2.32 (2H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.78-4.82 (1H, m), 6.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.71 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.81 (1H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 8.00 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.31 (1H, s).

EJEMPLO 78

2,5-Difluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 96



(78a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida preparada en el ejemplo 14c se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 4:1), para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

(78b) 2,5-Difluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la -(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (436 mg, 0.74 mmol) preparada en el ejemplo 78a,

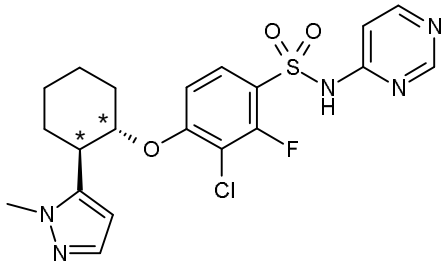
trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (239 mg, 74%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-72.7(c 1.04,DMSO).

EJEMPLO 79

3-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 97



(79a) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (1.00 g, 4.07 mmol) preparada en el ejemplo 14a, cloruro de 3-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (1.51 g, 6.11 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0.69 g, 6.11 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (0.983 g, 53%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.41-6.43 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.01-8.05

(1H, m), 8.47 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.75 (1H, d, J=1.0 Hz).

(79b) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.30 g, 0.69 mmol) preparada en el ejemplo 79a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.12 g, 0.66 mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de sodio (63%; 0.050 g, 1.31 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (314 mg, 77%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.41-1.63 (4H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.07-2.09 (1H, m), 2.23-2.26 (1H, m), 3.03-3.08 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.29 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 5.21 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.26 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.16 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.19 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.81 (1H, dd, J=7.8, 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(79c) 3-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (314 mg, 0.51 mmol) preparada en el ejemplo 79b, trietilsilano (0.50 ml), ácido trifluoroacético (5.0 ml) y diclorometano (5.0 ml), para producir el compuesto del título (183 mg, 77%) como un sólido incoloro.

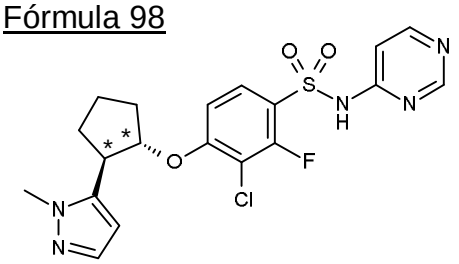
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38-1.70 (4H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.06-2.10 (1H, m), 2.22-2.25 (1H, m), 3.03-3.08 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.28 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J=1.0, 9.3 Hz), 7.20-7.21 (1H, m), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.78 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.35 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.81 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 466[M+H]+.

EJEMPLO 80

3-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 98



(80a) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-

difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (463 mg, 1.02 mmol) preparada en el ejemplo 79a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (169 mg, 1.02 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 50 mg, 1.31 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (347 mg, 57%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.80-1.98 (4H, m), 2.22-2.35 (2H, m), 3.50 (1H, dt, J=4.9, 8.8 Hz), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.73-4.76 (1H, m), 5.24 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.29 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.40-6.42 (2H, m), 6.63 (1H, dd, J=1.0, 8.8 Hz), 7.18 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J=7.8, 8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.76 (1H, d, J=1.0 Hz).

(80b) 3-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (344 mg, 0.31 mmol) preparada en el ejemplo 80a, trietilsilano (0.50 ml), ácido trifluoroacético (5.0 ml) y diclorometano (5.0 ml), para producir el compuesto del título (227 mg, 88%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.78-1.98 (4H, m), 2.22-2.35 (2H, m), 3.49 (1H, dt, J=4.9, 8.3 Hz), 3.86 (3H, s), 4.72-4.75 (1H, m), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.64 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.24-7.25 (1H, m), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz),

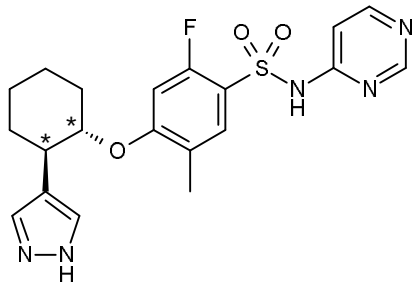
7.86 (1H, dd, J=7.8, 8.8 Hz), 8.37 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.84 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 452[M+H]+.

EJEMPLO 81

2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 99



(81a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0.459 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (114 mg, 0.459 mmol) preparado en el ejemplo 33b, hidruro de sodio (63%; 27 mg, 0.680 mmol) y DMF (7.0 ml), para producir el compuesto del título (170 mg, 56%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.41-1.69 (8H, m), 1.80-2.18

(6H, m), 2.15 (3H, s), 2.85-2.90 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.98-4.02 (2H, m), 5.25 (2H, s), 5.26-5.28 (1H, m), 6.37-6.42 (3H, m), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.30 (1H, dt, J=1.5, 5.9 Hz), 7.38 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.41 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, s).

(81b) 2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida (150 mg, 0.22 mmol) preparada en el ejemplo 81a, trietilsilano (0.15 ml), ácido trifluoroacético (1.5 ml), diclorometano (1.5 ml) y metanol (1.5 ml), para producir el compuesto del título (70 mg, 72%) como un sólido incoloro.

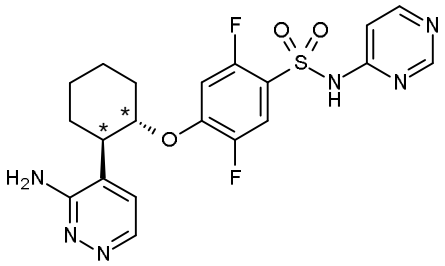
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.30-1.37 (2H, m), 1.45-1.75 (4H, m), 1.92-1.94 (1H, m), 2.06 (3H, s), 2.06-2.10 (1H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 4.35 (1H, dt, J=3.9, 9.8 Hz), 6.97 (1H, d, J=12.7 Hz), 6.99 (1H, brs), 7.41 (2H, s), 7.62 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.31 (1H, brs), 8.58 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 432[M+H]+.

EJEMPLO 82

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Aminopiridazin-4-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 100



(82a) 6-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno

A una solución de 6-yodo-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno (Synlett, 2008, 1086-1090; 2.70 g, 10.2 mmol) en THF (30 ml), butil litio (solución 1.65 M en hexano; 6.7 ml, 11.1 mmol) se añadió a -78°C. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. Entonces, 4,4,5,5-tetrametil-2-(propan-2-iloxi)-1,3,2-dioxaborolano (4.0 ml, 19.8 mmol) se añadió a esto, y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (50 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto del título (1.52 g, 56%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26 (12H, s), 1.72-1.80 (4H,

m), 2.07-2.10 (2H, m), 3.93-3.95 (2H, m), 4.16-4.18 (2H, m), 6.71 (1H, t, J=3.4 Hz).

(82b) 6-Cloro-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)piridazin-3-amina

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 39a al usar la 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno (0.64 g, 2.40 mmol) preparado en el ejemplo 82a, 4-bromo-6-cloropiridazin-3-amina (0.50 g, 2.40 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.14 g, 0.12 mmol), carbonato de cesio (1.72 g, 5.29 mmol), dioxano (8.0 ml) y agua (4.0 ml), para producir el compuesto del título (275.7 mg, 43%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.85-1.89 (4H, m), 2.20-2.23 (2H, m), 3.70-3.73 (2H, m), 3.89-3.92 (2H, m), 5.72 (2H, brs), 6.03 (1H, t, J=3.9 Hz), 7.05 (1H, s).

(82c) 4-(1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)piridazin-3-amina

Una solución de la 6-cloro-4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)piridazin-3-amina (0.10 g, 0.37 mmol) preparada en el ejemplo 82b, formiato de amonio (0.14 g, 2.24 mmol) y paladio carbono (10%; 0.10 g) en etanol (3.7 ml) se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para producir el compuesto de título en una forma cruda.

(82d) 2-(3-Aminopiridazin-4-il)ciclohex-2-en-1-ona

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 67c al usar la 4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)piridazin-3-amina cruda preparada en el ejemplo 82c, 2 M ácido clorhídrico (0.37 ml) y THF (0.92 ml), para producir el compuesto del título (69 mg, 99%, 2 pasos) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.13-2.18 (2H, m), 2.58-2.64 (4H, m), 4.97 (2H, brs), 6.99 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.19 (1H, t, J=4.4 Hz), 8.61 (1H, d, J=4.4 Hz).

(82e) (1S*,2R*)-2-(3-Aminopiridazin-4-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 72d al usar la 2-(3-aminopiridazin-4-il)ciclohex-2-en-1-ona (40 mg, 0.20 mmol) preparada en el ejemplo 82d, borohidruro de sodio (20 mg, 0.59 mmol) y metanol (2.0 ml), para producir el compuesto del título (39 mg, 99%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.23-1.95 (7H, m), 2.10-2.14 (1H, m), 2.52-2.57 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 5.43 (2H, brs), 7.07 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.33 (1H, d, J=4.9 Hz).

(82f) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Aminopiridazin-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma

manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (90 mg, 0.20 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(3-aminopiridazin-4-il)ciclohexanol (40 mg, 0.20 mmol) preparado en el ejemplo 82e, hidruro de sodio (63%; 10 mg, 0.31 mmol) y DMF (1.0 ml), para producir el compuesto del título (45.6 mg, 36%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.59 (3H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.91-1.98 (3H, m), 2.30-2.33 (1H, m), 2.91-2.97 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.16-4.23 (1H, m), 5.03 (2H, brs), 5.18 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.22 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.38-6.43 (2H, m), 6.57 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.10 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J=6.4, 10.3 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.59 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.77 (1H, s).

(82g) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Aminopiridazin-4-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-aminopiridazin-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (45 mg, 0.073 mmol) preparada en el ejemplo 82f, trietilsilano (0.06 ml), ácido trifluoroacético (0.08 ml) y diclorometano (0.76 ml), para producir el compuesto del título (25 mg, 74%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.48-1.60 (4H, m), 1.82-1.98 (3H, m), 2.29-2.31 (1H, m), 3.06-3.11 (1H, m), 4.66-4.71 (1H, m), 6.96 (1H, dd,

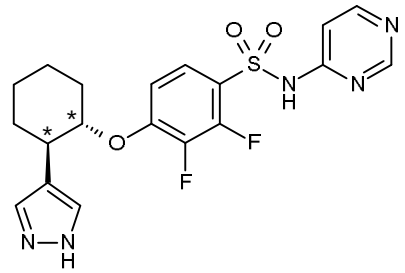
J=1.0, 6.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.36 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.21 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.28 (1H, d, J=4.9 Hz), 8.49 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 463[M+H]+.

EJEMPLO 83

2,3-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 101



(83a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0.45 mmol) preparada en el ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (110 mg, 0.45 mmol) preparado en el ejemplo 33b, hidruro de

sodio (63%; 27 mg, 0.680 mmol) y DMF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (80 mg, 26%)como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.36-1.66 (8H, m), 1.81-2.24 (6H, m), 2.85-2.90 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.98-4.01 (1H, m), 4.06-4.11 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.24-5.28 (1H, m), 6.39-6.41 (2H, m), 6.60-6.64 (1H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.63 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.77 (1H, s).

(83b) 2,3-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida (70 mg, 0.10 mmol) preparada en el ejemplo 83a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml), diclorometano (1.0 ml) y metanol(1.0 ml), para producir el compuesto del título (15 mg, 33%) como un sólido incoloro.

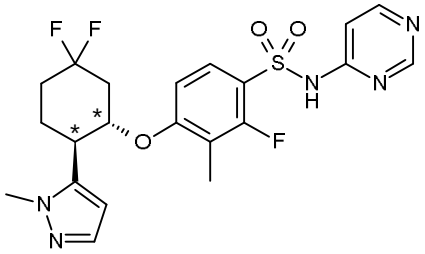
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.33-1.79 (6H, m), 1.94-1.96 (1H, m), 2.11-2.13 (1H, m), 2.77-2.82 (1H, m), 4.42 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.96 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.10 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.42 (2H, s), 7.56 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.24 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.55 (1H, s), 12.8 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 436[M+H]+.

EJEMPLO 84

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 102



(84a) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (60 mg, 0.14 mmol) preparada en el ejemplo 65b, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (30 mg, 0.14 mmol) preparado en el ejemplo 47b, hidruro de sodio (63%; 20 mg, 0.21 mmol) y DMF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (51 mg, 59%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.90-2.17 (4H, m), 1.90 (3H, s), 2.30-2.31 (1H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.51 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 5.26 (2H, s), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.42 (2H, m), 6.54 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.8 Hz),

7.25 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.80 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, d, J=1.0 Hz).

(84b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (51 mg, 0.081 mmol) preparada en el ejemplo 84a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.5 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (31 mg, 79%) como un sólido incoloro.

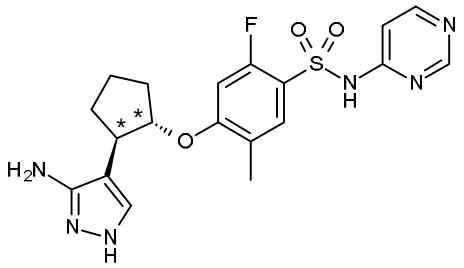
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.90-2.12 (4H, m), 1.93 (3H, s), 2.31-2.35 (1H, m), 2.73-2.78 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.50 (1H, dt, J=3.9, 10.7 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.55 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, brs), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.76 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.42 (1H, brs), 8.78 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 482[M+H]+.

EJEMPLO 85

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 103



(85a) 4-(Ciclopent-1-en-1-il)-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33a al usar 4-bromo-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (WO2010079443; 1.20 g, 4.35 mmol), 2-ciclopent-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.20 g, 6.18 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (250 mg, 0.342 mmol), carbonato de potasio (2.00 g, 14.5 mmol) y DMF (13 ml), para producir el compuesto del título (1.02 g, 89%) como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.63-1.73 (3H, m), 1.96-2.05 (4H, m), 2.13-2.18 (1H, m), 2.51-2.55 (2H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 4.05-4.08 (1H, m), 5.41 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 6.31-6.33 (1H, m), 7.60 (1H, s).

(85b) (1S*,2R*)-2-[3-Nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar el 4-(ciclopent-1-en-1-il)-3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (1.02 g, 3.87 mmol) preparado en el ejemplo 85a, un complejo de borano-THF (0.95 M solución en THF; 10 ml, 9.50 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (1.20 g, 7.80 mmol), THF (4.0 ml) y agua (4.0 ml), para obtener una mezcla del compuesto del título y un producto secundario.

(85c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.19 g, 0.43 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentanol (0.12 g, 0.43 mmol) preparado en el ejemplo 85b, hidruro de sodio (63%; 61 mg, 0.64 mmol) y DMF (8.0 ml), para producir el compuesto del título (129 mg, 43%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.66-2.05 (10H, m), 2.16 (3H, s), 2.16-2.23 (1H, m), 2.34-2.35 (1H, m), 3.68-3.71 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79

(3H, s), 3.85-3.86 (1H, m), 4.04-4.06 (1H, m), 4.66-4.67 (1H, m), 5.26 (2H, s), 5.38-5.40 (1H, m), 6.39-6.47 (3H, m), 7.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.55 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, s).

(85d) 2-Fluoro-5-metil-4-{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (101 mg, 0.185 mmol) preparada en el ejemplo 85c, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.5 ml), diclorometano (2.0 ml) y metanol (1.0 ml), para producir el compuesto del título (65 mg, 76%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.70-1.99 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.23-2.35 (3H, m), 3.83-3.86 (1H, m), 6.75 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.10 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.76 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.80 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.62 (1H, s).

(85e) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 71c al usar la 2-fluoro-5-metil-4-{(1S*,2R*)-2-(3-

nitro-1H-pirazol-4-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (65 mg, 0.141 mmol) preparada en el ejemplo 85d, polvo de hierro (78.5 mg, 1.41 mol), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1.0 ml) y etanol (2.0 ml), para producir el compuesto del título (30.6 mg, 50%) como un sólido incoloro.

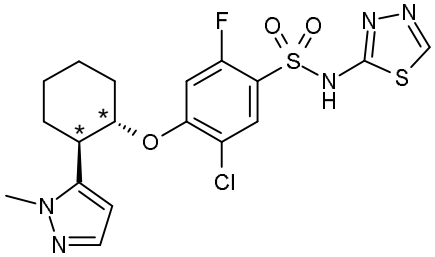
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.44-1.88 (5H, m), 1.98 (3H, s), 2.20-2.22 (1H, m), 2.74-2.78 (1H, m), 4.38-4.42 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.75 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.56 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 432[M+H]+.

EJEMPLO 86

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

Fórmula 104



(86a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

A una solución de N-(2,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina

(WO2010079443; 5.00 g, 19.9 mmol) en THF (60 ml), bis(trimetilsilil)amida de litio (1.0 M solución en THF; 24.0 ml, 24.0 mmol) se añadió a -78°C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, y una solución de cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (5.41 g, 21.9 mmol) en THF (15 ml) entonces se añadió a esto a -78°C. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días, y agua (100 ml) se agregó entonces a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica así obtenida se lavó con solución salina saturada (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto del título (5.31 g, 58%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.70 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.33 (2H, s), 6.26 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.35 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.96 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.25-7.26 (1H, m), 7.81 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.84 (1H, s).

(86b) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (0.80 g, 1.73 mmol) preparada en el ejemplo 86a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.311 g, 1.73 mmol) preparado en el ejemplo 4a, hidruro de

sodio (63%; 0.078 g, 2.05 mmol) y DMF (6.0 ml), para producir el compuesto del título (0.466 g, 43%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.40-1.67 (4H, m), 1.87-1.98 (2H, m), 2.05-2.08 (1H, m), 2.17-2.20 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.10-4.15 (1H, m), 5.25 (1H, d, J=15.1 Hz), 5.31 (1H, d, J=15.1 Hz), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.33 (1H, dd, J=2.4, 5.9 Hz), 6.41 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.79 (1H, s).

(86c) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (0.466 g, 0.749 mmol) preparada en el ejemplo 86b, trietilsilano (0.50 ml), ácido trifluoroacético (5.0 ml) y diclorometano (5.0 ml), para producir el compuesto del título (0.191 g, 54%) como un sólido incoloro.

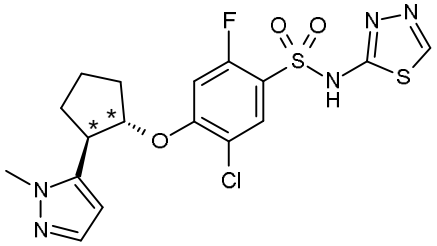
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.43-1.64 (3H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.82-1.85 (1H, m), 1.90-1.92 (1H, m), 1.99-2.02 (1H, m), 2.22-2.24 (1H, m), 3.11-3.16 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.49 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.16 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.95 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.54 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 472[M+H]+.

EJEMPLO 87

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

Fórmula 105



(87a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (0.870 g, 1.88 mmol) preparada en el ejemplo 86a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0.313 mg, 1.88 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 0.085 g, 2.23 mmol) y DMF (8.0 ml), para producir el compuesto del título (0.377 g, 33%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.80-1.98 (4H, m), 2.17-2.34 (2H, m), 3.51 (1H, dt, J=4.9, 8.3 Hz), 3.72 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.59-4.62 (1H, m), 5.30 (2H, s), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.27 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.34 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.47 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.25 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.78 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.80 (1H, s).

(87b) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (0.377 g, 0.620 mmol) preparada en el ejemplo 87a, trietilsilano (0.50 ml), ácido trifluoroacético (5.0 ml) y diclorometano (5.0 ml), para producir el compuesto del título (0.212 g, 75%) como un sólido incoloro.

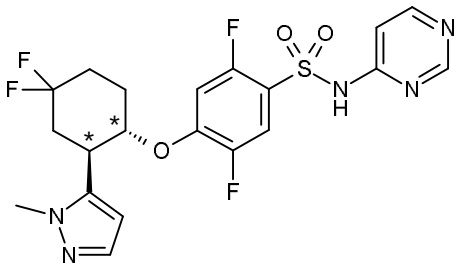
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.79-1.98 (4H, m), 2.29-2.36 (2H, m), 3.54 (1H, dt, J=5.9, 7.8 Hz), 3.84 (3H, s), 4.85-4.90 (1H, m), 6.21 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.94 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.85 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.55 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 458[M+H]+.

EJEMPLO 88

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 106



(88a) [(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)oxi](trimetil)silano

A una solución de N,N-diisopropiamina (3.30 g, 32.6 mmol) en THF (50 L), n-butil litio (solución 1.65 M en hexano; 100 ml, 29.7 mmol) se añadió gota a gota a -78C durante 40 minutos. La solución de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Entonces, 4,4-difluorociclohexanona (3.60 g, 26.8 mmol) se añadió a esto a -78°C, y la solución de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. A la solución de reacción, clorotrimetilsilano (4.4 ml, 34.8 mmol) y trietilamina (8.0 ml, 57.4 mmol) se añadieron, y la mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (20 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 98:2) para obtener el compuesto del título (2.10 g, 56%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.20 (9H, s), 2.04-2.12 (2H, m), 2.25-2.28 (2H, m), 2.50-2.56 (2H, m), 4.68-4.71 (1H, m).

(88b) 4,4-Difluorociclohex-2-en-1-ona

A una solución de [(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)oxi](trimetil)silano (3.1 g, 15.0 mmol) preparado en el ejemplo 88a en acetonitrilo (25 ml), acetato de paladio (4.0 g, 17.8 mmol) se añadió, y la

mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró en vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para dar el compuesto del título (1.0 g, 50%) como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.47-2.56 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.19 (1H, d, ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.47-2.56 (2H, m), 2.68 (2H, t, J=6.7 Hz), 6.19 (1H, d, J=10.6 Hz), 6.76-6.82 (1H, m).

(88c) 4,4-Difluoro-2-yodociclohex-2-en-1-ona

A una solución de la 4,4-difluorociclohex-2-en-1-ona (1.0 g, 7.57 mmol) preparada en el ejemplo 88b en un solvente mezclado de THF-agua (1:1; 20 ml), carbonato de potasio (1.30 g, 9.41 mmol), yodo (2.9 g, 11.4 mmol) y DMAP (0.56 g, 4.58 mmol) se añadieron, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se sometió a la extracción con acetato de etilo (20 ml) La capa orgánica así obtenida se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto del título (1.46 g, 75%) como un aceite marrón ligero.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.51-2.59 (2H, m), 2.87 (2H, t, J=6.8 Hz), 7.56-7.58 (1H, m).

(88d) 8,8-Difluoro-6-yodo-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 67a al usar la 4,4-difluoro-2-yodociclohex-2-en-1-ona (1.46 g, 5.66 mmol) preparada en el ejemplo 88c, etilen glicol (750 mg, 12.1 mmol), hidrato de ácido p-toluenosulfónico (60 mg, 0.31 mmol) y benceno (30 ml), para obtener una mezcla del compuesto del título y un producto secundario.

(88e) 5-(8,8-Difluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 39a al usar el 8,8-difluoro-6-yodo-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-eno (1.34 g, 4.44 mmol) preparado en el ejemplo 88d, 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol (1.40 g, 6.73 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (250 mg, 0.216 mmol), carbonato de cesio (3.40 g, 10.4 mmol), dioxano (10 ml) y agua (5.0 ml), para obtener una mezcla del compuesto del título y un producto secundario.

(88f) 4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 67c al usar el 5-(8,8-difluoro-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol (758 mg, 2.96 mmol) preparado en el ejemplo 88e, 5 M ácido clorhídrico (10 ml) y THF (10 ml), para producir el compuesto

del título (170 mg, 14%, 3 pasos) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.59-2.57 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.74 (3H, s), 6.29 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.84 (1H, t, J=5.9 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.0 Hz).

(88g) (1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 67d al usar la 4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohex-2-en-1-ona (170 mg, 0.80 mmol) preparada en el ejemplo 88f, borohidruro de sodio (60 mg, 1.59 mmol), metanol (3.0 ml), hidróxido de paladio carbono (10%; 150 mg) y etanol (4.0 ml), para producir el compuesto del título (50 mg, 29%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.80-2.00 (3H, m), 2.10-2.13 (1H, m), 2.24-2.31 (2H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.73 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 3.86 (3H, s), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz).

(88h) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (110 mg, 0.250 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

(50 mg, 0.231 mmol) preparado en el ejemplo 88g, hidruro de sodio (63%; 20 mg, 0.525 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título en una forma cruda como un sólido incoloro.

(88i) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida cruda (150 mg, 0.236 mmol) preparada en el ejemplo 88h, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (98 mg, 80%, 2 pasos) como un sólido incoloro.

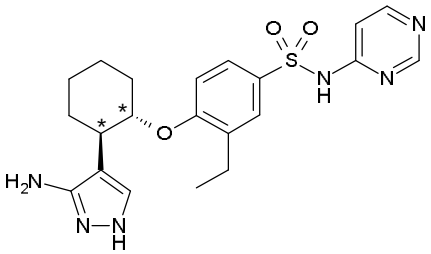
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.83-1.90 (1H, m), 2.19-2.38 (5H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.62 (1H, dt, J=3.9, 6.4 Hz), 6.22 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.69 (1H, dd, J=6.8, 10.7 Hz), 8.25 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.54 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 486[M+H]+.

EJEMPLO 89

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-3-etil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 107



(89a) Cloruro de 3-etil-4-fluorobencenosulfonilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 65a al usar 1-etil-2-fluorobenceno (2.30 g, 19.0 mmol) y ácido clorosulfónico (4.9 ml, 74.0 mmol), para producir el compuesto del título en una forma cruda.

(89b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-etil-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (0.80 g, 3.30 mmol) preparada en el ejemplo 14a, el cloruro de 3-etil-4-fluorobencenosulfonilo crudo (1.50 g, 6.50 mmol) preparado en el ejemplo 89a, 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (0.73 g, 6.50 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (1.35 g, 96%) como un aceite incoloro.

(89c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-3-etil-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-etil-4-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (1.50 g, 3.50 mmol) preparada en el ejemplo 89b, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (1.00 g, 3.50 mmol) preparado en el ejemplo 34b, hidruro de sodio (63%; 0.50 g, 5.20 mmol) y DMF (30 ml), para producir el compuesto del título (1.45 g, 59%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un sólido amarillo pálido.

(89d) 3-Etil-4-{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-3-etil-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (70 mg, 0.0990 mmol) preparada en el ejemplo 89c, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.5 ml), diclorometano (2.0 ml) y metanol (1.0 ml), para producir el compuesto del título (47 mg, 99%) como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 0.92 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.43-

1.67 (4H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.27-2.30 (1H, m), 2.39 (2H, q, J=7.3 Hz), 3.58-3.63 (1H, m), 4.53-4.58 (1H, m), 7.03 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.68-7.69 (2H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.9, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.74 (1H, s).

(89e) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-3-etil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 71c al usar la 3-etil-4-{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (67 mg, 0.142 mmol) preparada en el ejemplo 89d, polvo de hierro (79 mg, 1.42 mol), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1.0 ml) y etanol (2.0 ml), para producir el compuesto del título (9.1 mg, 15%) como un sólido incoloro.

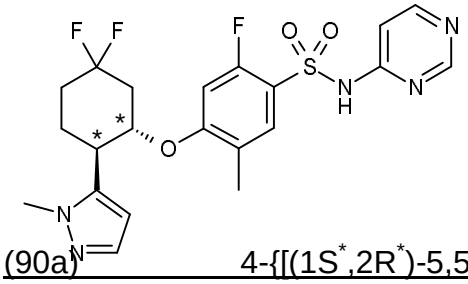
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.03 (3H, t, J=7.8 Hz), 1.41-1.63 (4H, m), 1.77-1.86 (2H, m), 1.99-2.01 (1H, m), 2.20-2.23 (1H, m), 2.52-2.56 (2H, m), 2.74-2.77 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 6.98 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 7.07-7.09 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.69 (1H, s), 7.73-7.75 (1H, m), 8.32 (1H, dd, J=2.9, 6.4 Hz), 8.60 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 443[M+H]+.

EJEMPLO 90

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 108



(90a) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (180 mg, 0.413 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (89 mg, 0.413 mmol) preparado en el ejemplo 47b, hidruro de sodio (63%; 60 mg, 0.620 mmol) y DMF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (172 mg, 66%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.89-2.30 (5H, m), 2.05 (3H, s), 2.67-2.74 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.36 (1H, dt, J=4.9, 10.7 Hz), 5.23 (2H, s), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.35-6.41 (3H, m), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.25 (1H, dd, J=1.0, 6.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.70 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, s).

(90b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (172 mg, 0.272 mmol) preparada en el ejemplo 90a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.5 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (131 mg, 99%) como un sólido incoloro.

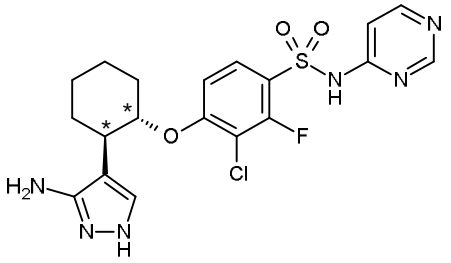
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.91-2.33 (5H, m), 2.05 (3H, s), 2.70-2.74 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.38 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.42 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.15 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.36 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.36 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.70 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 482[M+H]+.

EJEMPLO 91

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-3-cloro-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 109



(91a) 3-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (239 mg, 0.525 mmol) preparada en el ejemplo 79a, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (155 mg, 0.525 mmol) preparado en el ejemplo 34b, hidruro de sodio (63%; 60.5 mg, 0.630 mmol) y DMF (6.0 ml), para producir el compuesto del título (249 mg, 65%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un sólido amorfo incoloro.

(91b) 3-Cloro-2-fluoro-4-{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la 3-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (198 mg, 0.341 mmol) preparada en el ejemplo 91a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.5 ml), diclorometano (2.0 ml) y metanol(1.0 ml), para producir el compuesto del título (16 mg, 9.4%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.46-1.63 (4H, m), 1.79-2.09

(3H, m), 2.31-2.35 (1H, m), 3.72-3.76 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 6.69 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.73-7.76 (2H, m), 8.43 (1H, d, J=6.9 Hz), 8.92 (1H, s).

(91c) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-3-cloro-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 71c al usar la 3-cloro-2-fluoro-4-{(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (16 mg, 0.0322 mmol) preparada en el ejemplo 91b, polvo de hierro (18.0 mg, 0.322 mol), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1.0 ml) y etanol (2.0 ml), para producir el compuesto del título (9.7 mg, 65%) como un sólido incoloro.

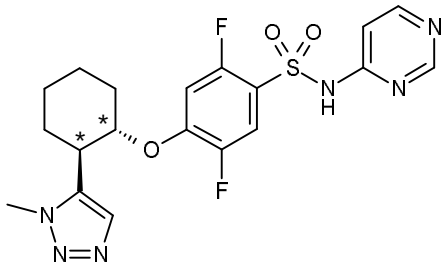
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.42-1.56 (3H, m), 1.68-1.89 (3H, m), 1.98-2.01 (1H, m), 2.15-2.20 (1H, m), 2.75-2.79 (1H, m), 4.44-4.49 (1H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.30 (1H, brs), 7.82 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.23 (1H, brs), 8.52 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 467[M+H]+.

EJEMPLO 92

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 110



(92a) (1S*,2R*)-2-(1-Metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 8a al usar 1-metil-1H-1,2,3-triazol (2.00 g, 24.1 mmol), n-butil litio (2.69 M solución en hexano; 9.0 ml, 24.2 mmol), óxido de ciclohexano (2.40 g, 24.5 mmol) y THF (70 ml), para producir el compuesto del título (197 mg, 4.5%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.25-1.53 (4H, m), 1.78-1.89 (3H, m), 2.11-2.12 (1H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 4.01 (3H, s), 7.29 (1H, s).

(92b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-

N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (240 mg, 0.546 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0.552 mmol) preparado en el ejemplo 92a, hidruro de sodio (63%; 50 mg, 1.31 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (270 mg, 82%)como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.41-1.54 (3H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.91-1.99 (2H, m), 2.09-2.12 (1H, m), 2.28-2.30 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.06-4.12 (1H, m), 4.12 (3H, s), 5.18 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.24 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.50 (1H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 7.16 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, s).

(92c) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (270 mg, 0.450 mmol) preparada en el ejemplo 92b, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (168 mg, 83%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.46-1.64 (3H, m), 1.73-1.92 (3H, m), 2.02-2.05 (1H, m), 2.26-2.28 (1H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.44 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.68 (1H, dd,

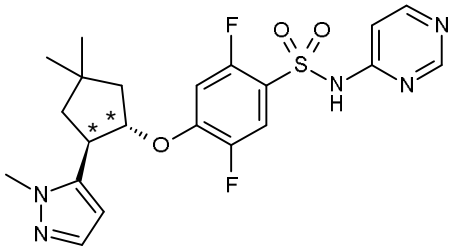
J=6.4, 10.3 Hz), 8.25 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.53 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 451[M+H]+.

EJEMPLO 93

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 111



(93a) 6-Yodo-8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-eno

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 67a al usar 2-yodo-4,4-dimetilciclopent-2-en-1-ona (US6222048; 3.77 g, 16.0 mmol), etilen glicol (2.0 ml, 32.2 mmol), hidrato de ácido p-toluenosulfónico (100 mg, 0.526 mmol) y benceno (60 ml), para producir el compuesto del título (3.30 g, 74%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.13 (6H, s), 1.95 (2H, s), 3.95-3.98 (2H, m), 4.18-4.20 (2H, m), 6.23 (1H, s).

(93b) 5-(8,8-Dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 39a al usar la 6-yodo-8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-eno (1.30 g, 4.64 mmol) preparado en el ejemplo 93a, 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-1H-pirazol (1.30 g, 6.25 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (200 mg, 0.245 mmol), carbonato de cesio (3.30 g, 10.1 mmol), dioxano (10 ml) y agua (5.0 ml), para producir el compuesto del título (1.07 g, 98%) como un aceite color naranja.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.23 (6H, s), 2.03 (2H, s), 3.77-3.79 (2H, m), 3.85-3.90 (2H, m), 3.86 (3H, s), 5.95 (1H, s), 6.27 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz).

(93c) 4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopent-2-en-1-ona

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 67c al usar el 5-(8,8-dimetil-1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-en-6-il)-1-metil-1H-pirazol (1.07 g, 4.56 mmol) preparado en el ejemplo 93b, 2 M ácido clorhídrico (5.0 ml) y THF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (780 mg, 90%) como un sólido marrón claro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.33 (6H, s), 2.46 (2H, s), 3.90 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.47 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.50 (1H, s).

(93d) 4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanona

Una solución de la 4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopent-2-en-1-ona (780 mg, 4.10 mmol) preparada en el ejemplo 93c y paladio carbono (5%; 700 mg) en etanol (8.0 ml) se agitó durante 6 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite para obtener el compuesto del título (750 mg, 95%) en una forma cruda como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.19 (3H, s), 1.28 (3H, s), 2.02 (1H, t, J=12.2 Hz), 2.20-2.32 (3H, m), 3.68 (1H, dd, J=9.3, 12.2 Hz), 6.01 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz).

(93e) (1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

A una solución de la 4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanona (750 mg, 3.90 mmol) preparada en el ejemplo 93d en metanol (8.0 ml), borohidruro de sodio (150 mg, 3.97 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió agua (50 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 97:3) para obtener el compuesto del título (390 mg, 52%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.10 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.54

(1H, dd, J=11.2, 13.2 Hz), 1.59 (1H, dd, J=7.8, 12.7 Hz), 1.93 (1H, dd, J=7.8, 12.7 Hz), 1.99 (1H, dd, J=7.8, 13.2 Hz), 3.11-3.16 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.21-4.27 (1H, m), 6.04 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz).

(93f) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (290 mg, 0.660 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (130 mg, 0.669 mmol) preparado en el ejemplo 93e, hidruro de sodio (63%; 60 mg, 1.58 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (309 mg, 76%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.19 (3H, s), 1.24 (3H, s), 1.71-1.77 (2H, m), 2.07 (1H, ddd, J=1.5, 7.8, 13.2 Hz), 2.14 (1H, dd, J=7.8, 13.7 Hz), 3.69-3.75 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.58-4.62 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.25 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.42 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=1.0 Hz).

(93g) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-4,4-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (309 mg, 0.504 mmol) preparada en el ejemplo 93f, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (212 mg, 91%) como un sólido incoloro.

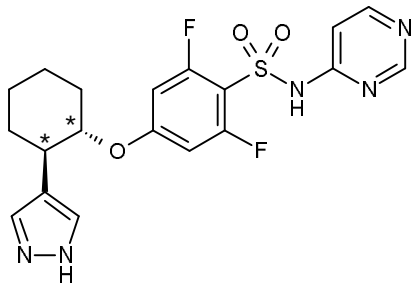
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.18 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.69 (1H, dd, J=4.9, 13.7 Hz), 1.74 (1H, t, J=12.2 Hz), 2.07 (1H, dd, J=8.3, 13.2 Hz), 2.24 (1H, dd, J=7.8, 13.7 Hz), 3.73-3.78 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.83-4.91 (1H, m), 6.23 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J=6.8, 11.7 Hz), 7.03 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.27 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.56 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 464[M+H]+.

EJEMPLO 94

2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 112



(94a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.20 g, 0.45 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0.10 g, 0.40 mmol) preparado en el ejemplo 33b, hidruro de sodio (63%; 27 mg, 0.68 mmol), DMF (6.0 ml) y agua (0.008 ml), para producir el compuesto del título (100 mg, 33%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.36-1.67 (8H, m), 1.80-2.17 (6H, m), 2.77-2.82 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.97-4.02 (2H, m), 5.26 (2H, s), 5.25-5.28 (1H, m), 6.37 (2H, dd, J=2.0, 11.2 Hz), 6.41 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.18 (1H, dt, J=1.5, 6.4

Hz), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.39 (2H, d, J=11.7 Hz), 8.44 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.78 (1H, s).

(94b) 2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida (100 mg, 0.171 mmol) preparada en el ejemplo 94a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml), diclorometano (1.0 ml) y metanol (1.0 ml), para producir el compuesto del título (40 mg, 54%) como un sólido incoloro.

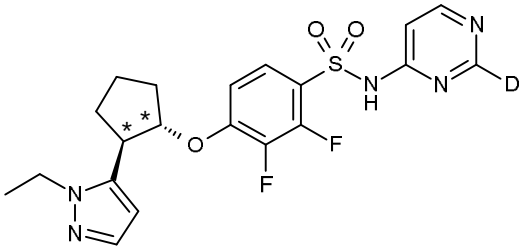
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.24-1.36 (2H, m), 1.44-1.59 (2H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.92-1.95 (1H, m), 2.07-2.09 (1H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 4.36 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.78 (2H, d, J=11.7 Hz), 6.95 (1H, brs), 7.42 (2H, s), 8.29 (1H, brs), 8.58 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 436[M+H]+

EJEMPLO 95

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(2-^{2}H)(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 113



(95a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoropirimidin-4-amina

Una solución de 2,4-difluoropirimidina (1.00 g, 8.62 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (1.44 g, 8.62 mmol) en THF (28 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró en vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título (2.27 g, 62%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.55 (2H, brs), 5.74 (1H, brs), 6.28 (1H, brs), 6.44 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.48 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (1H, brs), 7.92 (1H, brs).

(95b) N-(2,4-Dimetoxibencil)(2-^{2}H)pirimidin-4-amina

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoropirimidin-4-amina (0.700 g, 2.68 mmol) preparada en el ejemplo 95a en THF (9.0 ml), hidruro de litio aluminio deuterado (0.220 g, 5.35 mmol) se añadió, y la

solución de reacción se agitó a 40°C durante 1 hora. A la solución de reacción, agua (10 ml) se añadió, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se sometió a la extracción con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (75 mg, 11%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.45 (2H, brs), 5.56 (1H, brs), 6.36 (1H, d, J=5.9 Hz), 6.46 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.50 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.15 (1H, d, J=5.4 Hz).

(95c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(2-^{2}H)(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 14b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)(2-^{2}H)pirimidin-4-amina (100 mg, 0.39 mmol) preparada en el ejemplo 95b, cloruro de 2,3,4-trifluorobencenosulfonilo (180 mg, 0.77 mmol), 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (50 mg, 0.46 mmol) y THF (0.77 ml), para producir el compuesto del título (68 mg, 40%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.44-6.46 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.24 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.87-7.91 (1H, m), 8.50 (1H, d, J=5.9 Hz).

(95d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(2-^{2}H)(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(2-^{2}H)(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (68 mg, 0.15 mmol) preparada en el ejemplo 95c, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (30 mg, 0.17 mmol) preparado en el ejemplo 37a, hidruro de sodio (63%; 10 mg, 0.25 mmol), DMF (0.77 ml) y agua(0.003 ml), para producir el compuesto del título (59.2 mg, 64%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.41 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.77-1.84 (2H, m), 1.94-2.00 (2H, m), 2.20-2.37 (2H, m), 3.48 (1H, dt, J=4.9, 8.38 Hz), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.12-4.25 (2H, m), 4.75-4.78 (1H, m), 5.25 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.30 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.41-6.44 (2H, m), 6.66 (1H, t, J=8.8 Hz), 7.20-7.23 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.73 (1H, dt, J=2.0, 7.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz).

(95e) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(2-^{2}H)(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(2-^{2}H)(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (59.2 mg, 0.098 mmol) preparada en el ejemplo 95d, trietilsilano (0.080 ml), ácido trifluoroacético (0.10 ml) y diclorometano (1.0 ml),

para producir el compuesto del título (34.0 mg, 77%) como un sólido incoloro.

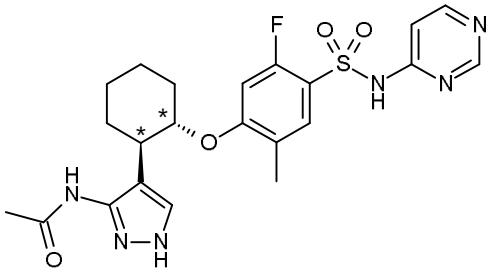
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.31 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.78-1.97 (4H, m), 2.27-2.37 (2H, m), 3.52 (1H, dt, J=5.9, 8.3 Hz), 4.12-4.21 (2H, m), 4.90-4.93 (1H, m), 6.20 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.92 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.20 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 8.24 (1H, d, J=6.8 Hz).

EM (ESI)m/z: 451[M+H]+.

EJEMPLO 96

N-(4-{(1R*,2S*)-2-[5-Fluoro-2-metil-4-((pirimidin-4-il)sulfamoil)fenoxi]ciclohexil}-1H-pirazol-3-il)acetamida

Fórmula 114



(96a) 4-({(1S*,2R*)-2-[3-Amino-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (193 mg, 0.272 mmol) preparada en el ejemplo 68a y bis(acetilacetonato)cobre (II) (21.3 mg, 0.0815 mmol) en un

solvente mezclado de THF (4.0 ml) y etanol (4.0 ml), borohidruro de sodio (101 mg, 2.66 mmol) se añadió, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A la solución de reacción, una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) se añadieron, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se sometió a la extracción. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (78 mg, 42%) como un sólido amorfo marrón claro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38-2.15 (14H, m), 2.15 (3H, s), 2.66-2.71 (1H, m), 3.59-3.62 (1H, m), 3.73 (2H, brs), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.00-4.03 (2H, m), 5.04 (1H, dt, J=2.0, 9.82 Hz), 5.25 (2H, s), 6.39-6.44 (3H, m), 7.16 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.29 (1H, dt, J=1.5, 5.9 Hz), 7.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.77 (1H, s).

(96b) N-{4-[(1R*,2S*)-2-{4-[(2,4-Dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)sulfamoil]-5-fluoro-2-metilfenoxi}ciclohexil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il}acetamida

A una solución de la 4-({(1S*,2R*)-2-[3-amino-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (78 mg, 0.115 mmol) preparada en el ejemplo 96a en piridina (0.50 ml), anhídrido acético (0.021 ml, 0.229 mmol) se añadió, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12

horas. A la mezcla de reacción, se añadieron agua (10 ml) y acetato de etilo (10 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y luego solución salina saturada (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (37.2 mg, 45%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38-2.16 (14H, m), 2.10 (3H, s), 2.16 (3H, s), 2.73-2.93 (1H, m), 3.62 (2H, brs), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.93-4.01 (2H, m), 4.10-4.13 (1H, m), 5.17-5.20 (1H, m), 5.24 (2H, s), 6.35-6.48 (3H, m), 7.18-7.20 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.67 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.77 (1H, s).

(96c) N-(4-{(1R*,2S*)-2-[5-Fluoro-2-metil-4-(pirimidin-4-ilsulfamoil)fenoxi]ciclohexil}-1H-pirazol-3-il)acetamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la N-{4-[(1R*,2S*)-2-{4-[(2,4-dimetoxibencil)(pirimidin-4-il)sulfamoil]-5-fluoro-2-metilfenoxi}ciclohexil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il}acetamida (78 mg, 0.108 mmol) preparada en el ejemplo 96b, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.50 ml), diclorometano (2.0 ml) y metanol (1.0 ml), para producir el compuesto del título (33.1 mg, 63%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.38-1.62 (4H, m), 1.76-1.86 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.11-2.24 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.87-2.91 (1H, m), 4.38

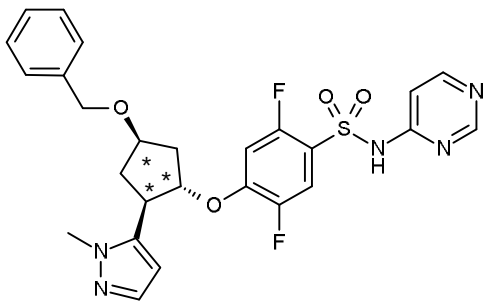
(1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.78 (1H, d, J=12.7 Hz), 7.06 (1H, dd, J=1.0, 6.8 Hz), 7.42 (1H, s), 7.67 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.32 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.57 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 489[M+H]+.

EJEMPLO 97

4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 115



(97a) (1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar 1-metilpirazol (2.40 g, 29.2 mmol), n-butil litio (2.69 M solución en hexano; 10.9 ml, 29.3 mmol), (1R*,3s*,5S*)-3-benciloxi-6-oxabiciclo[3.1.0]hexano (Tetrahedron, 2002, 58, 4675-4689; 5.38 g, 28.3 mmol) y THF (90 ml), para producir el compuesto del título (1.71 g, 22%) como un aceite de color marrón.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.81-1.87 (1H, m), 1.92-1.98

(1H, m), 2.23-2.28 (1H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.99-3.04 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.17-4.22 (1H, m), 4.38-4.43 (1H, m), 4.50 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.26-7.41 (6H, m).

(97b) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0.228 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*,4R*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (60 mg, 0.220 mmol) preparado en el ejemplo 97a, hidruro de sodio (63%; 40 mg, 1.05 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (88 mg, 58%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.97-2.03 (1H, m), 2.06-2.14 (1H, m), 2.38-2.43 (1H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 3.46-3.51 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.26-4.31 (1H, m), 4.52 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.57 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.69-4.73 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.24 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.16 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.40-6.42 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.16 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.30-7.42 (6H, m), 7.75 (1H, dd, J=6.4, 10.3 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(97c) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (88 mg, 0.127 mmol) preparada en el ejemplo 97b, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (60 mg, 87%) como un sólido incoloro.

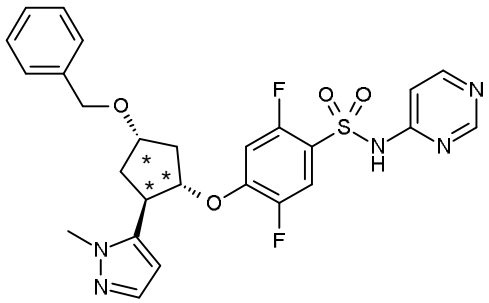
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.90-1.96 (1H, m), 2.08-2.15 (1H, m), 2.41-2.46 (1H, m), 2.64-2.70 (1H, m), 3.55-3.60 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.29-4.33 (1H, m), 4.52 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.55 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.93 (1H, q, J=6.8 Hz), 6.27 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.88 (1H, dd, J=6.8, 11.2 Hz), 7.03 (1H, dd, J=1.0, 6.4 Hz), 7.25-7.36 (6H, m), 7.74 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.26 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.55 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 542[M+H]+.

EJEMPLO 98

4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 116



(98a) (1S*,2R*,4S*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar 1-metilpirazol (3.40 g, 41.4 mmol), n-butil litio (2.69 M solución en hexano; 15.4 ml, 41.4 mmol), (1R*,3r*,5S*)-3-benciloxi-6-oxabiciclo[3.1.0]hexano (Tetrahedron, 2002, 58, 4675-4689; 7.77 g, 40.8 mmol) y THF (120 ml), para producir el compuesto del título (2.58 g, 23%) como un aceite de color marrón.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.83-1.89 (1H, m), 2.01-2.05 (1H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.46-2.50 (1H, m), 2.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 3.38-3.42 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.11-4.15 (1H, m), 4.19-4.21 (1H, m), 4.54 (2H, s), 5.94 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.29-7.41 (6H, m).

(98b) 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (100 mg, 0.228 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*,4S*)-4-benciloxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (60 mg, 0.220 mmol) preparado en el ejemplo 98a, hidruro de sodio (63%; 40 mg, 1.05 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (143 mg, 94%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.92-1.99 (1H, m), 2.03-2.07 (1H, m), 2.41-2.46 (1H, m), 2.57-2.63 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.86-3.90 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.18-4.20 (1H, m), 4.52 (2H, s), 4.53-4.57 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.25 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.04 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.39-6.42 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.28-7.38 (5H, m), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(98c) 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-

(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (143 mg, 0.207 mmol) preparada en el ejemplo 98b, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (91 mg, 81%) como un sólido incoloro.

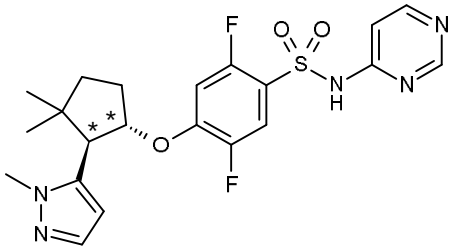
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.94-2.03 (2H, m), 2.37-2.41 (1H, m), 2.66-2.72 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.81-3.86 (1H, m), 4.20-4.22 (1H, m), 4.51 (2H, s), 4.79-4.83 (1H, m), 6.20 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.90 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.03 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.23-7.36 (6H, m), 7.76 (1H, dd, J=6.4, 10.3 Hz), 8.26 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.55 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 542[M+H]+.

EJEMPLO 99

4-{[(1S*,2R*)-3,3-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 117



(99a) 2,2-Dimetil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 8a al usar pirazol (3.70 g, 45.1 mmol), n-butil litio

(2.69 M solución en hexano; 17 ml, 45.7 mmol), 2,2-dimetilciclopentanona (5.00 g, 44.6 mmol) y THF (100 ml), para producir el compuesto del título (630 mg, 7.3%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.77 (3H, s), 1.14 (3H, s), 1.57-1.61 (2H, m), 1.75-1.96 (4H, m), 2.53-2.59 (1H, m), 4.11 (3H, s), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz).

(99b) 5-(5,5-Dimetilciclopent-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol

Una solución del 2,2-dimetil-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (630 mg, 3.24 mmol) preparado en el ejemplo 99a e hidrato de ácido p-toluenosulfónico (2.00 g, 10.5 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó durante 8 horas bajo reflujo, y el solvente se sometió a destilación azeotrópica con agua. Después de dejar enfriar, se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción, y una capa orgánica se extrajo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:1) para obtener el compuesto del título (512 mg, 90%) como un aceite marrón.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.11 (6H, s), 1.86 (2H, t, J=6.8 Hz), 2.47 (2H, dt, J=2.4, 7.3 Hz), 3.81 (3H, s), 5.73 (1H, t, J=2.4 Hz), 6.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.0 Hz).

(99c) (1S*,2R*)-3,3-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar la 5-(5,5-dimetilciclopent-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (500 mg, 2.84 mmol) preparado en el ejemplo 99b, un complejo de borano-THF (0.95 M solución en THF; 12.0 ml, 11.4 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (2.00 g, 13.0 mmol), THF (2.0 ml) y agua (6.0 ml), para producir el compuesto del título (120 mg, 22%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.76 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.60-1.86 (3H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 2.81 (1H, brs), 3.78 (3H, s), 4.44 (1H, dt, J=6.4, 8.8 Hz), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz).

(99d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-3,3-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (270 mg, 0.615 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-3,3-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (120 mg, 0.618 mmol) preparado en el ejemplo 99c, hidruro de sodio (63%; 40 mg, 1.05 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (263 mg, 70%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.89 (3H, s), 1.13 (3H, s),

1.76-1.94 (3H, m), 2.38-2.45 (1H, m), 3.24 (1H, d, J=6.8 Hz), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.79-4.83 (1H, m), 5.20 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.24 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, d, J=1.0 Hz).

(99e) 4-{[(1S*,2R*)-3,3-Dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-3,3-dimetil-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (263 mg, 0.429 mmol) preparada en el ejemplo 99d, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (178 mg, 90%) como un sólido incoloro.

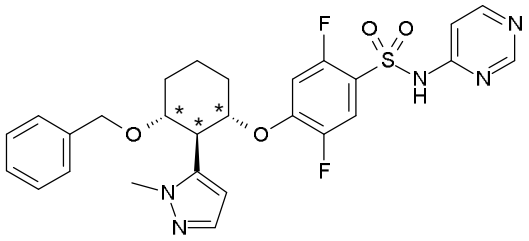
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 0.88 (3H, s), 1.11 (3H, s), 1.73-1.82 (2H, m), 1.91-1.98 (1H, m), 2.48-2, 56 (1H, m), 3.30-3.33 (1H, m), 3.82 (3H, s), 5.10 (1H, dt, J=4.4, 7.8 Hz), 6.24 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J=6.8, 11.7 Hz), 7.02 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J=6.4, 10.3 Hz), 8.27 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.54 (1H, s).

EM(FAB)m/z: 464[M+H]+.

EJEMPLO 100

4-{[(1S*,2S*,3R*)-3-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 118



(100a) (1R*,2R*,6S*)-7-Oxabiciclo[4.1.0]heptan-2-ol

A una solución de ciclohex-2-en-1-ol (14.9 g, 152 mmol) en diclorometano (200 ml), ácido 3-cloroperbenzoico (70%; 42.0 g, 170 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó durante 1 hora con enfriamiento en hielo. A la solución de reacción, se añadieron tiosulfato de sodio saturado (100 ml) y carbonato ácido de sodio saturado (100 ml), y una capa orgánica se extrajo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:3) para obtener el compuesto del título (3.10 g, 18%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.23-1.32 (1H, m), 1.43-1.59 (3H, m), 1.76-1.91 (3H, m), 3.32 (1H, t, J=3.9 Hz), 3.35 (1H, t, J=3.9 Hz), 3.99-4.04 (1H, m).

(100b) (1R*,2R*,6S*)-2-(Benciloxi)-7-oxabiciclo[4.1.0]heptan-2-ol

A una solución de hidruro de sodio (63%; 1.20 g, 31.5 mmol) en THF (20 ml), una solución del (1R*,2R*,6S*)-7-oxabiciclo[4.1.0]heptan-2-ol (3.10 g, 27.2 mmol) preparado en el ejemplo 100a en THF (20 ml) se añadió con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió bromuro de bencilo (4.0 ml, 33.4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (50 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (2.85 g, 51%) como un aceite marrón claro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.18-1.25 (1H, m), 1.52-1.67 (3H, m), 1.80-1.84 (2H, m), 3.26-3.27 (1H, m), 3.31-3.32 (1H, m), 3.79-3.81 (1H, m), 4.68 (1H, d, J=12.2 Hz), 4.71 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.26-7.41 (5H, m).

(100c) (1S*,2R*,3R*)-3-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar 1-metilpirazol (2.30 g, 28.0 mmol), n-butil litio (2.69 M solución en hexano; 10.0 ml, 26.9 mmol), el (1R*,2R*,6S*)-2-

(benciloxi)-7-oxabiciclo[4.1.0]heptan-2-ol (5.60 g, 27.4 mmol) preparado en el ejemplo 100b y THF (80 ml), para producir el compuesto del título (1.71 g, 22%) como un aceite de color marrón.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.32-1.45 (2H, m), 1.81-1.91 (2H, m), 2.08-2.21 (2H, m), 2.75 (1H, t, J=10.3 Hz), 3.25-3.29 (1H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.12 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.37 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.10 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.95 (1H, dd, J=1.5, 7.3 Hz), 7.22-7.26 (4H, m), 7.51 (1H, d, J=2.0 Hz).

También, un producto secundario (1R*,2S*,6R*)-2-(benciloxi)-6-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (3.93 g, 50%) se obtuvo como un aceite de color marrón.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.35-1.47 (2H, m), 1.53-1.58 (1H, m), 1.64-1.72 (1H, m), 1.86-1.90 (1H, m), 2.15-2.20 (1H, m), 2.38 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.04-3.09 (1H, m), 3.58-3.62 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.89-3.91 (1H, m), 4.53 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.73 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.30-7.41 (6H, m).

(100d) 4-{[(1S*,2S*,3R*)-3-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0.455 mmol) preparada en el

ejemplo 14b, el (1S*,2R*,3R*)-3-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (130 mg, 0.454 mmol) preparado en el ejemplo 100c, hidruro de sodio (63%; 50 mg, 1.31 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (185 mg, 58%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.36-1.57 (3H, m), 1.95-1.98 (1H, m), 2.20-2.29 (2H, m), 3.11 (1H, t, J=10.3 Hz), 3.43-3.48 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.20 (1H, d, J=11.2 Hz), 4.21-4.26 (1H, m), 4.42 (1H, d, J=11.7 Hz), 5.21 (2H, s), 5.95 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 6.96-6.97 (2H, m), 7.16-7.19 (2H, m), 7.23-7.26 (3H, m), 7.35 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.78 (1H, d, J=1.0 Hz).

(100e) 4-{[(1S*,2S*,3R*)-3-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2S*,3R*)-3-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (185 mg, 0.262 mmol) preparada en el ejemplo 100d, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (141 mg, 97%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.37-1.56 (3H, m), 1.91-1.94 (1H, m), 2.23-2.33 (2H, m), 3.15 (1H, t, J=10.7 Hz), 3.57-3.62 (1H, m), 3.83

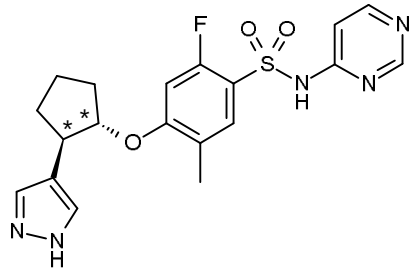
(3H, s), 4.18 (1H, d, J=11.2 Hz), 4.49 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.58-4.63 (1H, m), 6.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.94-6.96 (2H, m), 7.01-7.05 (2H, m), 7.19-7.22 (3H, m), 7.28 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.64 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 7.27 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.55 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 556[M+H]+.

EJEMPLO 101

2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 119



(101a) 4-(Ciclopent-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 39a al usar 4-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (J. Org. Chem., 2007, 72 (9), 3589-3591; 1.51 g, 5.42 mmol), 2-ciclopent-1-en-1-il-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.37 g, 7.05 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (317 mg, 0.434 mmol), de carbonato de cesio (6.01 g, 18.4 mmol) dioxano (27 ml) y agua (5.0 ml), para

producir el compuesto del título (1.00 g, 85%) como un aceite incoloro.

(101b) (1S*,2R*)-2-[1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar el 4-(ciclopent-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (1.00 g, 4.60 mmol) preparado en el ejemplo 101a, un complejo de borano-THF (0.95 M solución en THF; 10.6 ml, 10.1 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (1.49 g, 9.67 mmol), THF (5.0 ml) y agua (10 ml), para producir el compuesto del título (421 mg, 38%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.57-1.87 (6H, m), 2.03-2.15 (6H, m), 2.81 (1H, q, J=7.3 Hz), 3.66-3.71 (1H, m), 4.01-4.07 (2H, m), 5.32 (1H, dd, J=2.0, 8.3 Hz), 7.44 (1H, s), 7.47 (1H, d, J=2.9 Hz).

(101c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.28 g, 0.63 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentanol (0.15 g, 0.63 mmol) preparado en el ejemplo 101b, hidruro de

sodio (63%; 91 mg, 0.95 mmol) y DMF (6.4 ml), para producir el compuesto del título (403 mg, 97%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.57-1.92 (8H, m), 2.03-2.26 (4H, m), 2.20 (3H, s), 3.25-3.30 (1H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.04-4.06 (1H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 5.27 (2H, s), 5.30-5.34 (1H, m), 6.39-6.45 (3H, m), 7.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (1H, dd, J=1.5, 6.4 Hz), 7.43 (2H, d, J=2.9 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.43 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.77 (1H, s).

(101d) 2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida (0.12 g, 0.184 mmol) preparada en el ejemplo 101c, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (0.50 ml), diclorometano (1.0 ml) y metanol (1.0 ml), para producir el compuesto del título (45 mg, 59%) como un sólido incoloro.

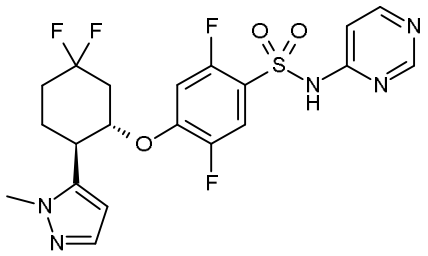
^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.70-1.91 (4H, m), 2.19-2.27 (2H, m), 2.20 (3H, s), 3.26-3.30 (1H, m), 4.64-4.68 (1H, m), 6.72 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.09 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.51 (2H, s), 7.76 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.32 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.59 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 418[M+H]+

EJEMPLO 102

4-{[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 120



(102a) (1S,2R)-4,4-Difluoro-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol

A una solución de metanosulfonamida (480 mg, 5.05 mmol) en un solvente mezclado de t-butanol (10 ml) y agua (10 ml), AD-mezclaα (Sigma-Aldrich Corp.; 7.10 g) se añadió, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción, una solución del 5-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (1.0 g, 5.05 mmol) preparado en el ejemplo 47a en t-butanol (5 ml) se añadió con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (10 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar el compuesto del título en una forma cruda.

(102b) 5-[(1S,6S)-4,4-Difluoro-7-oxabiciclo[4.1.0]hept-1-il]-1-metil-1H-pirazol

Una solución del (1S,2R)-4,4-difluoro-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol crudo preparado en el ejemplo 102a, ortoacetato de trimetilo (1.60 ml, 12.6 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (48 mg, 0.25 mmol) en diclorometano (25 ml) se agitó durante 45 horas. La solución de reacción se concentró y se diluyó con acetonitrilo (15 ml). Se añadieron a esto bromuro de litio (220 mg, 2.53 mmol) y bromuro de acetilo (0.93 mL, 12.6 mmol) con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó durante 6 horas con enfriamiento en hielo. La solución de reacción se concentró y después se diluyó con metanol (20 ml). Se añadió a esto carbonato de potasio (1.75 g, 12.7 mmol), y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (50 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (752 mg, 70%, 2 pasos) como un sólido incoloro.

(102c) (1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

Una solución del 5-[(1S,6S)-4,4-difluoro-7-oxabiciclo[4.1.0]hept-1-il]-1-metil-1H-pirazol (50 mg, 0.233 mmol) preparado en el ejemplo 102b y níquel Raney (500 mg) en isopropanol (20 ml) se agitó durante 3 horas bajo

una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró, el filtrado se concentró, y el residuo se purificó entonces por cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título (21.2 mg, 42%) como un sólido incoloro.

(102d) 4-{[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (145 mg, 0.33 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (50 mg, 0.23 mmol) preparado en el ejemplo 102c, hidruro de sodio (63%;12 mg, 0.33 mmol), DMF (1.6 ml) y agua (0.006 ml), para producir el compuesto del título (130 mg, 62%) como un aceite incoloro.

(102e) 4-{[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

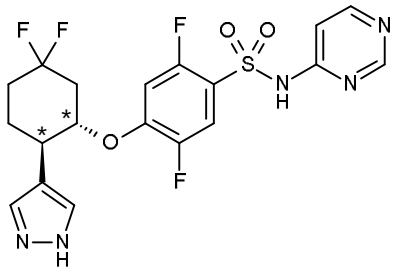
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (130 mg, 0.20 mmol) preparada en el ejemplo 102d, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (70 mg, 99%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-7.62(c 1.03,DMSO).

EJEMPLO 103

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 121



(103a) 4,4-Difluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar 4-yodo-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (J. Org. Chem., 2007, 72 (9), 3589-3591; 10.0 g, 35.9 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (5.38 ml, 35.9 mmol), t-butil litio (1.60 M solución en pentano; 26.2 ml, 43.2 mmol), 4,4-difluorociclohexanona (4.82 g, 35.9 mmol) y THF (100 ml), para producir el compuesto del título (1.10 g, 11%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.61-1.75 (4H, m), 1.95-2.29 (10H, m), 3.70 (1H, dt, J=2.9, 11.2 Hz), 4.06-4.09 (1H, m), 5.35 (1H, dd, J=3.4, 8.8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.59 (1H, s).

(103b) 4-(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 99b al usar el 4,4-difluoro-1-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (1.10 g, 3.84 mmol) preparado en el ejemplo 103a, ácido p-toluenosulfónico (0.33 g, 1.92 mmol) y tolueno (20 ml), para producir el compuesto del título (0.55 g, 70%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.61-1.72 (2H, m), 2.02-2.18 (6H, m), 2.56-2.57 (2H, m), 2.65 (2H, t, J=14.7 Hz), 3.70 (1H, dt, J=2.4, 11.2 Hz), 4.04-4.07 (1H, m), 5.35 (1H, dd, J=2.9, 9.3 Hz), 5.80-5.83 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.61 (1H, s).

(103c) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar el 4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (0.54 g, 2.01 mmol) preparado en el ejemplo 103b, un complejo de borano-THF (solución en THF 0.95 M; 4.70 ml, 4.42 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (0.61 g, 4.02 mmol), THF (20 ml) y agua (20 ml), para producir el compuesto del título (0.40 g, 70%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.57-2.20 (11H, m), 2.46-2.58

(2H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 4.06-4.09 (1H, m), 5.35 (1H, dd, J=2.9, 9.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, s).

(103d) 4-({(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (184 mg, 0.42 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (100 mg, 0.35 mmol) preparado en el ejemplo 103c, hidruro de sodio (63%; 21 mg, 0.52 mmol), DMF (5.0 ml) y agua (0.0063 ml), para producir el compuesto del título (180 mg, 75%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.57-1.67 (3H, m), 1.89-2.08 (6H, m), 2.15-2.17 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 2.63-2.68 (1H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 3.62-3.68 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.00 (1H, d, J=10.7 Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.25-5.30 (1H, m), 6.39-6.41 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=5.9, 10.7 Hz), 7.16-7.19 (2H, m), 7.46-7.48 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, d, J=2.4 Hz).

(103e) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la 4-({(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (170 mg, 0.24 mmol) preparada en el ejemplo 103d, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml), diclorometano (2.0 ml) y metanol (2.0 ml), para producir el compuesto del título (80 mg, 72%) como un sólido incoloro.

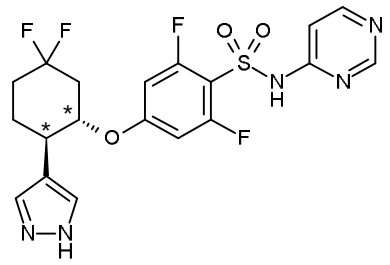
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.72-1.81 (1H, m), 1.97-2.20 (4H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 4.63 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 6.96 (1H, brs), 7.14-7.18 (1H, m), 7.50 (2H, s), 7.62-7.65 (1H, m), 8.24 (1H, brs), 8.57 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 472[M+H]+.

EJEMPLO 104

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 122



(104a) 4-({(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (184 mg, 0.42 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (100 mg, 0.35 mmol) preparado en el ejemplo 103c, hidruro de sodio (63%; 20 mg, 0.52 mmol), DMF (6.0 ml) y agua(0.0060 ml), para producir el compuesto del título (120 mg, 49%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.59-1.67 (3H, m), 1.86-2.04 (6H, m), 2.14-2.17 (1H, m), 2.22-2.27 (1H, m), 2.64-2.65 (1H, m), 2.86-2.91 (1H, m), 3.63-3.68 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.98-4.02 (1H, m), 4.20-4.25 (1H, m), 5.25 (2H, s), 5.25-5.29 (1H, m), 6.36-6.44 (4H, m), 7.14-7.16 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.41-7.42 (2H, m), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(104b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la 4-({(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-

2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (120 mg, 0.24 mmol) preparada en el ejemplo 104a, trietilsilano (0.15 ml), ácido trifluoroacético (1.5 ml), diclorometano (1.5 ml) y metanol(1.5 ml), para producir el compuesto del título (45 mg, 56%) como un sólido incoloro.

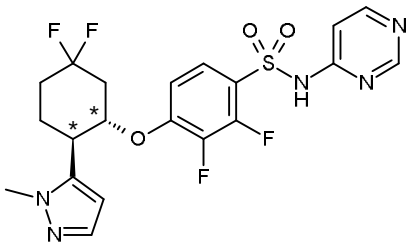
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.75-1.80 (1H, m), 1.97-2.13 (4H, m), 2.55-2.57 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 4.58 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 6.75 (2H, d, J=11.2 Hz), 6.89-6.99 (1H, m), 7.44 (1H, brs), 7.51 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.58 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 472[M+H]+.

EJEMPLO 105

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 123



(105a) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma

manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (145 mg, 0.33 mmol) preparada en el ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (50 mg, 0.23 mmol) preparado en el ejemplo 47b, hidruro de sodio (63%; 12.6 mg, 0.33 mmol), DMF (1.6 ml) y agua(0.0059 ml), para producir el compuesto del título (113 mg, 62%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.92-2.13 (4H, m), 2.30-2.35 (1H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 3.08-3.13 (1H, m), 3.77 (6H, s), 3.91 (3H, s), 4.43 (1H, dt, J=4.9, 11.2 Hz), 5.20 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.25 (1H, dd, J=16.6 Hz), 6.08 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.40-6.41 (2H, m), 6.55-6.58 (1H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.77 (1H, s).

(105b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (130 mg, 0.20 mmol) preparada en el ejemplo 105a, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (80 mg, 81%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.93-2.27 (5H, m), 2.72-2.76

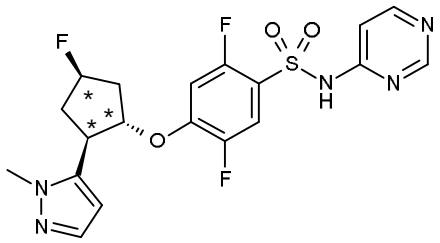
(1H, m), 3.35-3.41 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.68 (1H, dt, J=4.9, 10.7 Hz), 6.23 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.92 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.09 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.63 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 486[M+H]+.

EJEMPLO 106

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 124



(106a) 5-[(1R*,2S*,4S*)-4-(Benciloxi)-2-(metoximetoxi)ciclopentil]-1-metil-1H-pirazol

A una solución del (1S*,2R*,4S*)-4-benciloxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (350 mg, 1.29 mmol) preparado en el ejemplo 98a y diisopropiletilamina (1.3 ml, 7.64 mmol) en diclorometano (5.0 ml), clorometil metil éter (0.48 ml, 6.32 mmol) se añadió, y la solución de reacción se agitó a 40°C durante 5 horas. Después de dejar enfriar, se añadió agua (10 ml) a la solución de reacción, y una capa orgánica se extrajo. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la

concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:2) para obtener el compuesto del título (250 mg, 62%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.81-1.91 (2H, m), 2.25-2.29 (1H, m), 2.49-2.53 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.42-3.47 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.00-4.05 (1H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 4.49-4.55 (3H, m), 4.61 (1H, d, J=6.8 Hz), 6.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.28-7.36 (5H, m), 7.39 (1H, d, J=1.5 Hz).

(106b) (1S*,3R*,4S*)-3-(Metoximetoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

Una solución del 5-[(1R*,2S*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(metoximetoxi)ciclopentil]-1-metil-1H-pirazol (250 mg, 0.790 mmol) preparado en el ejemplo 106a y paladio carbono (5%; 200 mg) en etanol (3.0 ml) se agitó durante 5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 96:4) para dar el compuesto del título (150 mg, 84%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.84-1.88 (1H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.21-2.26 (1H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 2.48 (1H, brs), 3.28 (3H, s), 3.53-3.57 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.10-4.13 (1H, m), 4.46 (1H, brs), 4.59 (1H, d, J=6.8 Hz), 4.65 (1H, d, J=6.8 Hz), 5.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz).

(106c) 5-[(1R*,2S*,4S*)-4-Fluoro-2-(metoximetoxi)ciclopentil]-1-metil-1H-pirazol

A una solución del (1S*,3R*,4S*)-3-(metoximetoxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (150 mg, 0.663 mmol) preparado en el ejemplo 106b en diclorometano (2.0 ml), trifluoruro de azufre bis(2-metoxietil)amino(0.26 ml, 1.33 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se agregó una solución de carbonato ácido de sodio (10 ml), y se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:3) para obtener el compuesto del título (132 mg, 87%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.88-2.08 (2H, m), 2.41-2.50 (1H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.26-4.32 (1H, m), 4.55 (1H, d, J=6.8 Hz), 4.60 (1H, d, J=6.8 Hz), 5.17-5.31 (1H, m), 6.17 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz).

(106d) 5-[(1S*,2R*,4R*)-4-Fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

Una solución del 5-[(1R*,2S*,4S*)-4-fluoro-2-(metoximetoxi) ciclopentil]-1-metil-1H-pirazol (132 mg, 0.579 mmol) preparado en el ejemplo 106c en ácido clorhídrico 2 M-metanol (3.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1. A la solución de reacción se agregó una solución acuosa

de carbonato ácido de sodio (10 ml), y se extrajo una capa orgánica con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en fase inversa (metanol 30%/agua) para obtener el compuesto del título (90 mg, 85%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.87-2.06 (2H, m), 2.36-2.45 (1H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 3.04 (1H, q, J=8.8 Hz), 3.37 (1H, brs), 3.74 (3H, s), 4.42-4.46 (1H, m), 5.14-5.27 (1H, m), 6.12 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.0 Hz).

(106e) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (215 mg, 0.489 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el 5-[(1S*,2R*,4R*)-4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (90 mg, 0.489 mmol) preparado en el ejemplo 106d, hidruro de sodio (63%; 50 mg, 1.31 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (235 mg, 80%)como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.07-2.26 (2H, m), 2.62-2.84 (2H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.83 (1H, q, J=6.8 Hz), 5.20 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.24 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.27-5.40 (1H, m),

6.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.40-6.42 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 7.15 (1H, d, J=1.0, 5.9 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.77 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(106f) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-fluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (235 mg, 0.389 mmol) preparada en el ejemplo 106e, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (162 mg, 92%) como un sólido incoloro.

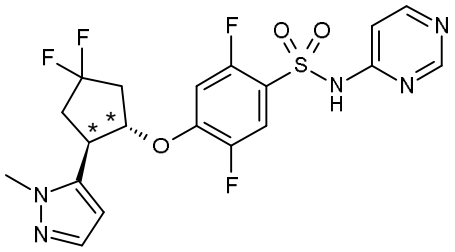
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.90-2.18 (2H, m), 2.58-2.79 (2H, m), 3.62 (1H, q, J=8.8 Hz), 3.75 (3H, s), 5.13 (1H, q, J=6.9 Hz), 5.27-5.42 (1H, m), 6.24 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.96 (1H, brs), 7.21-7.23 (1H, m), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 8.24 (1H, brs), 8.58 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 454[M+H]+.

EJEMPLO 107

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 125



(107a) Benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

A una solución del (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (234 mg, 0.859 mmol) preparado en el ejemplo 98a y trietilamina (0.40 ml, 2.87 mmol) en diclorometano (4.0 ml), cloruro de benzoilo (0.260 ml, 2.24 mmol) se añadió, y la solución de reacción se agitó durante 5 horas. A la solución de reacción se agregó agua (50 ml), y se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 3:2) para obtener el compuesto del título (297 mg, 92%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.97-2.08 (2H, m), 2.41-2.46 (1H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 3.72-3.77 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.22-4.25 (1H, m), 4.51 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.56 (1H, d, J=11.7 Hz), 5.33 (1H, dt, J=4.9, 7.3 Hz),

6.06 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.28-7.44 (8H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 8.02 (2H, d, J=8.3 Hz).

(107b) Benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 106b al usar el benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (297 mg, 0.789 mmol) preparado en el ejemplo 107a, paladio carbono (5%; 300 mg) y etanol (3.0 ml), para producir el compuesto del título (205 mg, 91%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.88-1.92 (1H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.28-2.33 (1H, m), 2.66-2.71 (1H, m), 3.79-3.84 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.58-4.60 (1H, m), 5.31-5.35 (1H, m), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.43-7.46 (2H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 8.01-8.03 (2H, m).

(107c) Benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxociclopentilo

A una solución del benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (205 mg, 0.716 mmol) preparado en el ejemplo 107b en diclorometano (3.0 ml), reactivo de Dess-Martin (610 mg, 1.44 mmol) se añadió, y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (10 ml),

y se extrajo una capa orgánica con diclorometano (10 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:3) para obtener el compuesto del título (140 mg, 69%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.47-2.59 (2H, m), 2.81-2.98 (2H, m), 3.88-3.89 (1H, m), 4.09 (3H, s), 5.57-5.59 (1H, m), 6.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.43-7.49 (3H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 8.02-8.04 (2H, m).

(107d) Benzoato de (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 106c al usar el benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxociclopentilo (140 mg, 0.716 mmol) preparado en el ejemplo 107c, trifluoruro de azufre bis(2-metoxietil)amino (0.80 ml, 4.10 mmol) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (90 mg, 60%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.35-2.47 (2H, m), 2.76-2.93 (2H, m), 3.68-3.72 (1H, m), 3.97 (3H, s), 5.38-5.41 (1H, m), 6.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.43-7.48 (3H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 8.01-8.03 (2H, m).

(107e) (1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

A una solución del benzoato de (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentilo (90 mg, 0.294 mmol) preparado en el ejemplo 107d en metanol (3.0 ml), carbonato de potasio (60 mg, 0.434 mmol) se añadió, y la solución de reacción se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió agua (10 ml) y la capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 96:4) para obtener el compuesto del título (48 mg, 81%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.14-2.38 (2H, m), 2.60-2.71 (2H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.68 (1H, brs), 3.79 (3H, s), 4.26-4.31 (1H, m), 6.08 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.33 (1H, d, J=1.5 Hz).

(107f) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (105 mg, 0.239 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (48 mg, 0.237 mmol) preparado en el ejemplo 107e, hidruro de sodio (63%; 30

mg, 0.788 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (118 mg, 79%)como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.33-2.45 (2H, m), 2.74-2.92 (2H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.67 (1H, q, J=6.8 Hz), 5.20 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.24 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.47 (3H, m), 7.15 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.79 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, d, J=1.0 Hz).

(107g) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (118 mg, 0.190 mmol) preparada en el ejemplo 107f, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (50 mg, 56%) como un sólido incoloro.

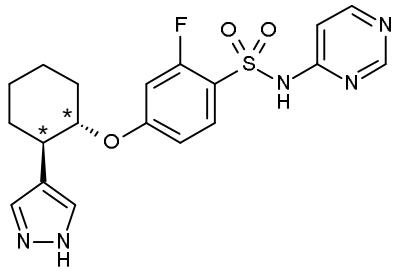
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.29-2.43 (2H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 2.99-3.01 (1H, m), 3.79-3.84 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.04-5.08 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.98 (1H, brs), 7.20-7.23 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.71 (1H, brs), 8.21 (1H, brs), 8.57 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 472[M+H]+.

EJEMPLO 108

2-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 126



(108a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.303 g, 0.719 mmol) preparada en el ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0.15 g, 0.599 mmol) preparado en el ejemplo 33b, hidruro de sodio (63%; 35 mg, 0.898 mmol), DMF (5.0 ml) y agua (0.010 ml), para producir el compuesto del título (0.14 g, 35%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.37-1.69 (8H, m), 1.80-2.20 (6H, m), 2.79-2.83 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.97-4.06 (2H, m), 5.25 (2H, s), 5.25-5.27 (1H, m), 6.39-6.43 (2H, m), 6.50 (1H, dt, J=2.4, 12.2 Hz), 6.64-6.67 (1H, m), 7.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.24 (1H, dt, J=2.0,

5.9 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.42 (1H, s), 7.88 (1H, dt, J=1.0, 8.3 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(108b) 2-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)bencenosulfonamida (0.12 g, 0.171 mmol) preparada en el ejemplo 108a, trietilsilano (0.15 ml), ácido trifluoroacético (1.5 ml), diclorometano (1.5 ml) y metanol (1.5 ml), para producir el compuesto del título (60 mg, 76%) como un sólido incoloro.

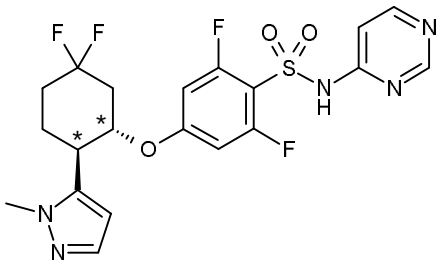
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.24-1.38 (2H, m), 1.44-1.60 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 1.91-1.96 (1H, m), 2.09-2.12 (1H, m), 2.71-2.76 (1H, m), 4.34 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J=12.2 Hz), 6.99 (1H, brs), 7.42 (2H, s), 7.76 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.30 (1H, brs), 8.57 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 418[M+H]+.

EJEMPLO 109

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 127



(109a) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (243 mg, 0.55 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0.46 mmol) preparado en el ejemplo 47b, hidruro de sodio (63%; 27 mg, 0.69 mmol), DMF (4.0 ml) y agua (0.008 ml), para producir el compuesto del título (140 mg, 48%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.90-2.11 (4H, m), 2.29-2.33 (1H, m), 2.69-2.74 (1H, m), 3.00-3.05 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.36 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 5.24 (2H, s), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.30

(2H, d, J=10.7 Hz), 6.40-6.44 (2H, m), 7.13 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.8 Hz), 8.78 (1H, d, J=1.0 Hz).

(109b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (120 mg, 0.188 mmol) preparada en el ejemplo 109a, trietilsilano (0.15 ml), ácido trifluoroacético (1.5 ml) y diclorometano (1.5 ml), para producir el compuesto del título (45 mg, 49%) como un sólido incoloro.

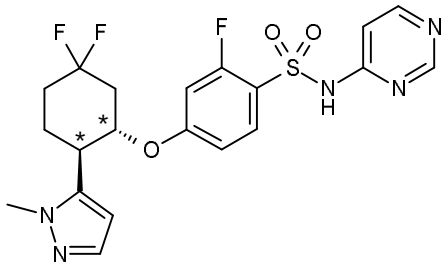
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.24-1.29 (1H, m), 1.67-1.76 (1H, m), 1.91-2.22 (3H, m), 2.64-2.66 (1H, m), 3.27-3.33 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.70 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 6.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.70-6.73 (2H, m), 6.91 (1H, brs), 7.20 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.27 (1H, brs), 8.57 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 486[M+H]+.

EJEMPLO 110

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 128



(110a) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.23 g, 0.55 mmol) preparada en el ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.10 g, 0.46 mmol) preparado en el ejemplo 47b, hidruro de sodio (63%; 27 mg, 0.69 mmol), DMF (4.0 ml) y agua(0.008 ml), para producir el compuesto del título (0.18 g, 64%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.90-2.11 (4H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 2.70-2.75 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.40 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 5.23 (2H, s), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.45 (3H, m), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.18-7.20 (2H, m), 7.36 (1H, d,

J=2.0 Hz), 7.89 (1H, t, J=8.3 Hz), 7.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(110b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.18 g, 0.29 mmol) preparada en el ejemplo 110a, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (100 mg, 73%) como un sólido incoloro.

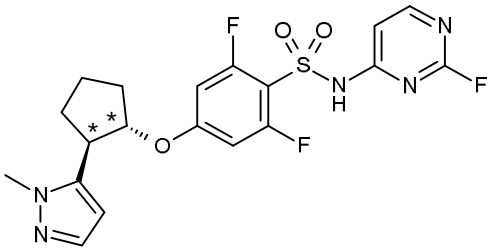
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.68-1.77 (1H, m), 1.96-2.24 (4H, m), 2.62-2.67 (1H, m), 3.30-3.35 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.64 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 6.17 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.79 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.4, 12.2 Hz), 6.96 (1H, brs), 7.20 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.76 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.29 (1H, brs), 8.57 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 468[M+H]+.

EJEMPLO 111

2,6-Difluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

Fórmula 129



(111a) (2,4-Dimetoxibencil)[(2,4,6-trifluorofenil)sulfonil]carbamato de t-butilo

A una solución de 2,4-dimetoxibencilamina (0.45 ml, 2.99 mmol) y piridina (1.21 ml, 15.0 mmol) en diclorometano (15 ml), cloruro de 2,4,6-trifluorobencenosulfonilo (0.69 g, 2.99 mmol) se añadió a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (2.94 g, 13.5 mmol) y dimetilaminopiridina (0.15 g, 1.20 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua a esto (50 ml), y se extrajo una capa orgánica. La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío para proporcionar el compuesto del título (0.783 g, 57%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.31 (9H, s), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.98 (2H, s), 6.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 8.2 Hz), 6.80

(2H, t, J=8.2 Hz), 7.23 (1H, d, J=8.2 Hz).

(111b) [(2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}fenil)sulfonil](2,4-dimetoxibencil)carbamato de t-butilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar el (2,4-dimetoxibencil)[(2,4,6-trifluorofenil)sulfonil]carbamato de t-butilo (0.78 g, 1.70 mmol) preparado en el ejemplo 111a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0.31 g, 1.70 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 0.08 g, 2.04 mmol), DMF (8.5 ml) y agua (0.05 ml), para producir el compuesto del título (740.3 mg, 70%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.31 (9H, s), 1.73-1.96 (4H, m), 2.20-2.32 (2H, m), 3.37-3.41 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.66-4.69 (1H, m), 4.97 (2H, s), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.42-6.49 (4H, m), 7.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz).

(111c) 2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar el [(2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}fenil)sulfonil](2,4-dimetoxibencil)carbamato de t-butilo (0.74 g, 1.22 mmol) preparado en el ejemplo 111b, trietilsilano (0.97 ml), ácido trifluoroacético (1.2 ml) y diclorometano (12 ml), para producir el

compuesto del título (232.9 mg, 54%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.72-1.95 (4H, m), 2.19-2.33 (2H, m), 3.35-3.39 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.63-4.66 (1H, m), 5.76 (2H, brs), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.41 (2H, d, J=10.7 Hz), 7.39 (1H, d, J=1.5 Hz).

(111d) 2,6-Difluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

Una solución de la 2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida (0.23 g, 0.65 mmol) preparada en el ejemplo 111c, 2,4-difluoropirimidina (0.23 g, 1.96 mmol) y carbonato de potasio (0.36 g, 2.61 mmol) en DMF (6.5 ml) se agitó a 120°C durante 3 horas. Después de dejar enfriar, se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 6:1) para dar el compuesto del título (150 mg, 51%) como un sólido amorfo incoloro.

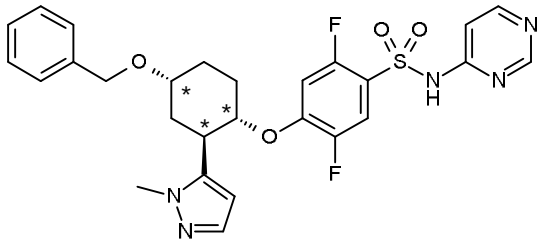
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.72-1.96 (4H, m), 2.20-2.36 (2H, m), 3.35-3.40 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.63-4.66 (1H, m), 6.05 (1H, d, J=1.6 Hz), 6.44 (2H, d, J=13.3 Hz), 7.19 (1H, dd, J=3.5, 5.9 Hz), 7.46 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.40 (1H, dd, J=2.0, 5.5 Hz).

EM (ESI)m/z: 454[M+H]+.

EJEMPLO 112

4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 130



(112a) (1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar 1-metilpirazol (650 mg, 7.92 mmol), n-butil litio (solución en hexano 2.69 M; 3.08 ml, 8.28 mmol), (1R*,3R*,6S*)-3-(benciloxi)-7-oxabiciclo[4.1.0]heptano (Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 1459; 1.54 g, 7.54 mmol) y THF (45 ml), para producir el compuesto del título (790 mg, 37%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.50-1.56 (2H, m), 1.84-1.91 (2H, m), 2.09-2.15 (2H, m), 2.25 (1H, brs), 3.09-3.15 (1H, m), 3.61-3.67 (1H, m), 3.73-3.74 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.50 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.58 (1H, d, J=12.2 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.26-7.40 (6H, m).

También, un producto secundario (1S*,2R*,5S*)-5-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (106 mg, 4.9%) se obtuvo como un sólido

incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.33-1.58 (3H, m), 1.91-1.95 (1H, m), 2.15-2.19 (1H, m), 2.48-2.52 (1H, m), 2.60-2.65 (1H, m), 3.49-3.54 (1H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.29-7.42 (6H, m).

(112b) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (135 mg, 0.307 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*,4R*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (80 mg, 0.279 mmol) preparado en el ejemplo 112a, hidruro de sodio (63%; 16.0 mg, 0.420 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (137 mg, 70%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.55-1.61 (1H, m), 1.73-1.79 (1H, m), 1.87-2.04 (2H, m), 2.17-2.21 (1H, m), 2.27-2.30 (1H, m), 3.49-3.54 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.82-3.83 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.11-4.15 (1H, m), 4.53 (1H, d, J=12.2 Hz), 4.59 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.19 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.23 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.01 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.40 (2H, m), 6.47 (1H, dd, J=5.9, 10.7 Hz), 7.17-7.19 (2H, m), 7.30-7.37 (6H, m), 7.67 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(112c) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (137 mg, 0.194 mmol) preparada en el ejemplo 112b, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (108 mg, 70%) como un sólido incoloro.

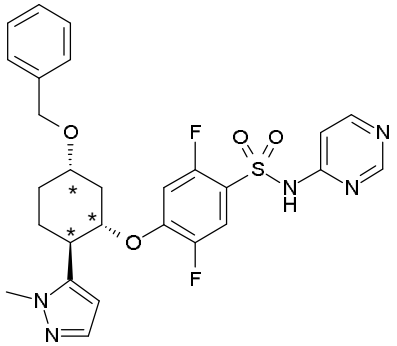
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.54-1.60 (1H, m), 1.73-1.79 (1H, m), 2.00-2.05 (2H, m), 2.16-2.20 (1H, m), 2.27-2.29 (1H, m), 3.49-3.54 (1H, m), 3.82-3.83 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.10-4.15 (1H, m), 4.52 (1H, d, J=12.2 Hz), 4.59 (1H, d, J=12.2 Hz), 4.58-4.63 (1H, m), 6.03 (1H, brs), 6.50 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.22-7.39 (6H, m), 7.66 (1H, dd, J=6.8, 9.8 Hz), 8.40 (1H, brs), 8.81 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 556[M+H]+.

EJEMPLO 113

4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 131



(113a) 4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (81.5 mg, 0.185 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*,5S*)-5-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (48.3 mg, 0.169 mmol) como el producto secundario en el ejemplo 112a, hidruro de sodio (63%; 9.6 mg, 0.252 mmol) y DMF (1.0 ml), para producir el compuesto del título (94.3 mg, 79%)como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.45-1.68 (3H, m), 2.04-2.08 (1H, m), 2.27-2.30 (1H, m), 2.57-2.60 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.07-4.14 (1H, m), 4.57 (1H, d,

J=11.7 Hz), 4.62 (1H, d, J=11.7 Hz), 5.21 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.41 (3H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.29-7.37 (6H, m), 7.69 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, s).

(113b) 4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-(Benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (94.3 mg, 0.134 mmol) preparada en el ejemplo 113a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (56.0 mg, 75%) como un sólido incoloro.

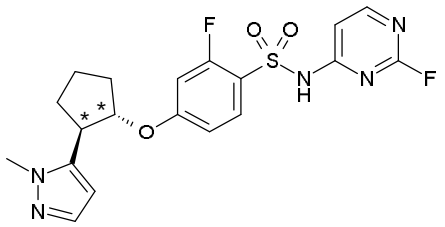
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.45-1.68 (3H, m), 2.05-2.09 (1H, m), 2.28-2.30 (1H, m), 2.57-2.59 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.54-3.59 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.09-4.14 (1H, m), 4.57 (1H, d, J=11.7 Hz), 4.62 (1H, d, J=11.7 Hz), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.46 (1H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 7.14 (1H, d, J=6.9 Hz), 7.30-7.37 (6H, m), 7.68 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.34 (1H, brs), 8.62 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 556[M+H]+.

EJEMPLO 114

2-Fluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

Fórmula 132



(114a) [(2,4-Difluorofenil)sulfonil](2,4-dimetoxibencil)carbamato de t-butilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 111a al usar 2,4-dimetoxibencilamina (0.45 ml, 2.99 mmol), piridina (1.21 ml, 15.0 mmol), diclorometano (15 ml), cloruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (0.41 ml, 2.99 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (2.94 g, 13.5 mmol) y dimetilaminopiridina (0.15 g, 1.20 mmol), para producir el compuesto del título (0.40 g, 39%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.31 (9H, s), 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.04 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.96-7.07 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.03-8.08 (1H, m).

(114b) (2,4-Dimetoxibencil)[(2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}fenil)sulfonil]carbamato de t-butilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar el [(2,4-difluorofenil)sulfonil](2,4-dimetoxibencil)carbamato de t-butilo (0.40 g, 0.90 mmol) preparado en el ejemplo 114a, el (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0.15 g, 0.90 mmol) preparado en el ejemplo 8a, hidruro de sodio (63%; 0.04 g, 1.08 mmol), DMF (4.5 ml) y agua (0.02 ml), para producir el compuesto del título (277.9 mg, 52%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.28 (9H, s), 1.75-1.96 (4H, m), 2.21-2.32 (2H, m), 3.37-3.41 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.69-4.72 (1H, m), 5.00 (2H, s), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.44 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.49 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 12.2 Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.88 (1H, d, J=8.3 Hz).

(114c) 2-Fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar el (2,4-dimetoxibencil)[(2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}fenil)sulfonil]carbamato de t-butilo (0.28 g, 0.47 mmol) preparado en el ejemplo 114b, trietilsilano (0.38 ml), ácido trifluoroacético (0.47 ml) y diclorometano (4.7 ml), para producir el

compuesto del título (159.4 mg, 99%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.75-1.98 (4H, m), 2.21-2.35 (2H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.69-4.72 (1H, m), 5.29 (2H, brs), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.63-6.66 (2H, m), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.77 (1H, t, J=8.8 Hz).

(114d) 2-Fluoro-N-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 111d al usar la 2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}bencenosulfonamida (0.16 g, 0.47 mmol) preparada en el ejemplo 114c, 2,4-difluoropirimidina (0.16 g, 1.41 mmol), carbonato de potasio (0.26 g, 1.88 mmol) y DMF (4.7 ml), para producir el compuesto del título (143.6 mg, 70%) como un sólido amorfo incoloro.

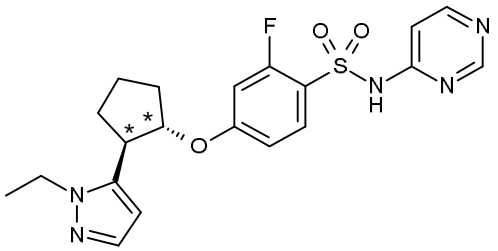
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.75-1.97 (4H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.69-4.72 (1H, m), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.61 (1H, d, J=12.2 Hz), 6.71 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.10 (1H, dd, J=3.9, 5.9 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.94 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.37 (1H, dd, J=2.0, 5.9 Hz).

EM (ESI)m/z: 436[M+H]+.

EJEMPLO 115

4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 133



(115a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.40 g, 0.95 mmol) preparada en el ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (0.17 g, 0.95 mmol) preparado en el ejemplo 37a, hidruro de sodio (63%; 4 mg, 1.14 mmol), DMF (4.8 ml) y agua (0.03 ml), para producir el compuesto del título (453 mg, 82%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.37 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.71-1.93 (4H, m), 2.16-2.30 (2H, m), 3.37 (1H, dt, J=4.4, 7.8 Hz), 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.10-4.15 (2H, m), 4.67-4.74 (1H, m), 5.27 (2H, s), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.40 (1H, dd, J=2.0, 10.7 Hz), 6.43 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.4, 12.2 Hz), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 7.19-7.23 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=2.0

Hz), 7.93 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.41 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.74 (1H, s).

(115b) 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.45 g, 0.78 mmol) preparada en el ejemplo 115a, trietilsilano (0.62 ml), ácido trifluoroacético (0.78 ml) y diclorometano (7.8 ml), para producir el compuesto del título (173 mg, 52%) como un sólido incoloro.

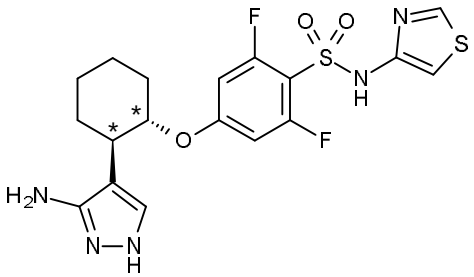
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.38 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.72-1.79 (1H, m), 1.86-1.95 (3H, m), 2.19-2.31 (2H, m), 3.37 (1H, dt, J=4.9, 8.3 Hz), 4.09-4.19 (2H, m), 4.66-4.69 (1H, m), 6.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.56 (1H, dd, J=2.4, 12.2 Hz), 6.66 (1H, dd, J=2.4, 9.3 Hz), 7.23 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.90 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.39 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.85 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 432[M+H]+.

EJEMPLO 116

4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 134



(116a) 1,3-Tiazol-4-il[(2,4,6-trifluorofenil)sulfonil]carbamato de terc-butilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 86a al usar 1,3-tiazol-4-ilcarbamato de terc-butilo (Synthesis, 2010, 3152-3162; 1.00 g, 4.99 mmol), bis(trimetilsilil)amida de litio (solución en THF 1.0 M; 5.99 ml, 5.99 mmol), cloruro de 2,4,6-trifluorobencenosulfonilo (1.38 g, 5.99 mmol) y THF (15 ml), para producir el compuesto del título (1.53 g, 78%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39 (9H, s), 6.84 (2H, t, J=8.3 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.81 (1H, d, J=2.0 Hz).

(116b) {[2,6-Difluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)fenil]sulfonil}1,3-tiazol-4-ilcarbamato de terc-butilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar el 1,3-tiazol-4-il[(2,4,6-trifluorofenil)sulfonil]carbamato de terc-butilo (491 mg, 1.24 mmol) preparado en el ejemplo 116a, el (1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (350 mg, 1.19 mmol) preparado en el ejemplo 34b, hidruro de sodio (63%; 67.7 mg, 1.78 mmol) y DMF (3.0 ml), para producir el compuesto del título (426 mg, 54%) como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.37 (9H, s), 1.47-1.68 (6H, m), 1.83-2.27 (8H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 5.33-5.37 (1H, m), 6.41 (2H, dd, J=6.4, 10.3 Hz), 7.47 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.49 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.79 (1H, d, J=2.0 Hz).

(116c) 2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar el {[2,6-difluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[3-nitro-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)fenil]sulfonil}1,3-tiazol-4-ilcarbamato de terc-butilo (426 mg, 0.636 mmol) preparado en el ejemplo 116b, ácido trifluoroacético (1.0 ml), diclorometano (1.0 ml) y metanol (0.1 ml), para producir el compuesto del título (167 mg, 54%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.60-1.68 (4H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.10-2.26 (2H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 4.10-4.14 (1H, m), 6.25 (2H, d, J=10.7 Hz), 6.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.70 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.5 (1H, brs).

(116d) 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-Amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la 2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(3-nitro-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(1,3-tiazol-4-il)bencenosulfonamida (167 mg, 0.343 mmol) preparada en el ejemplo 116c en etanol (4.0 ml) y agua (2.0 ml), cloruro de amonio (92.0 mg, 1.72 mmol) y polvo de hierro (57.6 mg, 1.03 mol) se añadieron, y la solución de reacción se agitó durante 2 horas con reflujo en caliente. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se filtró a través de Celite, luego el filtrado se concentró en vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 93:7) para dar el compuesto del título (145 mg, 92%) como un sólido incoloro.

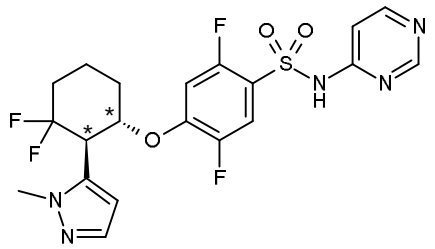
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.35-1.62 (4H, m), 1.81-2.18 (4H, m), 2.60-2.64 (1H, m), 3.93-3.96 (1H, m), 6.34 (2H, d, J=11.2 Hz), 6.97 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.10 (1H, s), 8.64 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 456[M+H]+.

EJEMPLO 117

4-{[(1S*,2R*)-3,3-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 135



(117a) Benzoato de (1S*,2S*,3R*)-3-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 107a al usar el (1S*,2R*,3R*)-3-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (1.56 g, 5.45 mmol) preparado en el ejemplo (100c), trietilamina (2.00 ml, 14.4 mmol), cloruro de benzoilo (1.50 ml, 12.9 mmol) y diclorometano (15 ml), para producir el compuesto del título (1.81 g, 85%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.51 (3H, m), 1.93-1.95 (1H, m), 2.24-2.29 (2H, m), 3.11 (1H, t, J=10.3 Hz), 3.49-3.45 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.13 (1H, d, J=11.2 Hz), 4.39 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.16-5.22 (1H, m), 6.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.97 (2H, dd, J=1.5, 7.3 Hz), 7.23-7.27 (4H, m), 7.34-7.37 (3H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.79 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz).

(117b) Benzoato de (1S*,2S*,3R*)-3-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 106b al usar el benzoato de (1S*,2S*,3R*)-3-(benciloxi)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (1.81 g, 4.64 mmol) preparado en el ejemplo 117a, paladio carbono (5%; 1.80 g) y etanol (20 ml), para producir el compuesto del título (600 mg, 43%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.47-1.63 (2H, m), 1.94-1.98 (1H, m), 2.05-2.06 (1H, m), 2.14-2.17 (1H, m), 2.25-2.27 (1H, m), 3.00 (1H, t, J=10.3 Hz), 3.78-3.82 (1H, m), 3.91 (3H, s), 5.11 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.16 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.36-7.39 (3H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.80-7.82 (2H, m).

(117c) Benzoato de (1S*,2R*)-3,3-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

A una solución del benzoato de (1S*,2S*,3R*)-3-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (550 mg, 1.83 mmol) preparado en el ejemplo 117b en diclorometano (6.0 ml), reactivo de Dess-Martin (2.30 g, 5.42 mmol) se añadió, y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción, trifluoruro de azufre bis(2-metoxietil)amino (3.50 ml, 17.9 mmol) se añadió, y la solución de reacción se agitó durante 3 horas. A la solución de reacción se agregó una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (10 ml), y se extrajo una capa orgánica con diclorometano (10 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la

concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (206 mg, 35%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.56-1.99 (4H, m), 2.29-2.40 (2H, m), 3.45 (1H, ddd, J=2.9, 10.7, 24.4 Hz), 3.92 (3H, s), 5.39 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 6.30 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.35-7.40 (3H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.78 (2H, dd, J=1.5, 8.3 Hz).

(117d) (1S*,2R*)-3,3-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 107e al usar el benzoato de (1S*,2R*)-3,3-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (206 mg, 0.643 mmol) preparado en el ejemplo 117c, carbonato de potasio (270 mg, 1.95 mmol) y metanol (4.0 ml), para producir el compuesto del título (600 mg, 43%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.44-1.91 (4H, m), 2.16-2.26 (2H, m), 2.71 (1H, d, J=3.4 Hz), 3.02 (1H, ddd, J=2.4, 10.3, 26.4 Hz), 3.82 (3H, s), 3.92-3.97 (1H, m), 6.29 (1H, t, J=2.4 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0 Hz).

(117e) 4-{[(1S*,2R*)-3,3-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma

manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (219 mg, 0.498 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*)-3,3-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (98.0 mg, 0.453 mmol) preparado en el ejemplo 117d, hidruro de sodio (63%; 25.9 mg, 0.680 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (260 mg, 90%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.60-2.00 (4H, m), 2.33-2.36 (2H, m), 3.44 (1H, ddd, J=52.4, 10.7, 26.4 Hz), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.46 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 5.19 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.23 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.24 (1H, t, J=2.4 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.53 (1H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 7.16 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.48 (1H, dd, J=6.4, 10.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(117f) 4-{[(1S*,2R*)-3,3-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-3,3-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (260 mg, 0.398 mmol) preparada en el ejemplo 117e, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (221 mg, 90%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.60-2.01 (4H, m), 2.31-2.37 (2H, m), 3.43 (1H, ddd, J=2.4, 10.7, 26.4 Hz), 3.91 (3H, s), 4.46 (1H, dt, J=3.9,

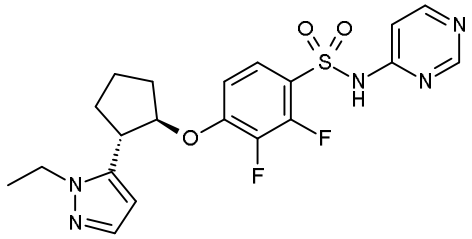
10.7 Hz), 6.25 (1H, t, J=2.0 Hz), 6.57 (1H, dd, J=5.9, 10.7 Hz), 7.21 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.39 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.75 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 486[M+H]+.

EJEMPLO 118

4-{[(1R,2S)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 136



(118a) (1R,2S)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

El (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol preparado en el ejemplo 37a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-54.3(c 1.03,MeOH).

(118b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1R,2S)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-

N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (73.0 g, 166 mmol) preparada en el ejemplo 30a, el (1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (29.9 g, 166 mol) preparado en el ejemplo 118a, hidruro de sodio (63%; 7.64 g, 200 mmol) y DMF (600 ml), para producir el compuesto del título (77.2 g, 78%) como un aceite incoloro.

(118c) 4-{[(1R,2S)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (77.2 g, 129 mmol) preparada en el ejemplo 118b y trietilsilano (23 ml) en diclorometano (230 ml), ácido trifluoroacético (230 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 9:1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. Una suspensión de este compuesto del título en acetato de etilo (200 ml) se irradio además con ondas ultrasónicas durante 20 minutos. La suspensión se filtró, y los cristales de esta forma colectados por filtración se lavaron con acetato de etilo y se secaron a 40°C durante 24 horas para producir el compuesto del título (44.4 g, 77%) como cristales incoloros.

EM(ESI)m/z:450[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=-51.6(c 1.00,DMSO).

El patrón de difracción de rayos-x de polvo de los cristales se muestra en la figura 1. Los picos que tienen una intensidad relativa de 11 o más con la intensidad máxima del pico como 100 en la figura 1 se muestran en el cuadro 2.

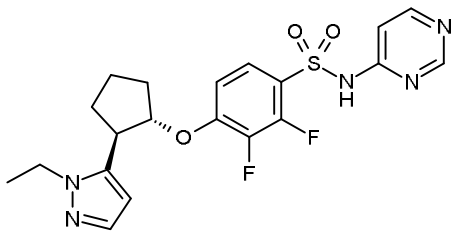
CUADRO 2

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	7.30	12.10	48	7	22.06	4.03	35
2	14.64	6.05	21	8	23.40	3.80	100
3	15.30	5.79	18	9	23.82	3.73	21
4	16.60	5.34	11	10	29.54	3.02	49
5	19.40	4.57	13	11	30.58	2.92	51
6	21.40	4.15	25				

EJEMPLO 119

4-{[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 137



(119a) (1S,2R)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

El (1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol preparado en el ejemplo 37a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título como un aceite

incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=56.1(c 1.00,MeOH).

(119b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-4-{[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (99.1 g, 226 mmol) preparada en el ejemplo 30a, el (1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (40.7 g, 226 mol) preparado en el ejemplo 119a, hidruro de sodio (63%; 12.9 g, 339 mmol) y DMF (1.2L), para producir el compuesto del título (100.3 g, 74%)como un aceite incoloro.

(119c) 4-{[(1S,2R)-2-(1-Etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La N-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (100.3 g, 167 mmol) preparada en el ejemplo 119b y trietilsilano (30 ml) en diclorometano (300 ml), ácido trifluoroacético (300 ml)se añadió con enfriamiento en hielo, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 9:1) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. Una suspensión de este

compuesto del título en acetato de etilo (200 ml) se irradio además con ondas ultrasónicas durante 20 minutos. La suspensión se filtró, y los cristales de esta forma colectados por filtración se lavaron con acetato de etilo y se secaron a 40°C durante 24 horas para producir el compuesto del título (32.9 g, 44%) como cristales incoloros.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.64-1.91 (4H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.47-3.50 (1H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.92-4.96 (1H, m), 6.17 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.97 (1H, brs), 7.07 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 8.23 (1H, brs), 8.55 (1H, s), 13.2 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 450[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=50.4 (c 1.05, DMSO).

El patrón de difracción de rayos-x de polvo de los cristales se muestra en la figura 2. Los picos que tienen una intensidad relativa de 11 o más con la intensidad máxima del pico como 100 en la figura 2 se muestran en el cuadro 3.

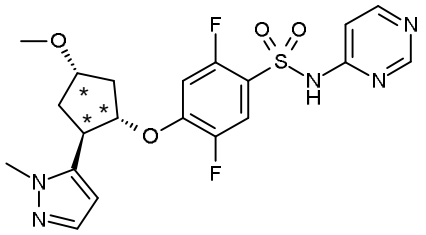
CUADRO 3

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	7.30	12.10	66	7	22.04	4.03	58
2	14.64	6.05	36	8	23.38	3.80	100
3	15.30	5.79	22	9	23.82	3.73	18
4	16.56	5.35	11	10	29.54	3.02	73
5	19.40	4.57	12	11	30.58	2.92	52
6	21.40	4.15	24				

EJEMPLO 120

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 138



(120a) (1S*,2R*,4S*)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar 1-metilpirazol (2.13 g, 25.9 mmol), n-butil litio (solución en hexano 2.69 M; 10.3 ml, 27.7 mmol), (dimetil)[(1R*,3r*,5S*)-6-oxabiciclo[3.1.0]hex-3-iloxi]silano de terc-butilo (WO2012/21591; 5.56 g, 25.9 mmol) y THF (150 ml), para producir el compuesto del título (1.42 g, 18%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.12 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.85-2.02 (3H, m), 2.29-2.34 (1H, m), 3.46-3.50 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.10-4.13 (1H, m), 4.52-4.54 (1H, m), 5.90 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.37 (1H, d, J=1.5 Hz).

(120b) 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (1.16 g, 2.64 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*,4S*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (710 mg, 2.39 mmol) preparado en el ejemplo 120a, hidruro de sodio (63%; 137 mg, 3.60 mmol) y DMF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (1.37 g, 80%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.05 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.81-1.85 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 2.52-2.58 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.88-3.93 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.45-4.47 (1H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.40-6.42 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.39 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.45 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.78 (1H, s).

(120c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Una solución de la 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (1.25 g, 1.75 mmol) preparada en el

ejemplo 120b y fluoruro de tetrabutil amonio (solución en THF 1.0 M; 5.24 ml, 5.25 mmol) en THF (8.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1 M (10 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener el compuesto del título (1.16 g, 99%) como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.92-2.03 (2H, m), 2.33-2.37 (1H, m), 2.59-2.65 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.93-3.98 (1H, m), 4.56-4.59 (2H, m), 5.22 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.26 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.40-6.42 (2H, m), 6.49 (1H, dd, J=6.4, 10.7 Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, d, J=1.0 Hz).

(120d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (114 mg, 0.185 mmol) preparada en el ejemplo 120c, sulfato de dimetilo (17.9 μL, 0.189 mmol), hidruro de sodio (63%; 10.5 mg,

0.276 mmol) y THF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (60.0 mg, 51%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.90-1.98 (2H, m), 2.36-2.40 (1H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.79-3.82 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.97-3.98 (1H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=17.8 Hz), 5.25 (1H, d, J=18.1 Hz), 6.05 (1H, s), 6.39-6.42 (2H, m), 6.46 (1H, dd, J=6.4, 11.0 Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J=6.4, 9.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, s).

(120e) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (60.0 mg, 0.0975 mmol) preparada en el ejemplo 120d, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (40.0 mg, 88%) como un sólido incoloro.

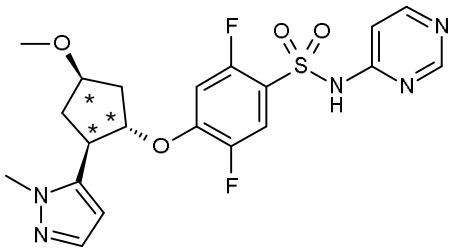
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.90-1.98 (2H, m), 2.37-2.41 (1H, m), 2.59-2.63 (1H, m), 3.33 (3H, s), 3.77-3.81 (1H, m), 3.89 (3H, s), 3.99-4.00 (1H, m), 4.53-4.58 (1H, m), 6.08 (1H, s), 6.56 (1H, dd, J=6.4, 11.0 Hz), 7.13 (1H, brs), 7.39 (1H, s), 7.75 (1H, dd, J=6.4, 10.0 Hz), 8.32 (1H, s), 8.61 (1H, s).

EM (FAB)m/z: 466[M+H]+.

EJEMPLO 121

2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 139



(121a) (1S*,2R*,4R*)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar 1-metilpirazol(1.13 g, 13.8 mmol), n- butil litio(solución en hexano 2.69 M, 5.47 ml, 14.7 mmol), (dimetil) [(1R*,3s*,5S*)-6-oxabiciclo[3.1.0]hex-3-iloxi]silano de terc-butilo (WO2012/21591; 2.95 g, 13.8 mmol) y THF(90 ml), para producir el compuesto del título (710 mg, 17%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.67-1.73 (1H, m), 1.89-1.93 (1H, m), 2.02-2.07 (1H, m), 2.46-2.52 (1H, m), 2.96-3.01 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.37-4.45 (2H, m), 6.11 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.34 (1H, s).

(121b) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,5-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (1.16 g, 2.64 mmol) preparada en el ejemplo 14b, el (1S*,2R*,4R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (710 mg, 2.39 mmol) preparado en el ejemplo 121a, hidruro de sodio (63%; 137 mg, 3.60 mmol) y DMF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (1.52 g, 89%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.09 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.84-1.90 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.22-2.27 (1H, m), 2.53-2.58 (1H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.49-4.54 (1H, m), 4.69-4.73 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.25 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.16 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.40-6.42 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J=5.9, 10.7 Hz), 7.16 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.45 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, d, J=1.0 Hz).

(121c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 120c al usar la 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-{[terc-

butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (1.39 g, 1.94 mmol) preparada en el ejemplo 121b, fluoruro de tetrabutil amonio (solución en THF 1.0 M; 5.82 ml, 5.82 mmol) y THF (8.0 ml), para producir el compuesto del título (1.72 g, 99%) como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.96-2.07 (2H, m), 2.48-2.53 (1H, m), 2.59-2.62 (1H, m), 3.43-3.46 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.57-4.58 (1H, m), 4.85-4.88 (1H, m), 5.22 (2H, s), 6.22 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.42 (2H, m), 6.77-6.81 (1H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.35-7.36 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m), 8.43-8.45 (1H, m), 8.77 (1H, s).

(121d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (120 mg, 0.199 mmol) preparada en el ejemplo 121c, sulfato de dimetilo (18.8μL,0.199 mmol), hidruro de sodio (63%; 11.1 mg, 0.291 mmol) y THF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (65.0 mg, 53%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.87-1.95 (1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.46-3.53 (1H, m),

3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.05-4.14 (1H, m), 4.66-4.71 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=16.8 Hz), 5.25 (1H, d, J=16.8 Hz), 6.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.40-6.42 (2H, m), 6.51 (1H, dd, J=6.3, 11.0 Hz), 7.16 (1H, dd, J=1.2, 7.0 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.76 (1H, dd, J=6.3, 9.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, d, J=1.1 Hz).

(121e) 2,5-Difluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-metoxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (65.0 mg, 0.106 mmol) preparada en el ejemplo 121d, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (40.0 mg, 81%) como un sólido incoloro.

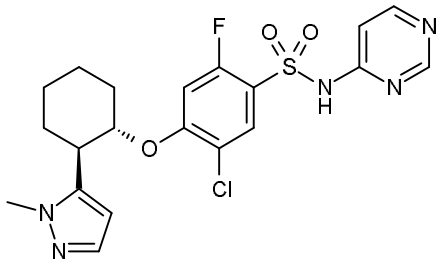
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.87-1.93 (1H, m), 2.05-2.11 (1H, m), 2.33-2.38 (1H, m), 2.61-2.67 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.42-3.48 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.05-4.10 (1H, m), 4.68-4.72 (1H, m), 6.15 (1H, s), 6.58 (1H, dd, J=6.4, 11.2 Hz), 7.17 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J=6.8, 10.3 Hz), 8.35 (1H, brs), 8.67 (1H, brs).

EM (FAB)m/z: 466[M+H]+.

EJEMPLO 122

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 140



(122a) (1S,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

El (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol preparado en el ejemplo 4a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IB (Daicel Corp.; hexano/etanol = 9:1) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=33.3(c 0.916, MeOH).

(122b) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.60 g, 1.32 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.19 g, 1.05 mmol) preparado en el ejemplo 122a, hidruro de sodio (63%; 0.050 g,

1.32 mmol), DMF (6.6 ml) y agua (0.020 ml), para producir el compuesto del título (0.371 g, 50%) como un sólido incoloro.

(122c) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.371 g, 0.602 mmol) preparada en el ejemplo 122b y trietilsilano (0.48 ml, 3.01 mmol) en diclorometano (6.0 ml), ácido trifluoroacético (0.60 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 6:1) para dar el compuesto del título (0.28 g, 99%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=2.28(c 1.05,DMSO).

Una suspensión del compuesto del título (300 mg, 0.644 mmol) en acetato de etilo (3.0 ml) se agitó durante 2 horas bajo reflujo en caliente. Se enfrió la solución de reacción, y hexano (5.0 ml) entonces se añadió a la solución de reacción. La suspensión se filtró, y los cristales de esta forma colectados por filtración se lavaron con hexano para producir el compuesto del título (290 mg, 97%) como cristales incoloros 1.

El patrón de difracción de rayos-x de polvo de los cristales incoloros 1 se muestra en la figura 3. Los picos que tienen una intensidad relativa de 12 o más con la intensidad máxima del pico como 100 en la figura

3 se muestran en el cuadro 4.

CUADRO 4

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	9.98	8.86	19	7	21.16	4.20	19
2	14.24	6.21	100	8	21.46	4.14	39
3	17.98	4.93	17	9	24.34	3.65	21
4	19.60	4.53	12	10	25.64	3.47	16
5	20.06	4.42	52	11	27.10	3.29	17
6	20.76	4.28	13				

El compuesto del título (300 mg, 0.644 mmol) se disolvió además en una solución mezclada de diclorometano/metanol (10:1, 4.0 mL), y esta solución se concentró. Al residuo, se añadió hexano (5.0 ml), y esta suspensión se irradió con ondas ultrasónicas durante 30 minutos La suspensión se filtró, y los cristales de esta forma colectados por filtración se lavaron con hexano para producir el compuesto del título (295 mg, 98%) como cristales incoloros 2.

El patrón de difracción de rayos-x de polvo de los cristales incoloros 2 se muestra en la figura 4. Los picos que tienen una intensidad relativa de 30 o más con la intensidad máxima del pico como 100 en la figura 4 se muestran en el cuadro 5.

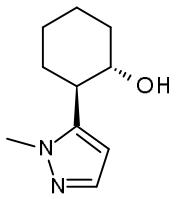
CUADRO 5

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	9.02	9.80	55	6	20.00	4.44	32
2	14.82	5.97	100	7	20.52	4.32	64
3	15.22	5.82	30	8	22.26	3.99	36
4	17.76	4.99	34	9	23.32	3.81	98
5	19.30	4.60	66				

EJEMPLO 123

(1S,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

Fórmula 141



(123a) 1-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

A una solución de 1-metilpirazol (6.0 g, 73.1 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (10.96 ml, 73.1 mmol) en THF (125 ml), butil litio (solución en hexano 2.69 M; 31.8 ml, 85.5 mmol) se añadió a -78°C. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos. Después, se agregó a esto ciclohexanona (9.06 ml, 87.7 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (500 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la

concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:2) para obtener el compuesto del título (11.32 g, 86%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.60-1.84 (8H, m), 1.99-2.01 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J=1.5 Hz).

(123b) 5-(Ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 99b al usar el 1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (11.32 g, 62.8 mmol) preparado en el ejemplo 123a, monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (17.9 g, 94.1 mmol) y tolueno (100 ml), para producir el compuesto del título (8.89 g, 87%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.66-1.78 (4H, m), 2.19-2.28 (4H, m), 3.85 (3H, s), 5.86-5.88 (1H, m), 6.08 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz).

(123c) (1S,2S)-1-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 102a al usar el 5-(ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (2.66 g, 16.4 mmol) preparado en el ejemplo 123b, metanosulfonamida (1.56 g, 16.4 mmol), t-butanol (20 ml), agua (20 ml) y AD-mezclaα (Sigma-Aldrich Corp.; 23.0 g), para producir el compuesto del título (3.22 g, 99%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.29-1.89 (6H, m), 2.09-2.09 (1H, m), 2.16-2.22 (1H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.80 (1H, brs), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz).

(123d) 1-Metil-5-[(1S,6S)-7-oxabiciclo[4.1.0]hept-1-il]-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 102b al usar el (1S,2S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol (423 mg, 2.15 mmol) preparado en el ejemplo 123c, ortoacetato de trimetilo (0.688 ml, 5.38 mmol), ácido p-toluenosulfónico (20.5 mg, 0.11 mmol), diclorometano (6.0 ml), acetonitrilo (6.0 ml), bromuro de litio (466 mg, 5.38 mmol), bromuro de acetilo (0.398 ml, 5.38 mmol), metanol (6.0 ml) y carbonato de potasio (743 mg, 5.38 mmol), para producir el compuesto del título (180 mg, 47%).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.29-1.61 (4H, m), 1.96-2.24 (1H, m), 3.27-3.29 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.80 (1H, brs), 6.13 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.36 (1H, d, J=1.6 Hz).

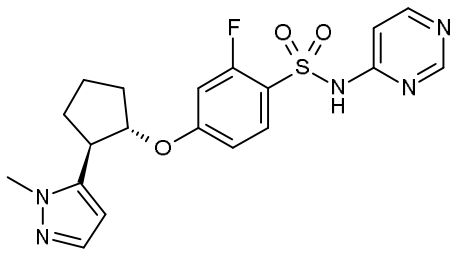
(123e) (1S,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 102c al usar el 1-metil-5-[(1S,6S)-7-oxabiciclo[4.1.0]hept-1-il]-1H-pirazol (0.21 g, 1.17 mmol) preparado en el ejemplo 123d, níquel Raney(2.0 g) y isopropanol (5.9 ml), para producir el compuesto del título (0.060 g, 28%).

EJEMPLO 124

2-Fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 142



(124a) (1S,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

El (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol preparado en el ejemplo 8a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IC (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=59.0(c 0.30,MeOH).

(124b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (191 mg, 0.45 mmol) preparada en el ejemplo 29a, el (1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (68 mg, 0.38

mmol) preparado en el ejemplo 124a, hidruro de sodio (63%; 28.7 mg, 0.75 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (198 mg, 93%) como un aceite incoloro.

(124c) 2-Fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (8.35 g, 14.7 mmol) preparada en el ejemplo 124b y trietilsilano (11.75 ml, 73.6 mmol) en diclorometano (147 ml), ácido trifluoroacético (14.7 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. Una suspensión de este compuesto del título en un solvente mezclado de hexano/diclorometano se irradió además con ondas ultrasónicas durante 1 minuto. La suspensión se filtró, y los cristales colectados de esta forma por filtración se lavaron con hexano y se secaron a 40°C durante 24 horas para producir el compuesto del título (5.95 g, 97%) como cristales incoloros.

$[\alpha]_D^{25}$=59.7(c 1.01,DMSO).

El patrón de difracción de rayos-x de polvo de los cristales se muestra en la figura 5. Los picos que tienen una intensidad relativa de 24 o más con la intensidad máxima del pico como 100 en la figura 5 se muestran

en el cuadro 6.

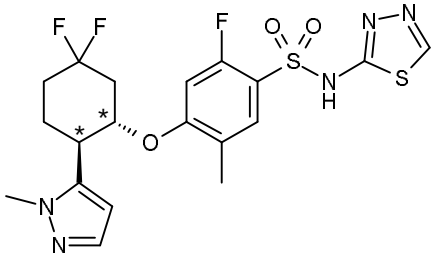
CUADRO 6

No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa	No. de pico	2θ	Valor d	Intensidad relativa
1	7.18	12.30	24	7	18.08	4.90	55
2	9.32	9.48	31	8	18.94	4.68	56
3	11.94	7.41	25	9	20.26	4.38	62
4	14.60	6.06	100	10	21.18	4.19	76
5	15.60	5.68	58	11	24.78	3.59	41
6	15.98	5.54	57				

EJEMPLO 125

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

Fórmula 143



(125a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 86a al usar N-(2,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (WO2010079443; 1.00 g, 3.98 mmol), bis(trimetilsilil)amida de litio (solución en THF 1.0 M; 4.78 ml, 4.78 mmol), cloruro de 2,4-difluoro-5-

metilbencenosulfonilo (WO2010079443; 0.989 g, 4.36 mmol) y THF (20 ml), para producir el compuesto del título (1.16 g, 66%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.23 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.75 (3H, s), 5.30 (2H, s), 6.29 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.36 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.83 (1H, t, J=9.3 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.62 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.80 (1H, s).

(125b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (205 mg, 0.464 mmol) preparada en el ejemplo 125a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (100 mg, 0.462 mmol) preparado en el ejemplo 47b, hidruro de sodio (63%; 26.1 mg, 0.696 mmol), DMF (2.0 ml) y agua (0.013 ml), para producir el compuesto del título (78.8 mg, 27%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.89-2.11 (4H, m), 1.97 (3H, s), 2.29-2.36 (1H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.36 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 5.24 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.29 (1H, d, J=14.6 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.27 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.33-6.38 (2H, m), 7.22 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.39 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.47 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.77 (1H, s).

(125c) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (78.8 mg, 0.124 mmol) preparada en el ejemplo 125b, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (48.6 mg, 81%) como un sólido incoloro.

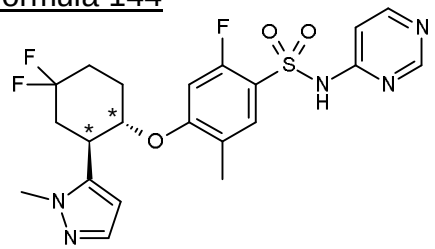
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.87-2.23 (5H, m), 2.02 (3H, s), 2.65-2.70 (1H, m), 3.33-3.37 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.60 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 6.20 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.64 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.52 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 488[M+H]+.

EJEMPLO 126

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 144



(126a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (193 mg, 0.44 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (80.0 mg, 0.37 mmol) preparado en el ejemplo 88g, hidruro de sodio (63%; 28.2 mg, 0.74 mmol) y DMF (1.0 ml), para producir el compuesto del título (80.0 mg, 34%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.87-2.48 (6H, m), 2.04 (3H, s), 3.38-3.45 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.23 (1H, dt, J=3.1, 10.6 Hz), 5.23 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.34 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.38-6.41 (2H, m), 7.19 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.24-7.26 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.43 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.76 (1H, d, J=0.8

Hz).

(126b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (80.0 mg, 0.13 mmol) preparada en el ejemplo 126a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (61.0 mg, 99%) como un sólido incoloro.

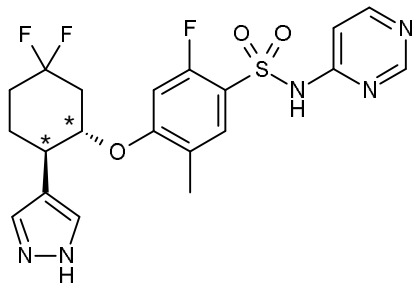
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.83-2.45 (6H, m), 2.06 (3H, s), 3.38-3.45 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.24 (1H, dt, J=3.5, 9.4 Hz), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39 (1H, d, J=12.1 Hz), 7.19-7.21 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.41 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.80 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 482[M+H]+.

EJEMPLO 127

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 145



(127a) 4-({(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.22 g, 0.50 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0.12 g, 0.42 mmol) preparado en el ejemplo 103c, hidruro de sodio (63%; 25 mg, 0.63 mmol), DMF (6.0 ml) y agua(0.0075 ml), para producir el compuesto del título (0.22 g, 76%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.58-1.67 (3H, m), 1.88-2.03 (6H, m), 2.15 (3H, s), 2.15-2.17 (1H, m), 2.23-2.27 (1H, m), 2.63-2.68 (1H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 3.62-3.67 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.97-4.00 (1H, m), 4.21-4.26 (1H, m), 5.25 (2H, s), 5.25-5.29 (1H, m), 6.38-6.41 (3H, m), 7.19

(1H, d, J=8.3 Hz), 7.26-7.27 (1H, m), 7.41-7.42 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, s).

(127b) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 22c al usar la 4-({(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.20 g, 0.28 mmol) preparada en el ejemplo 127a, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml), diclorometano (2.0 ml) y metanol(2.0 ml), para producir el compuesto del título (0.11 g, 85%) como un sólido incoloro.

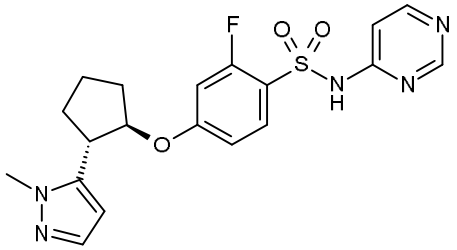
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.74-1.83 (1H, m), 1.99-2.18 (4H, m), 2.07 (3H, s), 2.50-2.55 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 4.60 (1H, dt, J=4.4, 9.8 Hz), 6.90 (1H, d, J=12.7 Hz), 7.00 (1H, brs), 7.51 (2H, s), 7.64 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.31 (1H, brs), 8.58 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 468[M+H]+.

EJEMPLO 128

2-Fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 146



(128a) (1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol

El (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol preparado en el ejemplo 8a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IC(Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-53.3(c 0.35,MeOH).

(128b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (421 mg, 1.00 mmol) preparada en el ejemplo 29a, el (1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (150 mg, 0.83 mmol) preparado en el ejemplo 128a, hidruro de sodio (63%; 63.4 mg, 1.66

mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (150 mg, 32%) como un aceite incoloro.

(128c) 2-Fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

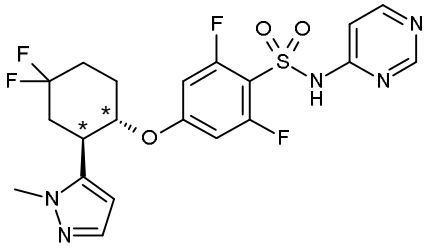
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (150 mg, 0.26 mmol) preparada en el ejemplo 128b, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (98.0 mg, 89%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-53.0(c 1.02,DMSO).

EJEMPLO 129

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 147



(129a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (150 mg, 0.34 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (61.6 mg, 0.28 mmol) preparado en el ejemplo 88g, hidruro de sodio (63%; 21.7 mg, 0.57 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (85.9 mg, 47%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.86-2.47 (6H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.24 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 5.23 (2H, s), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.30 (2H, d, J=10.3 Hz), 6.40-6.44 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=1.5, 6.4 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.38 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, d, J=1.0 Hz).

(129b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (85.9 mg, 0.14 mmol) preparada en el ejemplo 129a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml),

para producir el compuesto del título (58.0 mg, 88%) como un sólido incoloro.

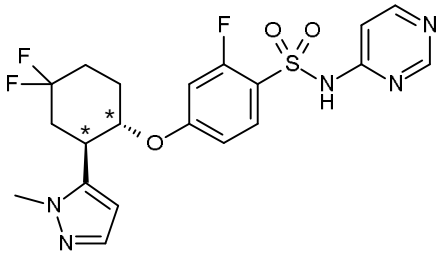
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.88-2.45 (6H, m), 3.33-3.38 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.25 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.33 (2H, d, J=10.7 Hz), 7.38-7.40 (2H, m), 8.41 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.85 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 486[M+H]+.

EJEMPLO 130

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 148



(130a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (167 mg, 0.40 mmol) preparada en el

ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (71.5 mg, 0.33 mmol) preparado en el ejemplo 88g, hidruro de sodio (63%; 25.2 mg, 0.66 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (79.7 mg, 39%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.85-2.46 (6H, m), 3.34-3.39 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.28 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 5.23 (2H, s), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.45 (3H, m), 6.59 (1H, dd, J=2.4, 11.2 Hz), 7.17-7.20 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.89 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.75 (1H, s).

(130b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (79.7 mg, 0.13 mmol) preparada en el ejemplo 130a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (60 mg, 99%) como un sólido incoloro.

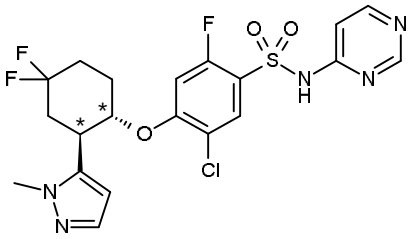
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.85-2.47 (6H, m), 3.33-3.39 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.29 (1H, dt, J=3.9, 10.7 Hz), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.47 (1H, dd, J=2.4, 11.7 Hz), 6.60 (1H, dd, J=2.4, 6.8 Hz), 7.23 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.87 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.39 (1H, brs), 8.83 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 468[M+H]+.

EJEMPLO 131

5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 149



(131a) 5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (167 mg, 0.37 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (65.9 mg, 0.30 mmol) preparado en el ejemplo 88g, hidruro de sodio (63%; 23.2 mg, 0.61 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (104 mg, 52%)como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.94-2.47 (6H, m), 3.44-3.50 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.94 (3H, s), 4.25 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 5.19 (1H, d,

J=17.6 Hz), 5.23 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.42 (3H, m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.38 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.96 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.47 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, s).

(131b) 5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (104 mg, 0.16 mmol) preparada en el ejemplo 131a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (72.2 mg, 90%) como un sólido incoloro.

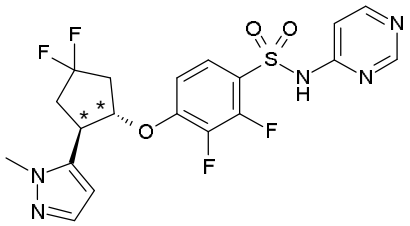
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.94-2.49 (6H, m), 3.44-3.49 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.26 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 6.09 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.46 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.26-7.27 (1H, m), 7.38 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.39 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.79 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 502[M+H]+.

EJEMPLO 132

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 150



(132a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3,4-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (233 mg, 0.530 mmol) preparada en el ejemplo 30a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0.500 mmol) preparado en el ejemplo 107e, hidruro de sodio (63%; 29 mg, 0.750 mmol), DMF (2.0 ml) y agua(0.780 ml), para producir el compuesto del título (164 mg, 53%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.35-2.46 (2H, m), 2.75-2.96 (2H, m), 3.75-3.85 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.76 (1H, q, J=7.3 Hz), 5.21 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.26 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.40-6.42 (2H, m), 6.57 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.15-7.21 (2H, m), 7.44 (1H, d,

J=2.0 Hz), 7.71-7.75 (1H, m), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.77 (1H, d, J=1.0 Hz).

(132b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (161 mg, 0.259 mmol) preparada en el ejemplo 132a, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (118 mg, 97%) como un sólido incoloro.

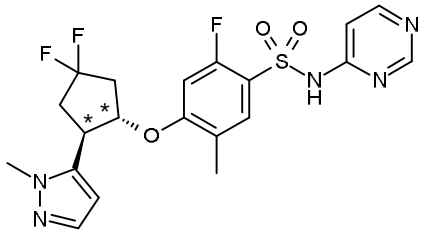
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.35-2.47 (2H, m), 2.76-2.98 (2H, m), 3.75-3.80 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.75 (1H, q, J=6.8 Hz), 6.16 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.58-6.62 (1H, m), 7.22-7.23 (1H, m), 7.46 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.70-7.73 (1H, m), 8.38 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.78 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 472[M+H]+.

EJEMPLO 133

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 151



(133a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (231 mg, 0.530 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0.500 mmol) preparado en el ejemplo 107e, hidruro de sodio (63%; 29 mg, 0.750 mmol), DMF (2.0 ml) y agua(0.780 ml), para producir el compuesto del título (175 mg, 57%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.21 (3H, s), 2.29-2.43 (2H, m), 2.76-2.89 (2H, m), 3.69-3.81 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.70 (1H, q, J=6.8 Hz), 5.24 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.30 (1H, d,

J=11.2 Hz), 6.39-6.42 (2H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.44 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.76 (1H, s).

(133b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (171 mg, 0.277 mmol) preparada en el ejemplo 133a, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (106 mg, 82%) como un sólido incoloro.

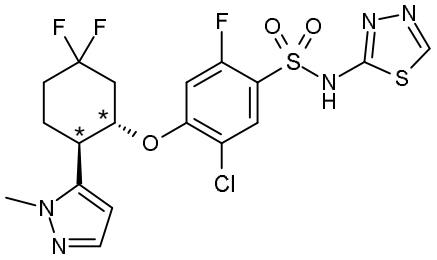
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.22 (3H, s), 2.27-2.43 (2H, m), 2.75-2.89 (2H, m), 3.70-3.75 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.70 (1H, q, J=6.4 Hz), 6.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.36 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.22 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.78 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.40 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.81 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 468[M+H]+.

EJEMPLO 134

5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

Fórmula 152



(134a) 5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (280 mg, 0.606 mmol) preparada en el ejemplo 86a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (120 mg, 0.555 mmol) preparado en el ejemplo 47b, hidruro de sodio (63%; 22.1 mg, 0.589 mmol), DMF (2.0 ml) y agua(0.011 ml), para producir el compuesto del título (291 mg, 80%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.91-2.14 (4H, m), 2.30-2.35 (1H, m), 2.66-2.71 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.34 (1H, dt, J=4.9, 10.7 Hz), 5.26 (1H, d, J=15.1 Hz), 5.32 (1H, d,

J=15.1 Hz), 6.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.22 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.34 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.37 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.69 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.80 (1H, s).

(134b) 5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)bencenosulfonamida (291 mg, 0.442 mmol) preparada en el ejemplo 134a, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (183 mg, 81%) como un sólido incoloro.

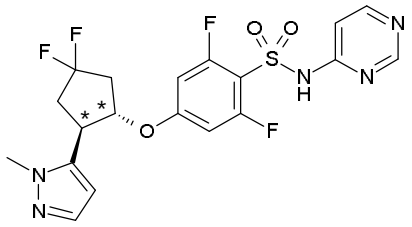
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.92-2.12 (4H, m), 2.29-2.34 (1H, m), 2.65-2.72 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.35 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 6.11 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.46 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.92 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.23 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 508[M+H]+.

EJEMPLO 135

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 153



(135a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (233 mg, 0.530 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0.500 mmol) preparado en el ejemplo 107e, hidruro de sodio (63%; 29 mg, 0.750 mmol), DMF (2.0 ml) y agua(0.780 ml), para producir el compuesto del título (98 mg, 32%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.29-2.40 (2H, m), 2.71-2.91 (2H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.71 (1H, q, J=6.8 Hz), 5.25 (2H, s), 6.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.36-6.44 (4H, m), 7.12 (1H, dd, J=1.0, 5.9 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.44 (1H, d,

J=5.9 Hz), 8.78 (1H, d, J=1.0 Hz).

(135b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (98 mg, 0.158 mmol) preparada en el ejemplo 135a, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (54 mg, 73%) como un sólido incoloro.

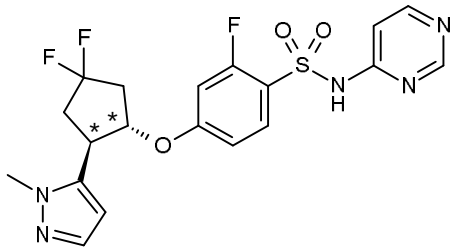
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.29-2.41 (2H, m), 2.73-2.89 (2H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.68 (1H, q, J=6.8 Hz), 6.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39 (2H, d, J=10.7 Hz), 7.30 (1H, brs), 7.43 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 472[M+H]+.

EJEMPLO 136

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 154



(136a) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (223 mg, 0.530 mmol) preparada en el ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0.500 mmol) preparado en el ejemplo 107e, hidruro de sodio (63%; 29 mg, 0.750 mmol), DMF (2.0 ml) y agua(0.780 ml), para producir el compuesto del título (105 mg, 35%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.31-2.42 (2H, m), 2.74-2.91 (2H, m), 3.66-3.71 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.73 (1H, q, J=6.4 Hz), 5.24 (2H, s), 6.14 (1H, s), 6.40-6.42 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.0, 11.2 Hz), 6.64 (1H, dd, J=2.0, 9.3 Hz), 7.19-7.21 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.97

(1H, t, J=8.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(136b) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (105 mg, 0.174 mmol) preparada en el ejemplo 136a, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (76 mg, 96%) como un sólido incoloro.

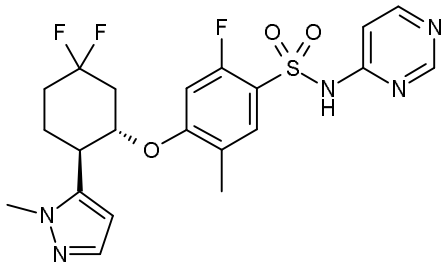
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 2.21-2.41 (2H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.95-3.08 (1H, m), 3.71-3.75 (1H, m), 3.77 (3H, s), 5.04 (1H, q, J=5.9 Hz), 6.29 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.88-7.05 (3H, m), 7.33 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.82 (1H, brs), 8.36 (1H, brs), 8.56 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 454[M+H]+.

EJEMPLO 137

4-{[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 155



(137a) 4-{[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (175 mg, 0.401 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (72.3 mg, 0.334 mmol) preparado en el ejemplo 102c, hidruro de sodio (63%; 25.5 mg, 0.668 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (198 mg, 94%)como un aceite incoloro.

(137b) 4-{[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma

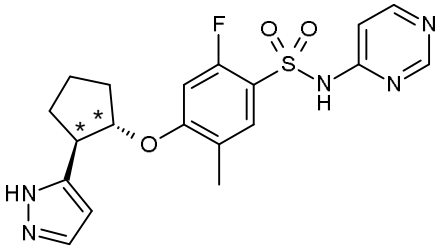
manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (198 mg, 0.313 mmol) preparada en el ejemplo 137a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (80 mg, 53%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-12.4(c 1.01,DMSO).

EJEMPLO 138

2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 156



(138a) (1S*,2R*)-2-[1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol

A una solución de 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (3.04 g, 20.0 mmol) en THF (30 ml), n-butil litio (solución en hexano 1.63 M; 12.7 ml, 20.7 mmol) se añadió gota a gota a -78°C durante 7 minutos. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos, y trifluoruro de boro-etil éter (3.14 ml, 25.o mmol) se añadieron después a esto. La solución de reacción se agitó

además durante 10 minutos. Entonces, óxido de ciclopenteno (2.08 ml, 24.0 mmol) se añadió a esto, y la solución de reacción se agitó a -78°C durante 3 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (15 ml), seguido por extracción cuatro veces con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:4) para obtener el compuesto del título (1.54 g, 33%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un aceite incoloro.

(138b) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (218 mg, 0.50 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (154 mg, 0.65 mmol) preparado en el ejemplo 138a, hidruro de sodio (63%; 38 mg, 1.0 mmol), DMF (3.0 ml) y agua (1.1 ml), para producir el compuesto del título (165 mg, 51%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un sólido amorfo incoloro.

(138c) 2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida (155 mg, 0.238 mmol) preparada en el ejemplo 138b, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (108 mg, 99%) como un sólido incoloro.

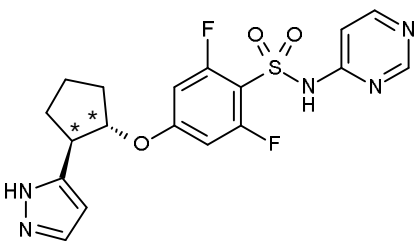
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.80-1.94 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.22-2.28 (2H, m), 3.38-3.42 (1H, m), 4.84-4.92 (1H, m), 6.19 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J=12.7 Hz), 7.97 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.52 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.75 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.32 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.57 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 418[M+H]+.

EJEMPLO 139

2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 157



(139a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (220 mg, 0.50 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (154 mg, 0.65 mmol) preparado en el ejemplo 138a, hidruro de sodio (63%; 38 mg, 1.0 mmol), DMF (3.0 ml) y agua(1.1 ml), para producir el compuesto del título (122 mg, 37%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un sólido amorfo incoloro.

(139b) 2,6-Difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida (121 mg, 0.185 mmol) preparada en el ejemplo 139a, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (67 mg, 86%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.83-1.94 (4H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 3.42-3.46 (1H, m), 4.82-4.85 (1H, m), 6.20 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.47

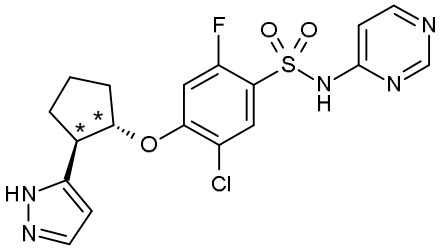
(2H, d, J=13.2 Hz), 7.45 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.57 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.41 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.87 (1H, d, J=1.0 Hz), 10.06 (2H, brs).

EM (ESI)m/z: 422[M+H]+.

EJEMPLO 140

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 158



(140a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (228 mg, 0.50 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (154 mg, 0.65 mmol) preparado en el ejemplo 138a, hidruro de sodio (63%; 38 mg, 1.0 mmol), DMF (3.0 ml) y agua(1.1 ml), para producir el compuesto del título (128 mg, 38%) en la forma de una mezcla

diastereomérica como un sólido amorfo incoloro.

(140b) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida (126 mg, 0.187 mmol) preparada en el ejemplo 140a, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (63 mg, 77%) como un sólido incoloro.

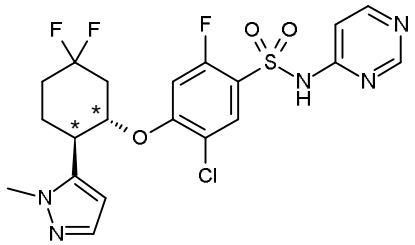
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.89-2.01 (4H, m), 2.18-2.34 (2H, m), 3.49-3.52 (1H, m), 5.03-5.04 (1H, m), 6.23 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.72 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.32 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.56 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.99 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.40 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.81 (1H, d, J=1.0 Hz).

EM (ESI)m/z: 438[M+H]+.

EJEMPLO 141

5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 159



(141a) 5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (202 mg, 0.444 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (80.0 mg, 0.370 mmol) preparado en el ejemplo 47b, hidruro de sodio (63%; 21.1 mg, 0.555 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (212 mg, 88%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.84-2.14 (4H, m), 2.29-2.33 (1H, m), 2.66-2.71 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.35 (1H, dt, J=5.9, 10.7 Hz), 5.20 (2H, s), 6.08 (1H, d, J=2.4 Hz),

6.39-6.43 (3H, m), 7.17-7.19 (2H, m), 7.37 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.47 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, s).

(141b) 5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (212 mg, 0.325 mmol) preparada en el ejemplo 141a, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (135 mg, 83%) como un sólido incoloro.

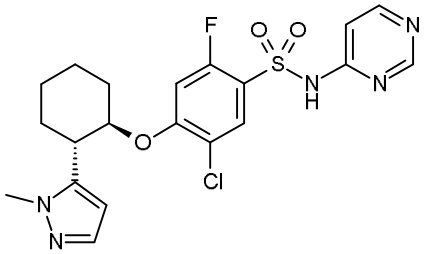
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.91-2.14 (4H, m), 2.29-2.34 (1H, m), 2.66-2.71 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.37 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 6.09 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.48 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.19 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.97 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.37 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.70 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 502[M+H]+.

EJEMPLO 142

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 160



(142a) (1R,2S)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

El (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol preparado en el ejemplo 4a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IB(Daicel Corp.; hexano/etanol = 9:1) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-33.1(c 1.09,MeOH).

(142b) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (23.1 g, 50.7 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (9.13 g, 50.7 mmol) preparado en el ejemplo 142a, hidruro de sodio (63%; 2.21 g, 50.6

mmol), DMF (500 ml) y agua(0.91 ml), para producir el compuesto del título (23.3 g, 75%) como un sólido incoloro.

(142c) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

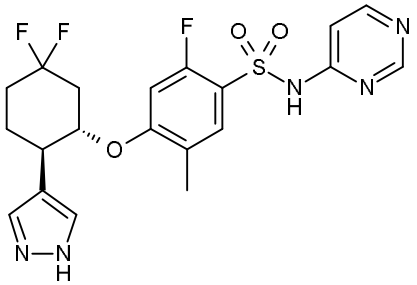
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 122c al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (23.3 g, 37.8 mmol) preparada en el ejemplo 142b, trietilsilano (28.3 ml, 177 mmol), ácido trifluoroacético (50 ml) y diclorometano (500 ml), para producir el compuesto del título (15.4 g, 88%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-3.21(c 1.02,DMSO).

EJEMPLO 143

4-{[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 161



(143a) 4,4-Difluoro-1-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 8a al usar 4-yodo-1H-pirazol (5.82 g, 30.0 mmol), butil litio (solución en hexano 2.69 M; 22.3 ml, 60.0 mmol), 4,4-difluorociclohexanona (4.43 g, 33.0 mmol) y THF (120 ml), para producir el compuesto del título (2.32 g, 55%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.95-2.05 (6H, m), 2.18-2.35 (2H, m), 2.55 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.55 (2H, s).

(143b) 4-(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 99b al usar el 4,4-difluoro-1-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol (0.25 g, 1.24 mmol) preparado en el ejemplo 143a, monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (120 mg, 0.62 mmol) y tolueno (3.0 ml), para producir el compuesto del título (189 mg, 83%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.11-2.19 (2H, m), 2.57-2.69 (4H, m), 5.82-5.84 (1H, m), 7.61 (2H, s).

(143c) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar el 4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1H-pirazol (0.30 g, 1.63 mmol) preparado en el ejemplo 143b, un complejo de

borano-THF (solución en THF 0.95 M; 3.77 ml, 3.59 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (0.55 g, 3.59 mmol), THF (1.6 ml) y agua (2.4 ml), para producir el compuesto del título (0.31 g, 94%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.74-1.99 (4H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 3.69 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 7.52 (2H, s).

(143d) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

Una solución del (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol (0.24 g, 1.17 mmol) preparado en el ejemplo 143c, carbonato de potasio (0.32 g, 2.34 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (0.16 ml, 1.17 mmol) en acetonitrilo (5.9 ml) se agitó a 80°C durante 12 horas. Después de dejar enfriar, se añadió agua (20 ml) a la solución de reacción, y una capa orgánica se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener el compuesto del título (92.9 mg, 25%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.63-1.98 (4H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.41-2.54 (2H, m), 3.61 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 3.80 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.24 (1H, s), 7.39 (1H, s).

(143e) (1S,2R)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

El (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol preparado en el ejemplo 143d se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IA (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 8:2) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro.

(143f) 4-({(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.16 g, 0.37 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S,2R)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0.09 g, 0.29 mmol) preparado en el ejemplo 143e, hidruro de sodio (63%; 10 mg, 0.37 mmol), DMF (1.8 ml) y agua (0.010 ml), para producir el compuesto del título (177.7 mg, 66%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.86-2.00 (3H, m), 2.07 (3H, s), 2.12-2.25 (2H, m), 2.64-2.66 (1H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.22 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 5.13 (2H, s), 5.26 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.30 (1H, d, J=17.1 Hz), 6.38-6.43 (3H, m), 6.85 (2H, d, J=6.4 Hz), 7.07 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.12 (1H, s), 7.19-7.22 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.44 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, d, J=1.0 Hz).

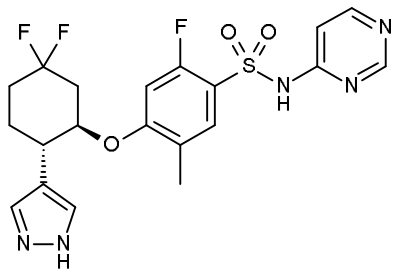
(143g) 4-{[(1S,2R)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Una solución de la 4-({(1S,2R)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.15 g, 0.20 mmol) preparada en el ejemplo 143f, trietilsilano (0.16 ml) y ácido trifluoroacético (0.20 ml) en diclorometano (2.0 ml) se agitó a 140°C durante 1 hora con irradiación de microondas. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (90 mg, 94%) como un sólido incoloro.

EJEMPLO 144

4-{[(1R,2S)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 162



(144a) (1R,2S)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

El (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol preparado en el ejemplo 143d se resolvió ópticamente con CHIRALPAK IA(Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 8:2) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro.

(144b) 4-({(1R,2S)-5,5-Difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.15 g, 0.34 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1R,2S)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0.09 g, 0.28 mmol) preparado en el ejemplo 144a, hidruro de sodio (63%; 10 mg, 0.34 mmol), DMF (1.8 ml) y agua(0.010 ml), para producir el compuesto del título (158.3 mg, 62%) como un sólido amorfo incoloro.

(144c) 4-{[(1R,2S)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 143 g al usar la 4-({(1R,2S)-5,5-difluoro-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-

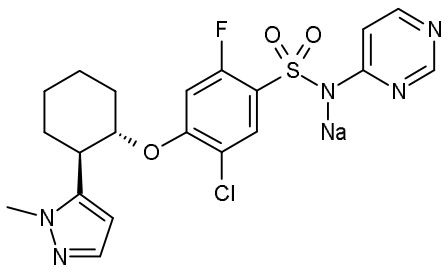
metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.15 g, 0.20 mmol) preparada en el ejemplo 144b, trietilsilano (0.16 ml), ácido trifluoroacético (0.20 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (60 mg, 63%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-23.1(c 1.01,DMSO).

EJEMPLO 145

Sal de Na de 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 163



A una solución de la 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.12 g, 0.26 mmol) preparada en el ejemplo 122c en metanol (5.0 ml), una solución de hidróxido de sodio 2 M (0.13 ml, 0.262 mol) se añadió. La solución de reacción se concentró y se secó por congelamiento además para obtener el compuesto del título (123 mg, 98%) como un sólido amorfo incoloro.

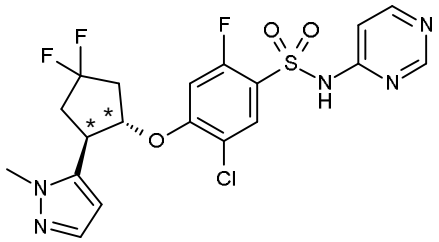
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.42-2.01 (7H, m), 2.22-2.24 (1H, m), 3.09-3.14 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.40-4.41 (1H, m), 6.14 (1H, s), 6.69

(1H, d, J=5.4 Hz), 6.81 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.27 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=6.8 Hz), 8.00 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.30 (1H, s).

EJEMPLO 146

5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 164



(146a) 5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (274 mg, 0.600 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentanol (101 mg, 0.500 mmol) preparado en el ejemplo 107e, hidruro de sodio (63%; 29 mg, 0.750 mmol), DMF (2.0 ml) y agua(0.016 ml), para producir el compuesto del título (316 mg, 99%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.29-2.46 (2H, m), 2.72-2.93 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.79-3.87 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.71 (1H, q, J=6.8 Hz), 5.20 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.24 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.37-6.40 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=10.7 Hz), 7.17-7.18 (2H, m), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.03 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.78 (1H, d, J=1.0 Hz).

(146b) 5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (316 mg, 0.495 mmol) preparada en el ejemplo 146a, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (3.0 ml), para producir el compuesto del título (237 mg, 98%) como un sólido incoloro.

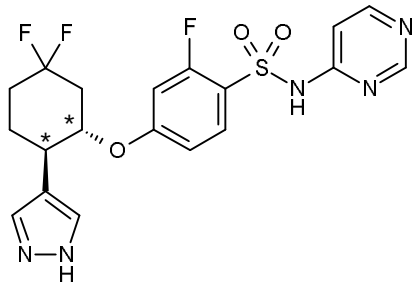
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 2.28-2.51 (2H, m), 2.72-2.79 (1H, m), 2.95-3.06 (1H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.00 (1H, q, J=6.8 Hz), 6.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.93 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.00 (1H, brs), 7.39 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.01 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.24 (1H, brs), 8.52 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 488[M+H]+.

EJEMPLO 147

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 165



(147a) 4,4-Difluoro-1-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

A una solución de 4-yodo-1-(metoximetil)-1H-pirazol (Organic Letters, 2007, 9, 4947-4950; 1.40 g, 5.88 mmol) en THF (15 ml), cloruro de isopropil magnesio (solución en THF 2.0 M; 3.8 ml, 7.64 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo. La solución de reacción se agitó durante 30 minutos mientras se enfría con hielo. Después, se agregó a esto cloruro de 4,4-difluorociclohexanona (2.30 g, 17.6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (50 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para obtener el compuesto del título (0.95 g, 66%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.97-2.07 (6H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.34 (3H, s), 5.36 (2H, s), 7.54 (1H, s), 7.56 (1H, s).

(147b) 4-(4,4-Difluorociclohex-1-en-1-il)-1-(metoximetil)-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 99b al usar el 4,4-difluoro-1-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0.20 g, 0.81 mmol) preparado en el ejemplo 147a, ácido p-toluenosulfónico (14 mg, 0.081 mmol) y tolueno (5.0 ml), para producir el compuesto del título (0.18 g, 97%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.11-2.20 (2H, m), 2.57-2.70 (4H, m), 3.32 (3H, s), 5.36 (2H, s), 5.84-5.86 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.62 (1H, s).

(147c) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 33b al usar el 4-(4,4-difluorociclohex-1-en-1-il)-1-(metoximetil)-1H-pirazol (0.25 g, 1.09 mmol) preparado en el ejemplo 147b, un complejo de borano-THF (0.95 M; 2.50 ml, 2.41 mmol), tetrahidrato de perborato de sodio (0.33 g, 2.18 mmol), THF (10 ml) y agua (10 ml), para producir el compuesto del título (0.13 g, 48%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.70-1.90 (4H, m), 2.15-2.22

(1H, m), 2.48-2.59 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.66-3.71 (1H, m), 5.36 (2H, s), 7.49 (1H, s), 7.50 (1H, s).

(147d) 4-({(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (205 mg, 0.48 mmol) preparada en el ejemplo 29a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0.10 g, 0.40 mmol) preparado en el ejemplo 147c, hidruro de sodio (63%; 24 mg, 0.60 mmol) y DMF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (0.18 g, 69%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.88-2.01 (3H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.24-2.29 (1H, m), 2.65-2.71 (1H, m), 2.86-2.94 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.25-4.31 (1H, m), 5.23 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.39-6.41 (2H, m), 6.52 (1H, dd, J=2.4, 11.7 Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J=1.5, 7.3 Hz), 7.38 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.91 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, d, J=1.0 Hz).

(147e) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la 4-({(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-

1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.12 g, 0.19 mmol) preparada en el ejemplo 147d y trietilsilano (0.15 ml) en diclorometano (4.0 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se concentró, luego etanol (1.0 ml) y ácido clorhídrico 2 M (4.0 ml) se añadieron al residuo, y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se neutralizó con carbonato ácido de sodio, y el sólido resultante se recolectó por medio de filtración. El sólido así colectado por filtración se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 95:5) para obtener el compuesto del título (40 mg, 48%) como un sólido incoloro.

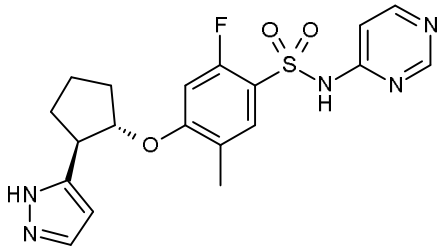
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.73-1.81 (1H, m), 1.99-2.17 (4H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 2.94-2.99 (1H, m), 4.54 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 6.83 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.0, 12.2 Hz), 6.98 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.50 (2H, s), 7.78 (1H, t, J=8.8 Hz), 8.29 (1H, brs), 8.56 (1H, s), 12.70 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 454[M+H]+.

EJEMPLO 148

2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 166



(148a) 5-[(1R*,2S*)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

A una solución del (1S*,2R*)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentanol (975 mg, 4.13 mmol) preparado en el ejemplo 138a en DMF (20 m), hidruro de sodio (63%; 236 mg, 6.19 mmol) y bromuro de bencilo (0.735 ml, 6.19 mmol) se añadieron, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (50 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para obtener el compuesto del título (1.15 g, 57%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un aceite incoloro.

(148b) 5-[(1R*,2S*)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol

A una solución del 5-[(1R*,2S*)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (1.15 g, 3.52 mmol) preparado en el ejemplo 148a en diclorometano (10 ml), ácido trifluoroacético (5.0 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se concentró, y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio (50 ml) se añadió al residuo, seguido por la extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se lavó con solución salina saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (840 mg, 98%) como un aceite amarillo pálido.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.73-1.92 (4H, m), 2.02-2.10 (1H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 3.95 (1H, q, J=6.4 Hz), 4.47 (1H, d, J=11.2 Hz), 4.57 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.08 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.26-7.34 (5H, m), 7.48 (1H, d, J=2.0 Hz).

(148c) 5-[(1R,2S)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol

El 5-[(1R*,2S*)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol preparado en el ejemplo 148b se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 9:1) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

(148d) 3-[(1R,2S)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

Una solución del 5-[(1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol (322 mg, 1.33 mmol) preparado en el ejemplo 148c, 3,4-dihidro-2H-piran (0.728 ml, 7.98 mmol) y hidrato del ácido p-toluenosulfónico (50 mg, 0.266 mmol) en diclorometano (5.0 ml) se agitó durante 3 horas bajo reflujo. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se concentró en vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para obtener el compuesto del título (402 mg, 93%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un aceite incoloro.

(148e) (1S,2R)-2-[1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 106b al usar el 3-[(1R,2S)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (403 mg, 1.23 mmol) preparado en el ejemplo 148d, paladio carbono (5%; 400 mg) y etanol (20 ml) para producir el compuesto del título (265 mg, 91%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un aceite incoloro.

(148f) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (239 mg, 0.55 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol (118 mg, 0.50 mmol) preparado en el ejemplo 148e, hidruro de sodio (63%; 29 mg, 0.75 mmol), DMF (3.0 ml) y agua (0.016 ml), para producir el compuesto del título (267 mg, 82%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un sólido amorfo incoloro.

(148g) 2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

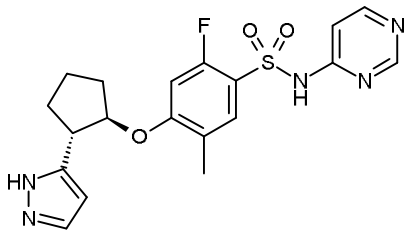
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida (265 mg, 0.407 mmol) preparada en el ejemplo 148f, trietilsilano (0.60 ml), ácido trifluoroacético (4.0 ml) y diclorometano (6.0 ml), para producir el compuesto del título (168 mg, 99%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=60.5(c 1.02,DMSO).

EJEMPLO 149

2-Fluoro-5-metil-4-{[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 167



(149a) 5-[(1S,2R)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol

El 5-[(1R*,2S*)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol preparado en el ejemplo 148b se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 9:1) para producir el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

(149b) 3-[(1S,2R)-2-(Benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 148d al usar el 5-[(1S,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1H-pirazol (320 mg, 1.32 mmol) preparado en el ejemplo 149a, 3,4-dihidro-2H-piran (0.723 ml, 7.92 mmol), hidrato de ácido p-toluenosulfónico (50 mg, 0.266 mmol) y diclorometano (5.0 ml), para producir el compuesto del título (421 mg, 98%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un aceite incoloro.

(149c) (1R,2S)-2-[1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 106b al usar el 3-[(1S,2R)-2-(benciloxi)ciclopentil]-1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol (419 mg, 1.28 mmol) preparado en el ejemplo 149b, paladio carbono (5%; 400 mg) y etanol (20 ml), para producir el compuesto del título (269 mg, 89%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un aceite incoloro.

(149d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (239 mg, 0.55 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol (118 mg, 0.50 mmol) preparado en el ejemplo 149c, hidruro de sodio (63%; 29 mg, 0.75 mmol), DMF (3.0 ml) y agua(0.016 ml),para producir el compuesto del título (227 mg, 70%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un sólido amorfo incoloro.

(149e) 2-Fluoro-5-metil-4-{[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

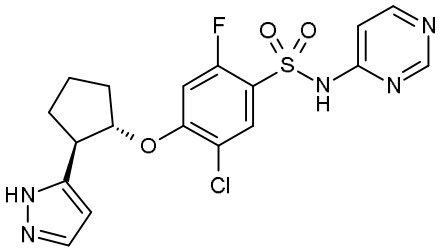
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida (227 mg, 0.348 mmol) preparada en el ejemplo 149d, trietilsilano (0.60 ml), ácido trifluoroacético (4.0 ml) y diclorometano (6.0 ml), para producir el compuesto del título (143 mg, 98%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-57.8(c 1.02,DMSO).

EJEMPLO 150

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 168



(150a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (251 mg, 0.55 mmol) preparada en el ejemplo 20, el (1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol (118 mg, 0.50 mmol) preparado en el ejemplo 148e, hidruro de sodio (63%; 29 mg, 0.75 mmol), DMF (3.0 ml) y agua(0.016 ml), para producir el compuesto del título (281 mg, 84%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un sólido amorfo incoloro.

(150b) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

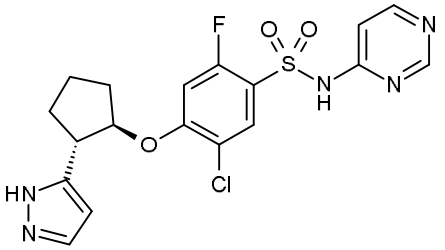
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1S,2R)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida (281 mg, 0.418 mmol) preparada en el ejemplo 150a, trietilsilano (0.60 ml), ácido trifluoroacético (4.0 ml) y diclorometano (6.0 ml), para producir el compuesto del título (182 mg, 99%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=65.0(c 1.05,DMSO).

EJEMPLO 151

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 169



(151a) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (251 mg, 0.55 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentanol (118 mg, 0.50 mmol) preparado en el ejemplo 149c, hidruro de sodio (63%; 29 mg, 0.75 mmol), DMF (3.0 ml) y agua (0.016 ml), para producir el compuesto del título (287 mg, 85%) en la forma de una mezcla diastereomérica como un sólido amorfo incoloro.

(151b) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

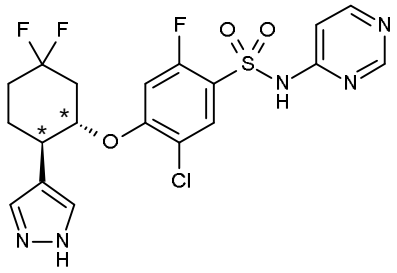
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)-4-({(1R,2S)-2-[1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-3-il]ciclopentil}oxi)bencenosulfonamida (287 mg, 0.427 mmol) preparada en el ejemplo 151a, trietilsilano (0.60 ml), ácido trifluoroacético (4.0 ml) y diclorometano (6.0 ml), para producir el compuesto del título (185 mg, 99%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-52.1(c 1.04,DMSO).

EJEMPLO 152

5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 170



(152a) 5-Cloro-4-({(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.22 g, 0.48 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (0.10 g, 0.40 mmol) preparado en el ejemplo 147c, hidruro de sodio (63%; 24 mg, 0.60 mmol) y DMF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (0.24 g, 87%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.88-2.10 (3H, m), 2.17-2.31 (2H, m), 2.65-2.69 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.21 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 5.21 (2H, s), 5.27 (1H, d, J=10.7 Hz), 5.29 (1H, d, J=10.7 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.18-7.20 (2H, m), 7.47 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=1.0 Hz).

(152b) 5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 147e al usar la 5-cloro-4-({(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (0.20 g, 0.29 mmol) preparada en el

ejemplo 152a, trietilsilano (0.20 ml), diclorometano (2.0 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml), etanol (1.0 ml) y ácido clorhídrico 2 M (5.0 ml), para producir el compuesto del título (0.060 g, 42%) como un sólido incoloro.

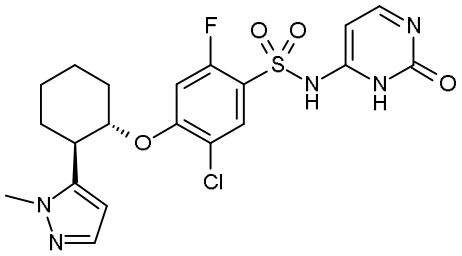
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.76-1.84 (1H, m), 2.00-2.19 (4H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 3.01-3.05 (1H, m), 4.67 (1H, dt, J=3.9, 9.3 Hz), 6.94 (1H, brs), 7.15 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.51 (2H, s), 7.81 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.23 (1H, brs), 8.56 (1H, s), 12.88 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 488[M+H]+.

EJEMPLO 153

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 171



(153a) 2-(Benciloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina

A una solución de la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoropirimidin-4-amina (2.50 g, 9.50 mmol) preparada en el ejemplo 95a y alcohol bencílico (1.97 ml, 19.0 mmol) en DMF (48 ml), hidruro de sodio (0.90 g, 23.7 mmol) se añadió, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6

horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (200 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (200 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:2) para obtener el compuesto del título (3.29 g, 99%) como un sólido incoloro amorfo.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.44 (2H, brs), 5.37 (2H, s), 6.01 (1H, brs), 6.42 (1H, dd, J=2.4, 8.3 Hz), 6.46 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.26-7.35 (3H, m), 7.45-7.47 (2H, m), 7.95 (1H, brs).

(153b) N-[2-(Benciloxi)pirimidin-4-il]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluorobencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 86a al usar la 2-(benciloxi)-N-(2,4-dimetoxibencil)pirimidin-4-amina (0.50 g, 1.42 mmol) preparada en el ejemplo 153a, cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo (0.36 g, 1.57 mmol), bis(trimetilsilil)amida de litio (solución en THF 1.0 M; 1.71 ml, 1.71 mmol) y THF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (487.8 mg, 61%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.81 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.24 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.46-6.48 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.02 (1H, t,

J=8.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.33-7.41 (5H, m), 8.21 (1H, t, J=7.3 Hz), 8.31 (1H, d, J=5.9 Hz).

(153c) N-[2-(Benciloxi)pirimidin-4-il]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-[2-(benciloxi)pirimidin-4-il]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluorobencenosulfonamida (0.49 g, 0.87 mmol) preparada en el ejemplo 153b, el (1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (0.13 g, 0.69 mmol) preparado en el ejemplo 122a, hidruro de sodio (63%; 0.030 g, 0.87 mmol), DMF (4.3 ml) y agua (0.030 ml), para producir el compuesto del título (479.7 mg, 77%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.36-1.68 (4H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.04-2.07 (1H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.12-4.18 (1H, m), 5.16 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.45 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.83 (1H, d, J=5.4 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.36 (6H, m), 7.96 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.24 (1H, d, J=5.9 Hz).

(153d) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(2-oxo-2,3-dihidropirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la N-[2-(benciloxi)pirimidin-4-il]-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}bencenosulfonamida (0.48 g, 0.66 mmol) preparada en el ejemplo 153c, trietilsilano (1.6 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (6.6 ml), para producir el compuesto del título (285 mg, 89%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.68 (4H, m), 1.86-1.95 (2H, m), 2.05-2.08 (1H, m), 2.19-2.23 (1H, m), 3.02-3.07 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.18 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.06 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.42 (1H, brs), 6.50 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.56-7.58 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=7.3 Hz), 11.82 (1H, brs).

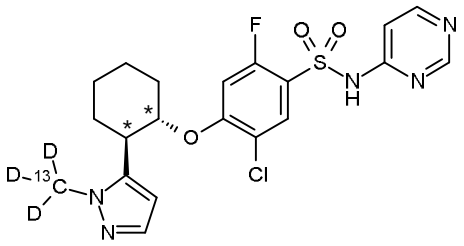
EM (ESI)m/z: 482[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=-13.9 (c 1.00, DMSO).

EJEMPLO 154

5-Cloro-2-fluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^{2}H_3$)metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 172



(154a) 1-(^{13}C,$^{2}H_3$)Metil-1H-pirazol

A una solución de yodo(^{13}C,$^{2}H_3$)metano (5.00 g, 34.2 mmol) y 1H-pirazol (2.16 g, 31.7 mmol) en THF (20 ml), hidruro de sodio (63%; 1.32 g, 34.5 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. A la solución de reacción, cloruro de metileno (200 ml) se añadió, la materia insoluble resultante se filtró, y el filtrado se concentró en vacío para producir el compuesto del título (1.27 g, 47%) en una forma cruda como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 6.25 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.35-7.36 (1H, m), 7.50 (1H, d, J=1.5 Hz).

(154b) (1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^{2}H_3$)metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar el 1-(^{13}C,$^{2}H_3$)metil-1H-pirazol (1.27 g,

14.8 mmol) preparado en el ejemplo 154a, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (2.21 ml, 14.8 mmol), butil litio (solución en hexano 2.69 M; 6.41 ml, 17.2 mmol), óxido de ciclohexano (1.79 ml, 17.7 mmol) y THF (30 ml), para producir el compuesto del título (1.29 g, 48%) como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.30-1.46 (4H, m), 1.75-1.91 (4H, m), 2.10-2.13 (1H, m), 2.57-2.62 (1H, m), 3.61-3.65 (1H, m), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.44 (1H, d, J=1.5 Hz).

(154c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^2H_3$)metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (3.19 g, 7.00 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^2H_3$)metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexanol (1.29 g, 7.0 mmol) preparado en el ejemplo 154b, hidruro de sodio (63%; 0.32 g, 8.40 mmol), DMF (20 ml) y agua (0.13 ml), para producir el compuesto del título (2.70 g, 62%) como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.67 (4H, m), 1.85-1.97 (2H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 3.02-3.08 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.09-4.17 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.44 (3H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=0.78 Hz).

(154d) 5-Cloro-2-fluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^{2}H_3$)metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-({(1S*,2R*)-2-[1-(^{13}C,$^{2}H_3$)metil-1H-pirazol-5-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (2.70 g, 4.35 mmol) preparada en el ejemplo 154c, trietilsilano (2.00 ml), ácido trifluoroacético (2.0 ml) y diclorometano (20 ml), para producir el compuesto del título (0.904 g, 44%) como un sólido incoloro.

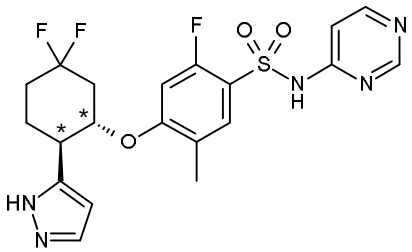
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.39-1.69 (4H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.05-2.08 (1H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 4.11-4.16 (1H, m), 6.03 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.47 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.23 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.39 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.79 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 468[M-H]-.

EJEMPLO 155

4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 173



(155a) 1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol

A una solución de 1H-pirazol (13.6 g, 200 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (68 ml, 400 mmol) en diclorometano (150 ml), cloruro de 2-metoxietoximetilo (24.9 ml, 220 mmol) se añadió con enfriamiento en hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (500 ml) y se agregó entonces a la solución de reacción, seguido por extracción tres veces con diclorometano (500 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1:1) para obtener el compuesto del título (29.9 g, 96%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 3.36 (3H, s), 3.48-3.50 (2H, m), 3.63-3.64 (2H, m), 5.52 (2H, s), 6.35 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.60 (1H, d, J=2.4 Hz).

(155b) (1S*,2R*,5R*)-5-(Benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

A una solución del 1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol (3.13 g, 20.1 mmol) preparado en el ejemplo 155a en THF (30 ml), butil litio (solución en hexano 2.69 M; 7.46 ml, 20.1 mmol) y un complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (6.30 ml, 50.1 mmol) se añadieron en este orden a -78°C. La solución de reacción se agitó a -78°C durante 10 minutos. Entonces, (1S*,3R*,6R*)-3-(benciloxi)-7-oxabiciclo[4.1.0]heptano (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1997, 657; 3.41 g, 16.7 mmol) se añadió a esto, y la mezcla se agitó a -78°C durante 5 horas. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (100 ml), seguido por extracción tres veces con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía de gel de sílice (acetato de etilo) para producir el compuesto del título (3.00 g, 55%) como una mezcla (3.00 g, 55%) con (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol.

(155c) Benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-(benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo

A una solución de la mezcla (2.99 g, 8.30 mmol) de (1S*,2R*,5R*)-5-(benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol y (1S*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-

pirazol-5-il}ciclohexanol preparado en el ejemplo 155b, trietilamina (4.62 ml, 33.2 mmol) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (203 mg, 1.66 mmol) en dicloroetano (30 ml), cloruro de benzoilo (1.93 ml, 16.6 mmol) se añadió, y la solución de reacción se agitó durante 5 horas con reflujo en caliente. A la solución de reacción se añadió agua (100 ml) y una capa orgánica se extrajo y se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo = 1:9) para producir el compuesto del título (2.72 g, 71%) como una mezcla (2.72 g, 71%) con benzoato de (1R*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo.

(155d) Benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-hidroxi-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo

Una solución de la mezcla (2.72 g, 5.84 mmol) de benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-(benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo y benzoato de (1R*,2R*,4S*)-4-(benciloxi)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo preparado en el ejemplo 155c y paladio carbono (5%; 3.00 g) en etanol (20 ml) se agitó a 50°C durante 11 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de reacción se filtró a través de Celite, el filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1.06 g, 48%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.69-1.80 (2H, m), 1.90-1.97

(2H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.34-2.39 (1H, m), 3.26-3.31 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.42-3.51 (2H, m), 3.55-3.65 (2H, m), 4.36 (1H, s), 5.45 (1H, d, J=11.7 Hz), 5.59 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 5.77 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.24 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35-7.38 (3H, m), 7.51 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.82-7.84 (2H, m).

También, un producto secundario benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo (825 mg, 38%) se obtuvo como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.56-1.68 (3H, m), 2.12-2.35 (3H, m), 3.34-3.38 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.42-3.51 (2H, m), 3.53-3.64 (2H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 5.16 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 5.42 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.76 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.20 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.35-7.38 (3H, m), 7.51 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.81-7.82 (2H, m).

(155e) Benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-5-oxociclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 107c al usar el benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-hidroxi-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo (1.06 g, 2.83 mmol) preparado en el ejemplo 155d, reactivo de Dess-Martin (1.80 g, 4.25 mmol) y diclorometano (40 ml), para producir el compuesto del título (945 mg, 90%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.89-1.98 (1H, m), 2.36-2.67 (4H, m), 3.04 (1H, ddd, J=1.5, 4.9, 14.6 Hz), 3.36 (3H, s), 3.43-3.53 (2H, m),

3.57-3.71 (3H, m), 5.48-5.53 (1H, m), 5.52 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.82 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.24 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.38-7.43 (3H, m), 7.54 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.85-7.87 (2H, m).

(155f) Benzoato de (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 106c al usar el benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-5-oxociclohexilo (940 mg, 2.52 mmol) preparado en el ejemplo 155e, trifluoruro de azufre bis(2-metoxietil)amino (2.66 ml, 15.1 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (465 mg, 43%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.80-2.29 (5H, m), 2.74-2.81 (1H, m), 3.31-3.34 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.40-3.51 (2H, m), 3.53-3.65 (2H, m), 5.41 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 5.44 (1H, d, J=11.7 Hz), 5.76 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.21 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.36-7.39 (3H, m), 7.53 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.81-7.83 (2H, m).

(155g) (1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 107e al usar el benzoato de (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo (463 mg, 1.17 mmol)

preparado en el ejemplo 155f, carbonato de potasio (16 mg, 0.117 mmol) y metanol (10 ml), para producir el compuesto del título (307 mg, 90%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.71-1.99 (4H, m), 2.15-2.21 (1H, m), 2.56-2.63 (1H, m), 2.73-2.79 (1H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.44-3.46 (2H, m), 3.59-3.68 (2H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 5.53 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.65 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.22 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.50 (1H, d, J=1.5 Hz).

(155h) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (261 mg, 0.60 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol (145 mg, 0.50 mmol) preparado en el ejemplo 155 g, hidruro de sodio (63%; 29.0 mg, 0.75 mmol), DMF (8.0 ml) y agua (0.016 ml), para producir el compuesto del título (280 mg, 79%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.84-2.04 (3H, m), 1.98 (3H, s), 2.12-2.18 (1H, m), 2.25-2.31 (1H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.39-3.45 (2H, m), 3.47-3.55 (2H, m), 3.65-3.69 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.41 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 5.23 (2H, s), 5.44 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.83 (1H,

d, J=11.7 Hz), 6.10 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.38-6.44 (3H, m), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.25 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.41 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(155i) 4-{[(1S*,2R*)-5,5-Difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

A una solución de la 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (265 mg, 0.376 mmol) preparada en el ejemplo 155h y trietilsilano (0.50 ml) en dicloroetano (5.0 ml), ácido trifluoroacético (5.0 ml) se añadió a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó durante 4 horas. La solución de reacción se concentró, luego metanol (15 ml) y ácido clorhídrico 6 M (5.0 ml) se añadieron al residuo, y la solución de reacción se agitó durante 5 horas bajo reflujo en caliente. A la solución de reacción, se añadió una solución acuosa de carbonato ácido de sodio (50 ml), seguido por extracción cinco veces con un solvente mezclado (50 ml) de diclorometano/metanol (10:1). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (125 mg, 71%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.78-1.86 (1H, m), 2.00-2.23 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.55-2.63 (1H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 3.74-3.78

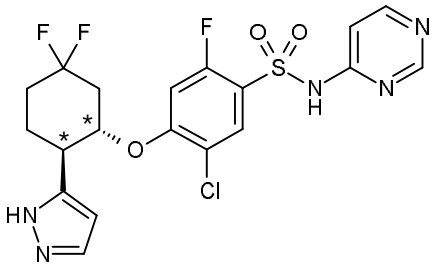
(1H, m), 6.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.88 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.00 (1H, brs), 7.47 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.31 (1H, brs), 8.57 (1H, brs), 12.60 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 468[M+H]+.

EJEMPLO 156

5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 174



(156a) 5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (129 mg, 0.283 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol (68 mg, 0.236 mmol) preparado en el ejemplo 155 g, hidruro de sodio (63%; 13.0 mg, 0.354 mmol), DMF (5.0 ml) y agua(0.008 ml),

para producir el compuesto del título (105 mg, 61%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.87-2.16 (4H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 2.66-2.70 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.40-3.53 (4H, m), 3.65-3.69 (1H, m), 3.76 (6H, s), 4.39 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 5.20 (2H, s), 5.41 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.02 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.14 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.40 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.3 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.47 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.79 (1H, s).

(156b) 5-Cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 155i al usar la 5-cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (105 mg, 0.145 mmol) preparada en el ejemplo 156a, trietilsilano (0.30 ml), ácido trifluoroacético (3.0 ml), diclorometano (3.0 ml), ácido clorhídrico 6 M (5.0 ml) y metanol(15 ml), para producir el compuesto del título (29 mg, 41%) como un sólido incoloro.

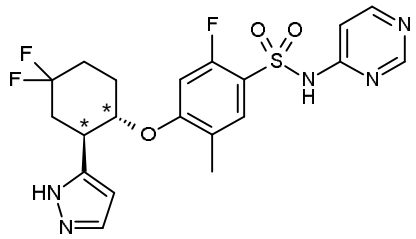
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.80-1.87 (1H, m), 1.99-2.28 (4H, m), 2.55-2.64 (1H, m), 3.18-3.22 (1H, m), 4.86-4.91 (1H, m), 6.18 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.95 (1H, brs), 7.13 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.47 (1H, brs), 7.79 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.24 (1H, brs), 8.56 (1H, brs), 12.51 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 488[M+H]+.

EJEMPLO 157

4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 175



(157a) Benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-4-oxociclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 107c al usar el producto secundario benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo (825 mg, 2.20 mmol) del ejemplo 155d, reactivo de Dess-Martin (1.40 g, 3.31 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (688 mg, 83%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.09-2.17 (1H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.54-2.66 (2H, m), 2.71-2.77 (1H, m), 2.94 (1H, dd, J=5.9, 15.1 Hz), 3.33 (3H, s), 3.43-3.50 (2H, m), 3.58-3.69 (2H, m), 3.95 (1H, q, J=6.4 Hz), 5.54 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.55-5.58 (1H, m), 5.79 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.20 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.44-7.47 (3H, m), 7.59 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.97-7.99 (2H, m).

(157b) Benzoato de (1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 106c al usar el benzoato de (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}-4-oxociclohexilo (686 mg, 1.84 mmol) preparado en el ejemplo 157a, trifluoruro de azufre bis(2-metoxietil)amino (1.94 ml, 11.1 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (547 mg, 75%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.87-2.13 (3H, m), 2.25-2.32 (2H, m), 2.51-2.57 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.47-3.56 (3H, m), 3.60-3.68 (2H, m), 5.26 (1H, dt, J=3.4, 10.7 Hz), 5.44 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.75 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.21 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.36-7.39 (3H, m), 7.53 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.82-7.84 (2H, m).

(157c) (1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 107e al usar el benzoato de (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexilo (547 mg, 1.39 mmol) preparado en el ejemplo 157b, carbonato de potasio (19 mg, 0.139 mmol) y metanol (10 ml), para producir el compuesto del título (404 mg, 99%) como un aceite amarillo.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.75-1.81 (1H, m), 1.85-2.03

(2H, m), 2.12-2.26 (2H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.43-3.51 (2H, m), 3.60-3.73 (3H, m), 5.53 (1H, d, J=10.7 Hz), 5.61 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.22 (1H, s), 7.51 (1H, s).

(157d) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (785 mg, 1.81 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol (404 mg, 1.39 mmol) preparado en el ejemplo 157c, hidruro de sodio (63%; 79.0 mg, 2.08 mmol), DMF (6.0 ml) y agua (0.045 ml), para producir el compuesto del título (358 mg, 36%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.82-2.14 (3H, m), 2.00 (3H, s), 2.22-2.31 (2H, m), 2.47-2.56 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.44-3.54 (2H, m), 3.64-3.73 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.32 (1H, dt, J=3.4, 10.3 Hz), 5.24 (2H, s), 5.44 (1H, d, J=11.2 Hz), 5.81 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.13 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.44 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.27 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.42 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.43 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, s).

(157e) 4-{[(1S*,2R*)-4,4-Difluoro-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 155i al usar la 4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (356 mg, 0.504 mmol) preparada en el ejemplo 157d, trietilsilano (0.50 ml), ácido trifluoroacético (5.0 ml), diclorometano (5.0 ml), ácido clorhídrico 6 M (5.0 ml) y metanol (15 ml), para producir el compuesto del título (155 mg, 66%) como un sólido incoloro.

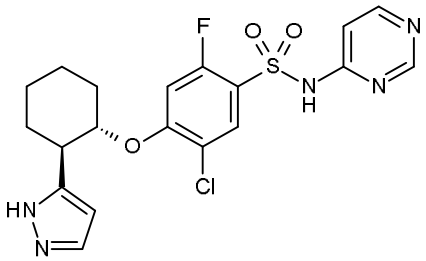
^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.60-1.67 (1H, m), 1.98 (3H, s), 2.10-2.36 (5H, m), 3.20-3.26 (1H, m), 4.69-4.74 (1H, m), 6.11 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.00-7.02 (2H, m), 7.45 (1H, brs), 7.59 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.35 (1H, brs), 8.58 (1H, brs), 12.59 (1H, brs).

EM (ESI)m/z: 468[M+H]+.

EJEMPLO 158

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 176



(158a) (1S*,2R*)-2-{1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 155b al usar el 1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol (2.00 g, 12.8 mmol) preparado en el ejemplo 155a, butil litio (solución en hexano 2.69 M; 4.76 ml, 12.8 mmol), un complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (2.68 ml, 21.3 mmol), óxido de ciclohexano (1.05 g, 10.7 mmol) y THF (100 ml), para producir el compuesto del título (1.64 g, 60%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.30-1.48 (4H, m), 1.73-2.13 (3H, m), 2.11-2.13 (1H, m), 2.77-2.82 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.45-3.47 (2H, m), 3.57-3.68 (4H, m), 5.52 (1H, d, J=12.2 Hz), 5.64 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.18 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J=1.0 Hz).

(158b) (1S,2R)-2-{1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

El (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol preparado en el ejemplo 158a se resolvió ópticamente con CHIRALFLASH IC (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 1:1) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

(158c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (280 mg, 0.614 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S,2R)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol (104 mg, 0.409 mmol) preparado en el ejemplo 158b, hidruro de sodio (63%; 18.7 mg, 0.491 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (242 mg, 86%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.43-1.69 (4H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 2.08-2.21 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.43-3.55 (4H, m), 3.65-3.70 (1H, m), 3.76 (6H, s), 4.17 (1H, dt, J=3.9, 10.2 Hz), 5.21 (2H, s), 5.40 (1H, d, J=11.3 Hz), 6.05 (1H, d, J=11.3 Hz), 6.10 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.37-6.40 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.16-7.19 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=1.6, 6.3 Hz), 7.38 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.4 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=0.8 Hz).

(158d) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-

(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (154 mg, 0.223 mmol) preparada en el ejemplo 158c, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (120 mg, 99%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.43-1.67 (4H, m), 1.85-1.94 (2H, m), 2.08-2.21 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.42-3.45 (4H, m), 3.64-3.69 (1H, m), 4.17 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 5.38 (1H, d, J=11.2 Hz), 6.04 (1H, d, J=11.7 Hz), 6.11 (1H, s), 6.54 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.25 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.37 (1H, s), 7.93 (1H, dd, J=2.0, 7.3 Hz), 8.37-8.39 (1H, m), 8.80 (1H, s).

(158e) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Una solución de la 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (120 mg, 0.222 mmol) preparada en el ejemplo 158d en HCl 6 M (5.0 ml) y metanol (4.0 ml) se agitó durante 5 horas con reflujo en caliente. La solución de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 85:15) para dar el compuesto del título (80.0 mg, 80%) como un sólido amarillo pálido.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.43-1.65 (3H, m), 1.74-1.93 (3H, m), 2.07-2.09 (1H, m), 2.27-2.29 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 4.61 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.06 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.13 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.85 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.38 (1H, d, J=6.8

Hz), 8.68 (1H, s).

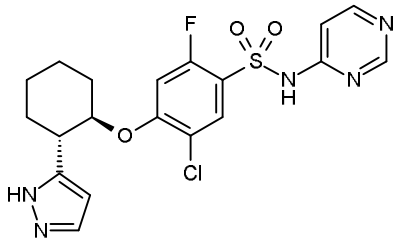
EM (ESI)m/z: 452[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=2.61 (c 0.998, DMSO).

EJEMPLO 159

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 177



(159a) (1R,2S)-2-{1-[(2-Metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol

El (1S*,2R*)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol preparado en el ejemplo 158a se resolvió ópticamente con CHIRALFLASH IC (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 1:1) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

(159b) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (296 mg, 0.649 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1R,2S)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexanol (110 mg, 0.432 mmol) preparado en el ejemplo 159a, hidruro de sodio (63%; 19.8 mg, 0.520 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (188 mg, 63%) como un sólido amorfo incoloro.

(159c) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (188 mg, 0.272 mmol) preparada en el ejemplo 159b, trietilsilano (0.20 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (2.0 ml), para producir el compuesto del título (139 mg, 95%) como un aceite incoloro.

(159d) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

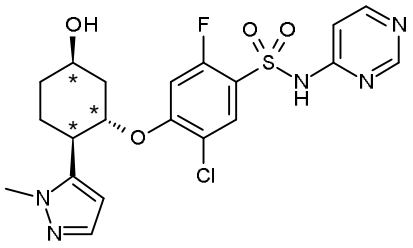
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 158e al usar la 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2S)-2-{1-[(2-metoxietoxi)metil]-1H-pirazol-5-il}ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (139 mg, 0.257 mmol) preparada en el ejemplo 159c, HCl 6 M (5.0 ml) y metanol (4.0 ml), para producir el compuesto del título (101 mg, 73%) como un sólido amarillo pálido.

$[\alpha]_D^{25}$=-2.52(c 1.05,DMSO).

EJEMPLO 160

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,5R*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 178



(160a) (1S*,2R*,5R*)-5-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar el 1-metilpirazol (500 mg, 6.09 mmol), n-

butil litio (solución en hexano 2.69 M, 2.37 ml, 6.37 mmol), (dimetil) [(1S*,3R*,6R*)-7-oxabiciclo[4.1.0]hept-3-iloxi]silano de terc-butilo (J. Pharm. Pharmacol., 49, 835-842, 1997; 1.32 g, 5.78 mmol) y THF(30 ml), para producir el compuesto del título (932 mg, 52%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.06 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.91 (9H, s), 1.48-1.76 (3H, m), 1.87-2.14 (3H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.03-4.08 (1H, m), 4.24-4.26 (1H, m), 6.11 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.44 (1H, d, J=2.0 Hz).

(160b) 4-{[(1S*,2R*,5R*)-5-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (91.6 mg, 0.201 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*,5R*)-5-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (52.0 mg, 0.167 mmol) preparado en el ejemplo 160a, hidruro de sodio (63%; 9.6 mg, 0.252 mmol) y DMF (1.0 ml), para producir el compuesto del título (59.0 mg, 47%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.10 (6H, s), 0.96 (9H, s), 1.61-1.66 (2H, m), 1.82-1.88 (2H, m), 2.14-2.25 (2H, m), 3.04-3.08 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.30-4.32 (1H, m), 4.62 (1H, dt, J=3.9, 10.7 Hz), 5.18 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.25 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.0

Hz), 6.39-6.41 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.18-7.20 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=1.0 Hz).

(160c) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,5R*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

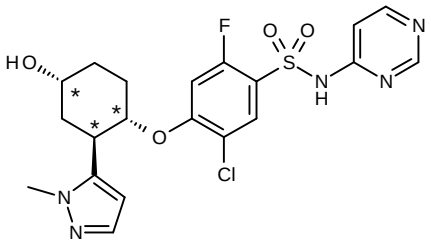
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 4-{[(1S*,2R*,5R*)-5-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (59.0 mg, 0.0791 mmol) preparada en el ejemplo 160b, trietilsilano (0.050 ml), ácido trifluoroacético (0.50 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (9.5 mg, 25%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.70-1.92 (4H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.33-2.35 (1H, m), 3.17-3.22 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.28-4.30 (1H, m), 4.75 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.93 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.01 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.91 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.25 (1H, brs), 8.53 (1H, s).MS (ESI)m/z: 482[M+H]+.

EJEMPLO 161

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 179



(161a) (1S*,2R*,4R*)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 4a al usar 1-metilpirazol (500 mg, 6.09 mmol), n-butil litio (solución en hexano 2.69 M, 2.37 ml, 6.37 mmol), (dimetil)[(1R*,3R*,6S*)-7-oxabiciclo[4.1.0]hept-3-iloxi]silano de terc-butilo (J. Pharm. Pharmacol., 49, 835-842, 1997; 1.32 g, 5.78 mmol) y THF (30 ml), para producir el compuesto del título (1.23 g, 69%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.93 (9H, s), 1.49-1.61 (3H, m), 1.78-1.97 (3H, m), 3.18-3.23 (1H, m), 3.64-3.68 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.05-4.07 (1H, m), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.44 (1H, d, J=1.5 Hz).

(161b) 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (91.6 mg, 0.201 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*,4R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (52.0 mg, 0.167 mmol) preparado en el ejemplo 161a, hidruro de sodio (63%; 9.6 mg, 0.252 mmol) y DMF (1.0 ml), para producir el compuesto del título (90.0 mg, 72%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.08 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.94 (9H, s), 1.60-2.09 (6H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.93 (3H, s), 4.13-4.17 (2H, m), 5.21 (2H, s), 5.98 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.41 (2H, m), 6.45 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.21 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J=1.0, 5.9 Hz), 7.34 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.92 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=1.0 Hz).

(161c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 120c al usar la 4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-

dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (90.0 mg, 0.120 mmol) preparada en el ejemplo 161b, fluoruro de tetrabutil amonio (solución en THF 1.0 M; 0.241 ml, 0.241 mmol) y THF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (65.3 mg, 86%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.83-2.17 (6H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.95 (3H, s), 4.14-4.19 (1H, m), 4.23-4.26 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.40 (2H, m), 6.43 (1H, d, J=11.7 Hz), 7.18 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.22 (1H, dd, J=1.0, 5.9 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, s).

(161d) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (65.3 mg, 0.103 mmol) preparada en el ejemplo 161c, trietilsilano (0.050 ml), ácido trifluoroacético (0.50 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (32.6 mg, 71%) como un sólido incoloro.

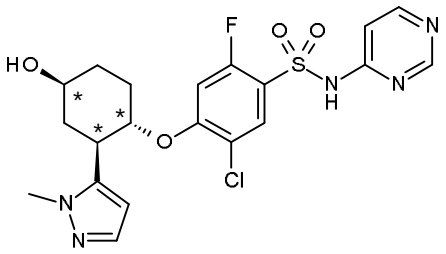
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.77-2.04 (6H, m), 3.56-3.61 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.10-4.13 (1H, m), 4.51-4.56 (1H, m), 6.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.97 (1H, d, J=12.2 Hz), 7.00 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.26 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.25 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.53 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 482[M+H]+.

EJEMPLO 162

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 180



(162a) Benzoato de (1S*,2R*,4R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 107a al usar el (1S*,2R*,4R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (1.07 g, 3.45 mmol) preparado en el ejemplo 161a, trietilamina (2.88 ml, 20.7 mmol), cloruro de benzoilo (2.00 ml, 17.2 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (1.30 g, 91%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.09 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.96 (9H, s), 1.67-1.75 (2H, m), 1.83-1.87 (1H, m), 1.95-2.05 (3H, m), 3.52-3.58 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.12-4.14 (1H, m), 5.11-5.16 (1H, m), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.38 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.51 (1H, tt, J=1.5, 7.3 Hz),

7.85-7.87 (2H, m).

(162b) Benzoato de (1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 120c al usar el benzoato de (1S*,2R*,4R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (1.30 g, 3.14 mmol) preparado en el ejemplo 162a, fluoruro de tetrabutil amonio (solución en THF 1.0 M; 9.42 ml, 9.42 mmol) y THF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (867 mg, 92%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.78-2.12 (6H, m), 3.53-3.58 (1H, m), 3.89 (3H, s), 4.22-4.25 (1H, m), 5.11-5.16 (1H, m), 6.08 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.39 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.52 (1H, tt, J=1.5, 7.3 Hz), 7.86-7.88 (2H, m).

(162c) Benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxociclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 107c al usar el benzoato de (1S*,2R*,4R*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (439 mg, 1.46 mmol) preparado en el ejemplo 162b, reactivo Dess-Martin (1.24 g, 2.92 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (430 mg, 99%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 2.10-2.16 (1H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.54-2.59 (1H, m), 2.63-2.67 (1H, m), 2.76-2.82 (1H, m), 2.90-2.94 (1H, m), 3.79 (1H, q, J=5.9 Hz), 4.00 (3H, s), 5.42-5.45 (1H, m), 6.10 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.48 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.61 (1H, tt, J=1.0, 7.8 Hz), 8.02-8.04 (2H, m).

(162d) Benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-Hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

A una solución del benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-4-oxociclohexilo (430 mg, 1.44 mmol) preparado en el ejemplo 162c en etanol (7.0 ml), borohidruro de sodio (164 mg, 4.34 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (10 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía de fase inversa (YMC HPLC COLUMN, YMC-Pack ODS-A; metanol/agua = 6:4) para obtener el compuesto del título (293 mg, 69%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.59-1.70 (3H, m), 2.12-2.29 (3H, m), 3.07-3.13 (1H, m), 3.82-3.86 (1H, m), 3.86 (3H, s), 5.08-5.13 (1H, m), 6.10 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.38 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.51 (1H, tt, J=1.5, 7.3 Hz), 7.82-7.84 (2H, m).

(162e) Benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

A una solución del benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (293 mg, 0.976 mmol) preparado en el ejemplo 162d y 2,6-lutidina (0.136 ml, 1.17 mmol) en diclorometano (5.0 ml), (dimetil)silil trifluorometanosulfonato de terc-butilo (0.269 ml, 1.17 mmol) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción, se añadió agua (10 ml), seguido por extracción con diclorometano (50 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4:1) para obtener el compuesto del título (367 mg, 91%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.08 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.90 (9H, s), 1.60-1.76 (3H, m), 2.00-2.05 (1H, m), 2.10-2.15 (1H, m), 2.24-2.28 (1H, m), 3.06-3.11 (1H, m), 3.76-3.83 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.09 (1H, dt, J=4.4, 10.3 Hz), 6.11 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.38 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.51 (1H, tt, J=2.4, 8.8 Hz), 7.82-7.84 (2H, m).

(162f) (1S*,2R*,4S*)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

Una solución del benzoato de (1S*,2R*,4S*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (367 mg, 0.885 mmol) preparado en el ejemplo 162e y carbonato de potasio (245 mg, 1.77 mmol) en

metanol (5.0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción, se añadió agua (50 ml), seguido por extracción con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica así obtenida se lavó dos veces con agua (100 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3:2) para obtener el compuesto del título (187 mg, 68%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.06 (3H, s), 0.07 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.50-1.61 (3H, m), 1.96-2.06 (3H, m), 2.65-2.71 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 3.83 (3H, s), 6.07 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.37 (1H, s).

(162g) 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (152 mg, 0.333 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*,4S*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (94.0 mg, 0.303 mmol) preparado en el ejemplo 162f, hidruro de sodio (63%; 17.3 mg, 0.454 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (81.5 mg, 36%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.08 (3H, s), 0.09 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.50-1.82 (3H, m), 2.01-2.18 (3H, m), 3.15-3.20 (1H, m), 3.76 (6H, s),

3.79-3.84 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.10-4.16 (1H, m), 5.19 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.23 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.38-6.40 (3H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.93 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, s).

(162h) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 120c al usar la 4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (81.5 mg, 0.109 mmol) preparada en el ejemplo 162 g, fluoruro de tetrabutil amonio (solución en THF 1.0 M; 0.218 ml, 0.218 mmol) y THF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (66.5 mg, 89%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.49-1.79 (3H, m), 2.14-2.28 (3H, m), 3.16-3.21 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.86-3.92 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.11-4.18 (1H, m), 5.20 (2H, s), 6.07 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.42 (3H, m), 7.17-7.21 (2H, m), 7.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.94 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.79 (1H, d, J=1.0 Hz).

(162i) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,4S*)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (66.5 mg, 0.0975 mmol) preparada en el ejemplo 162h, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (39.2 mg, 83%) como un sólido incoloro.

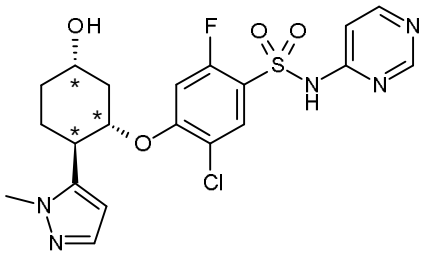
^{1}H-RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm: 1.56-1.77 (3H, m), 2.06-2.22 (3H, m), 3.79-3.85 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.50-4.55 (1H, m), 4.81-4.89 (1H, m), 6.18 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.95-7.00 (2H, m), 7.26 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.25 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.52 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 482[M+H]+.

EJEMPLO 163

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 181



(163a) Benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 107a al usar el (1S*,2R*,5R*)-5-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (774 mg, 2.49 mmol) preparado en el ejemplo 160a, trietilamina (2.08 ml, 14.9 mmol), cloruro de benzoilo (1.45 ml, 12.6 mmol) y diclorometano (8.0 ml), para producir el compuesto del título (739 mg, 72%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.09 (3H, s), 0.14 (3H, s), 0.96 (9H, s), 1.58-1.68 (2H, m), 1.79-1.85 (2H, m), 2.07-2.15 (1H, m), 2.29-2.33 (1H, m), 2.97-3.02 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.27-4.30 (1H, m), 5.56 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.12 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.37 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.50 (1H, tt, J=1.5, 7.3 Hz), 7.84-7.86 (2H, m).

(163b) Benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 120c al usar el benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil0 (739 mg, 1.78 mmol) preparado en el ejemplo 163a, fluoruro de tetrabutil amonio (solución en THF 1.0 M; 5.34 ml, 5.34 mmol) y THF(5.0 ml), para producir el compuesto del título (517 mg, 97%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.67-1.80 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.08-2.16 (1H, m), 2.35-2.39 (1H, m), 3.04 (1H, dt, J=2.9, 10.3 Hz), 3.90 (3H, s), 4.35 (1H, brs), 5.55 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 6.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.34-7.39 (3H, m), 7.51 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.86 (2H, d, J=8.3 Hz).

(163c) Benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-oxociclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 107c al usar el benzoato de (1S*,2R*,5R*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (517 mg, 1.72 mmol) preparado en el ejemplo 163b, reactivo Dess-Martin (1.46 g, 3.44 mmol) y diclorometano (10 ml), para producir el compuesto del título (441 mg, 86%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.97-2.06 (1H, m), 2.31-2.37 (1H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 2.62-2.69 (2H, m), 3.02-3.06 (1H, m), 3.46 (1H, dt,

J=4.4, 9.3 Hz), 3.98 (3H, s), 5.47 (1H, dt, J=5.4, 8.8 Hz), 6.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.40-7.43 (3H, m), 7.56 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.88-7.90 (2H, m).

(163d) Benzoato de (1S*,2R*,5S*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 162d al usar el benzoato de (1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-oxociclohexilo (441 mg, 1.48 mmol) preparado en el ejemplo 163c, borohidruro de sodio (168 mg, 4.44 mmol) y etanol (7.0 ml), para producir el compuesto del título (290 mg, 65%) como un sólido amorfo incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.44-1.65 (3H, m), 2.02-2.06 (1H, m), 2.12-2.14 (1H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 2.96 (1H, dt, J=3.9, 11.7 Hz), 3.69-3.73 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.90-3.95 (1H, m), 5.16 (1H, dt, J=4.4, 11.2 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.38 (2H, t, J=7.8 Hz), 7.52 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.83-7.85 (2H, m).

(163e) Benzoato de (1S*,2R*,5S*)-5-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 162e al usar el benzoato de (1S*,2R*,5S*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (290 mg, 0.966 mmol) preparado en el ejemplo 163d, 2,6-lutidina (0.136 ml, 1.17 mmol), (dimetil)silil

trifluorometanosulfonato de terc-butilo (0.269 ml, 1.17 mmol) y diclorometano (5.0 ml), para producir el compuesto del título (327 mg, 82%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.09 (3H, s), 0.10 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.45-1.67 (3H, m), 1.98-2.04 (2H, m), 2.43-2.47 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 3.84-3.89 (1H, m), 3.86 (3H, s), 5.16 (1H, dt, J=4.4, 11.2 Hz), 6.05 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.33 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.37 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.51 (1H, tt, J=1.5, 7.3 Hz), 7.84-7.86 (2H, m).

(163f) (1S*,2R*,5S*)-5-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 162f al usar el benzoato de (1S*,2R*,5S*)-5-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo (327 mg, 1.09 mmol) preparado en el ejemplo 163e, carbonato de potasio (301 mg, 2.18 mmol) y metanol (5.0 ml), para producir el compuesto del título (207 mg, 87%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.08 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.89 (9H, s), 1.34-1.45 (2H, m), 1.50-1.57 (1H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 2.23-2.26 (1H, m), 2.55-2.59 (1H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 3.72-3.78 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.33 (1H, s).

(163g) 4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (152 mg, 0.333 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S*,2R*,5S*)-5-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (94.0 mg, 0.303 mmol) preparado en el ejemplo 163f, hidruro de sodio (63%; 17.3 mg, 0.454 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (174 mg, 77%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.07 (3H, s), 0.08 (3H, s), 0.88 (9H, s), 1.47-1.72 (3H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.32-2.36 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.78-3.82 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.16 (1H, dt, J=3.9, 10.7 Hz), 5.19 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.24 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.00 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.37-6.40 (3H, m), 7.18 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J=1.0, 5.9 Hz), 7.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.80 (1H, d, J=1.0 Hz).

(163h) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 120c al usar la 4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-{[terc-

butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (174 mg, 0.233 mmol) preparada en el ejemplo 163 g, fluoruro de tetrabutil amonio (solución en THF 1.0M; 0.466 ml, 0.466 mmol) y THF(5.0 ml), para producir el compuesto del título (148 mg, 93%) como un aceite incoloro.

1H-RMN (500 MHz, CDCl3) δ ppm: 1.46-1.69 (3H, m), 2.04-2.08 (1H, m), 2.14-2.17 (1H, m), 2.46-2.49 (1H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 3.76 (6H, s), 3.81-3.88 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.18 (1H, dt, J=4.4, 10.7 Hz), 5.20 (1H, d, J=17.1 Hz), 5.23 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.01 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.43 (3H, m), 7.17 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.22 (1H, d, J=5.9 Hz), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.46 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.79 (1H, s).

(163i) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*,5S*)-5-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (148 mg, 0.217 mmol) preparada en el ejemplo 163h, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (80.5 mg, 77%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, CD3OD) δ ppm: 1.45-1.75 (3H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.43-2.46 (1H, m), 3.10-3.15 (1H, m), 3.81-3.86 (1H, m), 3.88 (3H, s), 4.56 (1H, dt, J=3.9, 10.7 Hz), 6.13 (1H, s), 6.96-7.01 (2H, m), 7.25 (1H, s),

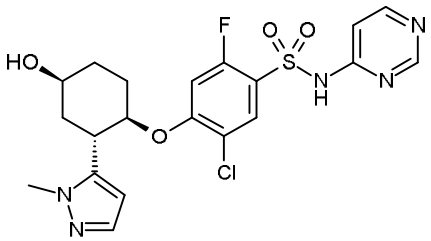
7.91 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.25 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.53 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 482[M+H]+.

EJEMPLO 164

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 182



(164a) (1R,2S,4S)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

El (1S*,2R*,4R*)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol preparado en el ejemplo 161a se resolvió ópticamente con CHIRALFLASH IC(Daicel Corp.; hexano/isopropanol= 6:4) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

(164b) 4-{[(1R,2S,4S)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma

manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (243 mg, 0.533 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1R,2S,4S)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (138 mg, 0.444 mmol) preparado en el ejemplo 164a, hidruro de sodio (63%; 25.4 mg, 0.667 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (272 mg, 82%) como un aceite incoloro.

(164c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 120c al usar la 4-{[(1R,2S,4S)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (272 mg, 0.364 mmol) preparada en el ejemplo 164b, fluoruro de tetrabutil amonio(solución en THF 1.0 M; 0.729 ml, 0.729 mmol) y THF(5.0 ml), para producir el compuesto del título (189 mg, 82%) como un sólido amorfo incoloro.

(164d) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1R,2S,4S)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-

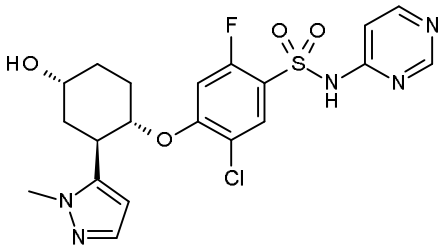
il)bencenosulfonamida (189 mg, 0.299 mmol) preparada en el ejemplo 164c, trietilsilano (0.050 ml), ácido trifluoroacético (0.50 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (86.0 mg, 60%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-10.0(c 1.04,DMSO).

EJEMPLO 165

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 183



(165a) (1S,2R,4R)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

El (1S*,2R*,4R*)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol preparado en el ejemplo 161a se resolvió ópticamente con CHIRALFLASH IC (Daicel Corp.; hexano/isopropanol = 6:4) para producir el compuesto del título como un aceite incoloro.

(165b) 4-{[(1S,2R,4R)-4-{[Terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (238 mg, 0.522 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S,2R,4R)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (135 mg, 0.434 mmol) preparado en el ejemplo 165a, hidruro de sodio (63%; 24.8 mg, 0.651 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (262 mg, 81%) como un aceite incoloro.

(165c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 120c al usar la 4-{[(1S,2R,4R)-4-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (262 mg, 0.351 mmol) preparada en el ejemplo 165b, fluoruro de tetrabutil amonio (solución en THF 1.0 M; 0.702 ml, 0.702 mmol) y THF (5.0 ml), para producir el compuesto del título (153 mg, 69%) como un sólido amorfo incoloro.

(165d) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

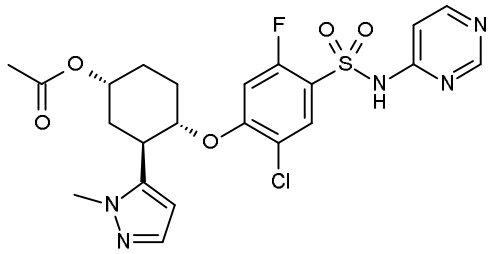
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (153 mg, 0.242 mmol) preparada en el ejemplo 165c, trietilsilano (0.050 ml), ácido trifluoroacético (0.50 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (92.0 mg, 79%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=9.62(c 0.915,DMSO).

EJEMPLO 166

Acetato de (1R,3R,4S)-4-[2-cloro-5-fluoro-4-(pirimidin-4-ilsulfamoil)fenoxi]-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexilo

Fórmula 184



Una solución de la 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R,4R)-4-hidroxi-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (22.0 mg, 0.046 mmol) preparada en el ejemplo 165d, anhídrido acético (0.50 ml) y 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0.6 mg, 0.0046 mmol) en piridina (1.0 ml) se

agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se concentró, y HCl 1 M (10 ml) se añadió entonces al residuo, seguido por la extracción con diclorometano (50 ml). La capa orgánica así obtenida se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la concentración en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol = 10:1) para obtener el compuesto del título (22.0 mg, 91%) como un sólido incoloro.

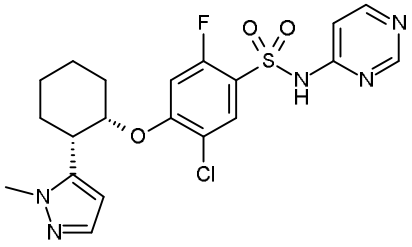
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.68-1.75 (1H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.22-2.27 (1H, m), 3.40-3.45 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.19 (1H, dt, J=3.9, 10.3 Hz), 5.18-5.19 (1H, m), 6.04 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.45 (1H, d, J=11.2 Hz), 7.26-7.27 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.96 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.39 (1H, d, J=6.4 Hz), 8.82 (1H, s).

EM (ESI)m/z: 524[M+H]+.

EJEMPLO 167

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 185



(167a) (3aS,7aS)-3a-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)hexahidro-1,3-benzodioxol-2-ona

Una solución del (1S,2S)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol (1.21 g, 6.17 mmol) preparado en el ejemplo 123c, dimetilaminopiridina (75.3 mg, 0.62 mmol) y carbonildiimidazol (2.0 g, 12.3 mmol) en tolueno (20 ml) se agitó durante 3 horas con reflujo en caliente. A la solución de reacción, se añadió carbonildiimidazol (1.0 g, 6.17 mmol), y la solución de reacción se agitó además durante 3 horas bajo reflujo en caliente. A la solución de reacción, se añadió además carbonildiimidazol (0.50 g, 3.08 mmol), y la solución de reacción se agitó además durante 3 horas bajo reflujo en caliente. Después de dejar enfriar, la solución de reacción se concentró en vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para dar el compuesto del título (1.18 g, 86%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26-1.35 (1H, m), 1.60-1.77 (3H, m), 1.87-1.94 (1H, m), 2.02-2.08 (1H, m), 2.28-2.33 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.90 (1H, t, J=3.4 Hz), 6.19 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.0 Hz).

(167b) (1S,2S)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

Una solución de la (3aS,7aS)-3a-(1-metil-1H-pirazol-5-il)hexahidro-1,3-benzodioxol-2-ona (500 mg, 2.25 mmol) preparada en el ejemplo 167a y paladio carbono (10%; 500 mg) en THF (10 ml) se agitó a 60°C durante 12 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La solución de

reacción se filtró a través de Celite, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2:1) para dar el compuesto del título (85 mg, 21%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.34-1.44 (2H, m), 1.50-2.00 (6H, m), 2.83-2.87 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.94-3.96 (1H, m), 6.15 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.39 (1H, d, J=1.0 Hz).

(167c) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (98.0 mg, 0.215 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1S,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (38.7 mg, 0.215 mmol) preparado en el ejemplo 167b, hidruro de sodio (63%; 12.0 mg, 0.315 mmol) y DMF (1.0 ml), para producir el compuesto del título (98.0 mg, 74%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.47-1.98 (6H, m), 2.13-2.28 (2H, m), 2.97-3.00 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.58-4.59 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=16.6 Hz), 5.25 (1H, d, J=16.6 Hz), 6.17 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.39-6.41 (3H, m), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.24 (1H, d, J=6.4 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.00 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.47 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.80 (1H, s).

(167d) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1S,2S)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (98.0 mg, 0.159 mmol) preparada en el ejemplo 167c, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (67.0 mg, 90%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.48-1.84 (6H, m), 1.99-2.10 (2H, m), 3.18-3.21 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.91-4.92 (1H, m), 5.99 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.96 (1H, brs), 7.10-7.12 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.26 (1H, brs), 8.58 (1H, s).

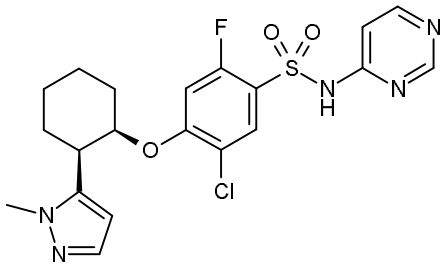
EM (ESI)m/z: 466[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=120.8 (c 1.04, DMSO).

EJEMPLO 168

5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 186



(168a) (1R,2R)-1-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 102a al usar el 5-(ciclohex-1-en-1-il)-1-metil-1H-pirazol (1.00 g, 6.16 mmol) preparado en el ejemplo 123b, metanosulfonamida (586 mg, 6.16 mmol), t-butanol (10 ml), agua (10 ml) y AD-mezclaβ (Sigma-Aldrich Corp.; 8.67 g), para producir el compuesto del título (1.21 g, 99%) como un aceite incoloro.

(168b) (3aR,7aR)-3a-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)hexahidro-1,3-benzodioxol-2-ona

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 167a al usar el (1R,2R)-1-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexano-1,2-diol (1.21 g, 6.17 mmol) preparado en el ejemplo 168a, dimetilaminopiridina (75.3 mg, 0.62 mmol), carbonildiimidazol (3.50 g, 21.6 mmol) y tolueno (20 ml), para producir el compuesto del título (1.26 g, 92%) como un aceite incoloro.

(168c) (1R,2R)-2-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 167b al usar la (3aR,7aR)-3a-(1-metil-1H-pirazol-5-il)hexahidro-1,3-benzodioxol-2-ona (760 mg, 3.42 mmol) preparada en el ejemplo 168b, paladio carbono(10%; 760 mg) y THF(10 ml), para producir el compuesto del título (133 mg, 22%)como un aceite incoloro.

(168d) 5-Cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (80.0 mg, 0.175 mmol) preparada en el ejemplo 20a, el (1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexanol (31.6 mg, 0.175 mmol) preparado en el ejemplo 168c, hidruro de sodio (63%; 8.0 mg, 0.210 mmol) y DMF (1.0 ml), para producir el compuesto del título (55.0 mg, 51%) como un aceite incoloro.

(168e) 5-Cloro-2-fluoro-4-{[(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1b al usar la 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[(1R,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (55.0 mg, 0.0893 mmol) preparada en el ejemplo 168d, trietilsilano (0.10 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml) y diclorometano (1.0 ml), para producir el compuesto del título (41.6 mg, 99%) como un sólido incoloro.

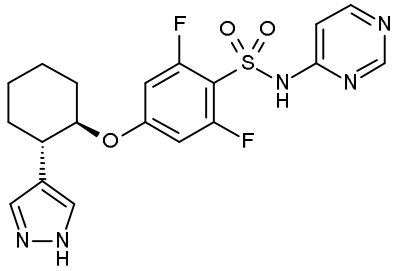
EM(ESI)m/z:466[M+H]+;

$[\alpha]_D^{25}$=-116.1(c 1.01,DMSO).

EJEMPLO 169

2,6-Difluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 187



(169a) (1R*,2S*)-2-(1H-Pirazol-4-il)ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 155b al usar 4-yodo-1H-pirazol (5.82 g, 30.0 mmol), butil litio (solución en hexano 2.69 M; 22.3 ml, 60.0 mmol), un complejo de trifluoruro de boro-dietil éter (7.54 ml, 60.0 mmol), óxido de ciclohexano (3.24 g, 33.0 mmol) y THF (120 ml), para producir el compuesto del título (0.48 g, 10%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26-1.51 (4H, m), 1.73-2.11 (4H, m), 2.43-2.48 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 7.51 (2H, s).

(169b) (1R,2S)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol

El (1R*,2S*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol preparado en el ejemplo 169a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título como un sólido

incoloro.

(169c) (1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

A una solución del (1R,2S)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol (170 mg, 1.02 mmol) preparado en el ejemplo 169b en DMF (5.0 ml), clorometil metil éter (0.078 ml, 1.02 mmol) se añadió, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró en vacío, y el residuo se purificó entonces por cromatografía en gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7:3) para dar el compuesto del título (132 mg, 61%) como un sólido incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.26-1.48 (4H, m), 1.74-2.09 (4H, m), 2.39-2.44 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.40-3.44 (1H, m), 5.35 (2H, s), 7.46 (1H, s), 7.49 (1H, s).

(169d) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-({(1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (178 mg, 0.405 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (71.0 mg, 0.338 mmol) preparado en el ejemplo 169c, hidruro de sodio (63%; 19.3 mg, 0.507 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (62.2

mg, 29%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.37-1.65 (4H, m), 1.81-2.19 (4H, m), 2.78-2.84 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.98-4.04 (1H, m), 5.26 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.35-6.44 (4H, m), 7.18 (1H, dd, J=1.2, 5.9 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (1H, s), 7.41 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.78 (1H, d, J=0.8 Hz).

(169e) 2,6-Difluoro-4-{[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

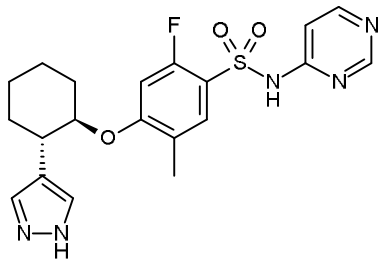
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 147e al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-({(1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (62.2 mg, 0.0988 mmol) preparada en el ejemplo 169d, trietilsilano (0.080 ml), diclorometano (1.0 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml), metanol(6.0 ml) y ácido clorhídrico 6 M (2.0 ml), para producir el compuesto del título (37.0 mg, 85%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-23.0(c 1.04,DMSO).

EJEMPLO 170

2-Fluoro-5-metil-4-{[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 188



(170a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-({(1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (154 mg, 0.354 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (61.8 mg, 0.294 mmol) preparado en el ejemplo 169c, hidruro de sodio (63%; 16.8 mg, 0.441 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (144 mg, 78%) como un aceite incoloro.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 1.41-1.65 (4H, m), 1.80-2.20 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.85-2.90 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.00-4.04 (1H, m), 5.25 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.38-6.41 (3H, m), 7.19 (1H,

d, J=8.3 Hz), 7.30 (1H, dd, J=1.5, 5.9 Hz), 7.34 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.42 (1H, d, J=5.9 Hz), 8.76 (1H, d, J=1.0 Hz).

(170b) 2-Fluoro-5-metil-4-{[(1R,2S)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

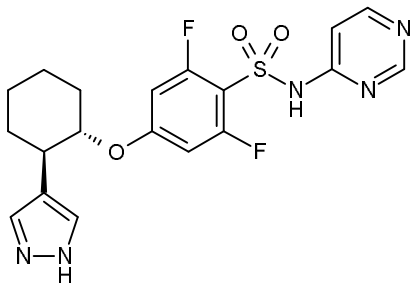
La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 147e al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-({(1R,2S)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (144 mg, 0.230 mmol) preparada en el ejemplo 170a, trietilsilano (0.184 ml), diclorometano (1.0 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml), metanol (15 ml) y ácido clorhídrico 6 M (5.0 ml), para producir el compuesto del título (51.7 mg, 52%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=-20.3(c 0.979,DMSO).

EJEMPLO 171

2,6-Difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 189



(171a) (1S,2R)-2-(1H-Pirazol-4-il)ciclohexanol

El (1R*,2S*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol preparado en el ejemplo 169a se resolvió ópticamente con CHIRALPAK AD-H (Daicel Corp.; hexano/etanol = 8:2) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro.

(171b) (1S,2R)-2-[1-(Metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 169c al usar el (1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexanol (144 mg, 0.866 mmol) preparado en el ejemplo 171a, clorometil metil éter (0.069 ml, 0.908 mmol) y DMF (4.0 ml), para producir el compuesto del título (132.2 mg, 73%) como un aceite incoloro.

(171c) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-({(1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4,6-trifluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (156 mg, 0.355 mmol) preparada en el ejemplo 27a, el (1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (62.2 mg, 0.296 mmol) preparado en el ejemplo 171b, hidruro de sodio (63%; 16.9 mg, 0.444 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (40.5 mg, 22%) como un aceite incoloro.

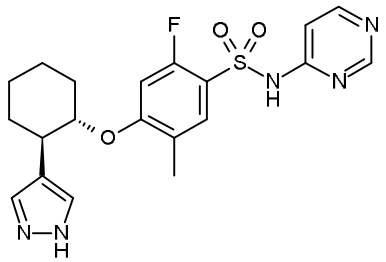
(171d) 2,6-Difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 147e al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,6-difluoro-4-({(1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (40.5 mg, 0.0643 mmol) preparada en el ejemplo 171c, trietilsilano (0.055 ml), diclorometano (1.0 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml), metanol (6.0 ml) y ácido clorhídrico 6 M (2.0 ml), para producir el compuesto del título (28.0 mg, 99%) como un sólido incoloro.

EJEMPLO 172

2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

Fórmula 190



(172a) N-(2,4-Dimetoxibencil)-2-fluoro-4-({(1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 1a al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (174 mg, 0.400 mmol) preparada en el ejemplo 43a, el (1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexanol (70.0 mg, 0.333 mmol) preparado en el ejemplo 171a, hidruro de sodio (63%; 19.0 mg, 0.499 mmol) y DMF (2.0 ml), para producir el compuesto del título (61.5 mg, 30%) como un aceite incoloro.

(172b) 2-Fluoro-5-metil-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida

La reacción y el tratamiento posterior se realizaron de la misma manera que en el ejemplo 147e al usar la N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-({(1S,2R)-2-[1-(metoximetil)-1H-pirazol-4-il]ciclohexil}oxi)-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida (61.5 mg, 0.0983 mmol) preparada en el ejemplo 172a, trietilsilano (0.079 ml), diclorometano (1.0 ml), ácido trifluoroacético (1.0 ml), metanol (15 ml) y ácido clorhídrico 6 M (5.0 ml), para producir el compuesto del título (42.0 mg, 99%) como un sólido incoloro.

$[\alpha]_D^{25}$=16.1(c 0.943,DMSO).

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1

Las tabletas pueden obtenerse mezclando 5 g del compuesto del ejemplo 119, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa

cristalina y 1 g de estearato de magnesio con una mezcladora y sometiendo la mezcla así obtenida para la compresión de la tableta usando una máquina formadora de tabletas.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2

Las tabletas pueden obtenerse mezclando 5 g del compuesto del ejemplo 122, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio con una mezcladora y sometiendo la mezcla así obtenida para la compresión de la tableta usando una máquina formadora de tabletas.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3

Las tabletas pueden obtenerse mezclando 5 g del compuesto del ejemplo 124, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio con una mezcladora y sometiendo la mezcla así obtenida para la compresión de la tableta usando una máquina formadora de tabletas.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 4

Las tabletas pueden obtenerse mezclando 5 g del compuesto del

ejemplo 143, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio con una mezcladora y sometiendo la mezcla así obtenida para la compresión de la tableta usando una máquina formadora de tabletas.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 5

Las tabletas pueden obtenerse mezclando 5 g del compuesto del ejemplo 171, 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio con una mezcladora y sometiendo la mezcla así obtenida para la compresión de la tableta usando una máquina formadora de tabletas.

EJEMPLO DE PRUEBA 1

Construcción y cultivo de líneas celulares

HNav 1.7 y hNav β1 y β2 subunidades clonadas del cerebro humano se expresaron de forma estable al usar Lipofectamina (Invitrogen Corp.) en células HEK293A, y líneas celulares que expresan de forma estable de hNav 1.7/β1/β2 se seleccionaron al tomar la cantidad de expresión como un indicador. Como el medio de cultivo, DMEM (Invitrogen Corp.) que contiene 20% de suero bovino fetal (Hyclone Laboratories, Inc.), 100 U/ml penicilina (Invitrogen Corp.), 100 μg/ml estreptomicina (Invitrogen Corp.), 200

μg/ml higromicina B (Invitrogen Corp.), 200 μg/ml Zeocina (Invitrogen Corp.) y 1 μg/ml puromicina (Clontech Laboratories, Inc.) se usó.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

Evaluación electrofisiológica (J. Biomol. Screen., 2006 Aug; 11(5): 488-96.)

El registro de la corriente fue obtenido por un sistema de fijación de parche automatizado "IonWorks Quattro (Molecular Devices Corporation)" en el modo de sujeción de parche de población. La operación se llevó a cabo según el procedimiento operativo del sistema. Un regulador de pH de fosfato de Dulbecco que contiene calcio y magnesio (Sigma) se utiliza como fluido extracelular, y un regulador de pH bajo Cl (100 mM K-gluconato, 40 mM KCl, 3.2 mM $MgCl_2$, 5 mM EGTA, 5 mM Hepes, pH 7.3) fue utilizado como fluido intracelular. Un compuesto de prueba se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) para preparar una solución madre 30 mM, con el fin de producir diluciones cuádruples seriadas con el fluido extracelular para alcanzar una concentración de DMSO de 0.3% en la medición.

Las células hNav 1.7/β1/β2 cultivadas a un estado confluente 70-80% en un matraz T150 (Sumilon) se lavaron con PBS y posteriormente con verseno (Invitrogen Corp.), y se recolectaron al permitir la reacción con tripsina 0.05% (Invitrogen Corp.) a 37°C durante 3 minutos. Después de lavar

con un medio de cultivo, las células resultantes fueron suspendidas en el fluido extracelular a una concentración de 2 x 10^{-6} células/ml con el fin de utilizarse para la medición. La membrana de la célula fue perforada mediante el uso de líquido intracelular incluyendo 100 μg/ml anfotericina B (Sigma).

La respuesta de la corriente fue obtenida en una frecuencia de muestreo de 10 kHz. La corrección de la corriente de fuga se realizó mediante la aplicación de un pulso de paso de -110 mV antes de un pulso de prueba. El potencial de la membrana se fijó en -100 mV durante 5 segundos inmediatamente antes de aplicar el pulso de la prueba.

Para comprobar la dependencia del estado de la actividad inhibidora de un compuesto de prueba, el pulso de la prueba se aplicó como sigue: Después de aplicar un pulso de despolarización de -10 mV por 5 mseg., el potencial se fijó en -100 mV por 200 mseg., un potencial (V1/2) en el cual aproximadamente el 50% de los canales son inactivados se mantuvo durante 2 segundos y un pulso de despolarización de -10 mV se aplicó por 50 mseg. Tal pulso de prueba se aplicó antes de agregar el compuesto de prueba y después de la cultivación durante 5 minutos y 30 segundos con una solución del compuesto de prueba añadido gradualmente por 3.5 μl en cada momento. Puesto que IonWorks Quattro tiene una cabeza de electrodo de medición (cabeza E) y una cabeza de suministro de agente (cabeza F) separada una de otra, el potencial de membrana no fue fijado durante la adición y la cultivación del compuesto de prueba.

Se analizó la actividad inhibidora del compuesto de prueba con

respecto a las respuestas a los dos pulsos de despolarización. Los datos a ser analizados se seleccionaron bajo las condiciones de que la relación del valor de la resistencia logrado antes de agregar el compuesto de prueba a ese valor de la resistencia logrado después de la adición caiga en el intervalo de 0.5 a 1.6, ese valor de resistencia del sello fue de 30 MΩ o más, y esa respuesta de la corriente obtenida antes de agregar el compuesto de prueba fue de 1/3 o más del promedio de todos también. Los valores de actividad de inhibición se determinaron con base en corrientes generadas en respuesta a los pulsos de despolarización aplicados antes y después de agregar el compuesto de prueba, y la concentración de inhibición del 50% (IC_{50}) se calculó mediante la regresión analizando una curva de respuesta de la concentración de 6 puntos de acuerdo con la siguiente función de respuesta a la dosis sigmoidal:

y = Fondo + (Superior – Fondo) (1 + 10^[(LogEC50 – x) x pendiente Hill])

Los valores IC_{50} de las actividades de inhibición de los compuestos de prueba correspondientes a la respuesta causada por el segundo pulso de despolarización (con el potencial de pre-pulso ajustado a V1/2) se muestran en los cuadros 7-1 y 7-2.

CUADRO 7-1

Compuesto (No. de ejemplo)	hNav1.7 IC_{50} (μM)	Compuesto (No. de ejemplo)	hNav1.7 IC_{50} (μM)
1	0.12	44	0.33
2	0.020	45	0.19
3	0.27	46	0.030
4	0.012	47	0.12
5	0.29	48	0.016
6	0.61	49	0.66
7	0.45	50	0.047
8	0.017	51	0.75
9	0.014	52	0.083
10	0.030	53	0.33
11	0.010	54	0.039
12	0.12	55	0.039
13	0.082	56	0.25
14	0.15	57	0.075
15	0.028	58	0.66
16	0.23	59	0.031
17	0.51	60	0.037
18	0.17	61	0.0026
19	0.51	62	0.12
20	0.045	63	0.028
21	0.25	64	0.031
22	0.52	65	0.13
23	0.13	66	0.017
24	0.023	67	0.043
25	0.095	68	0.086
26	0.20	69	0.087
27	0.043	70	0.33
28	0.046	71	0.15
29	1.8	72	0.036
30	0.50	73	0.10
31	0.058	74	-
32	1.0	75	>10
33	0.30	76	-
34	0.25	77	-
35	0.099	78	43
36	0.50	79	0.070
37	0.21	80	0.086
38	0.24	81	0.15
39	1.0	82	0.056
40	0.33	83	0.65
41	0.16	84	0.036
42	0.091	85	0.17
43	0.024	86	0.036

CUADRO 7-2

Compuesto (No. de ejemplo)	hNav1.7 IC_{50} (μM)	Compuesto (No. de ejemplo)	hNav1.7 IC_{50} (μM)
87	0.28	130	0.88
88	0.32	131	0.059
89	0.13	132	0.20
90	0.089	133	0.057
91	0.17	134	0.034
92	1.0	135	0.051
93	0.065	136	0.29
94	0.12	137	0.030
95	0.17	138	0.024
96	0.25	139	0.035
97	0.034	140	0.034
98	0.046	141	0.058
99	0.41	142	47
100	0.38	143	0.021
101	0.18	144	3.4
102	0.036	145	-
103	0.32	146	0.024
104	0.071	147	0.60
105	0.22	148	0.018
106	0.27	149	32
107	0.042	150	0.021
108	1.7	151	33
109	0.050	152	0.017
110	0.30	153	>100
111	0.030	154	0.017
112	0.31	155	0.028
113	1.0	156	0.041
114	0.078	157	0.050
115	0.58	158	0.028
116	0.17	159	9.8
117	0.75	160	0.56
118	21	161	0.13
119	0.10	162	0.82
120	0.27	163	0.19
121	0.93	164	>10
122	0.020	165	0.040
123	-	166	0.059
124	2.4	167	4.6
125	0.20	168	>10
126	0.014	169	>10
127	0.12	170	>10
128	92	171	0.043
129	0.10	172	0.034

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Prueba de hiperalgesia térmica

En la presente invención, ratones y ratas afectados por hiperalgesia térmica fueron utilizados para la evaluación.

Un compuesto de prueba se administró por vía oral a un animal, y la hiperalgesia térmica se evaluó en cada momento de medición determinado por el director del estudio. Específicamente, la estimulación térmica se aplicó a la parte inferior de una pata trasera del animal, y se midió la latencia hasta que mostró comportamientos de escape tales como el lamer y temblores.

El compuesto de prueba se evaluó mediante el cálculo de la tasa de mejoría de la puntuación de dolor (%) en una dosis constante contra el grupo de tratamiento con vehículo. Las tasas de mejoría de la puntuación de dolor (%) en una dosis constante se muestran en los cuadros 8-1 y 8-2 como "C", cuando la tasa fue de 0 a 30%, como "B" cuando la tasa fue de 31 a 60%, y como "A" cuando la tasa fue de 61 a 100%.

CUADRO 8-1

Compuesto (No. de ejemplo)	Tasa de mejoramiento del puntaje del dolor (%)	Compuesto (No. de ejemplo)	Tasa de mejoramiento del puntaje del dolor (%)
1	-	44	C
2	-	45	C
3	-	46	C
4	-	47	A
5	-	48	A
6	-	49	-
7	-	50	B
8	-	51	B
9	-	52	B
10	-	53	-
11	-	54	C
12	-	55	C
13	-	56	B
14	-	57	B
15	A	58	B
16	-	59	C
17	-	60	C
18	-	61	-
19	-	62	B
20	-	63	C
21	-	64	C
22	-	65	B
23	A	66	A
24	-	67	C
25	A	68	B
26	-	69	B
27	-	70	-
28	C	71	A
29	A	72	C
30	B	73	A
31	A	74	-
32	-	75	-
33	A	76	-
34	-	77	-
35	B	78	C
36	-	79	C
37	C	80	C
38	A	81	C
39	-	82	B
40	A	83	B
41	B	84	B
42	C	85	B
43	B	86	A

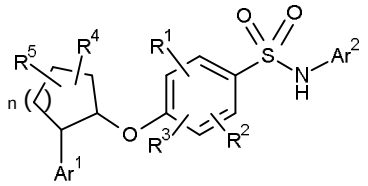
CUADRO 8-2

Compuesto (No. de ejemplo)	Tasa de mejoramiento del puntaje del dolor (%)	Compuesto (No. de ejemplo)	Tasa de mejoramiento del puntaje del dolor (%)
87	B	130	-
88	C	131	C
89	-	132	A
90	B	133	A
91	A	134	B
92	-	135	B
93	B	136	B
94	A	137	A
95	C	138	B
96	A	139	C
97	C	140	B
98	C	141	A
99	-	142	C
100	-	143	B
101	B	144	-
102	-	145	-
103	B	146	C
104	B	147	C
105	A	148	B
106	-	149	-
107	B	150	C
108	A	151	-
109	B	152	B
110	B	153	-
111	A	154	-
112	-	155	-
113	-	156	-
114	B	157	-
115	A	158	C
116	B	159	-
117	-	160	-
118	A	161	-
119	A	162	-
120	C	163	-
121	-	164	-
122	A	165	B
123	-	166	-
124	-	167	-
125	C	168	-
126	C	169	-
127	A	170	-
128	B	171	B
129	C	172	-

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

Fórmula 1



(I)

en donde cada Ar^1 y Ar^2 independientemente representa un grupo heteroarilo o un grupo arilo, R^1, R^2 y R^3 representan independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7 o un grupo ciano, R^4 y R^5 representan independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7 o un grupo alcoxi de C1-C6, y n representa un entero de 1 a 3, y en donde el grupo heteroarilo o el grupo arilo opcionalmente tiene uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7, un grupo carboxi, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo

alquilamino de C1-C3 y un grupo alquilamino di-C1-C3, y cuando el grupo heteroarilo o el grupo arilo tiene dos de tales grupos, los dos grupos son los mismos o diferentes uno del otro a lo que se refiere. Y la presente invención además se refiere a lo siguiente.

2.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque en la fórmula (I), Ar^1 y Ar^2 cada uno independientemente representa un grupo heteroarilo, R^1, R^2 y R^3 representan independientemente cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado o un grupo cicloalquilo de C3-C7, R^4 y R^5 cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6 o un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, y el sustituyente en el grupo heteroarilo es uno o dos grupos seleccionados del grupo formado por un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7, un grupo amino, un grupo alquilamino de C1-C3 y un grupo alquilamino di-C1-C3.

3.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque el grupo heteroarilo es un grupo heterocíclico aromático que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros.

4.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado además porque Ar^1 es un grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazolilo o grupo imidazolilo que opcionalmente tiene un sustituyente.

5.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de

conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado además porque Ar^1 es un grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazolilo o grupo imidazolilo, que opcionalmente tiene como sustituyentes uno o dos grupos seleccionados del grupo formado por un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo, un grupo amino, un grupo metilamino y un grupo dimetilamino.

6.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado además porque Ar^2 es un grupo tiadiazolilo, grupo tiazolilo, grupo pirimidinilo, grupo isoxazolilo, grupo oxazolilo o grupo isotiazolilo, que opcionalmente tiene un sustituyente.

7.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado además porque Ar^2 es un grupo tiadiazolilo, grupo tiazolilo, grupo pirimidinilo, grupo isoxazolilo, grupo oxazolilo o grupo isotiazolilo, que opcionalmente tiene un átomo de cloro, un átomo de flúor o un grupo metilo como sustituyente.

8.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado además porque R^1, R^2 y R^3 independientemente representan cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo ciano.

9.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado además porque R^4 y R^5 independientemente representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo fluoro o un grupo metilo.

10.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula (I) es 2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(1,3-tiazol-2-il)bencenosulfonamida; 3-cloro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,5-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,3-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)cicloheptil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-3-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-5-cloro-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-2-(3-amino-1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-3-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-

metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-4,4-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-5-metil-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; o 2,6-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

11.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula (I) es 2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,5-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-

{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-2,5-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-5-metil-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-5-metil-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; o 2,6-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

12.- El compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el compuesto representado por la fórmula (I) es 2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2,6-difluoro-4-{[(1S*,2R*)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-

(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S,2R)-2-(1-etil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-2,3-difluoro-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 5-cloro-2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 2-fluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)ciclopentil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S*,2R*)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; 4-{[(1S,2R)-5,5-difluoro-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-2-fluoro-5-metil-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida; o 2,6-difluoro-4-{[(1S,2R)-2-(1H-pirazol-4-il)ciclohexil]oxi}-N-(pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.

13.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y un portador farmacéuticamente aceptable.

14.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque es para tratar y/o prevenir el dolor.

15.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque es para tratar y/o prevenir una enfermedad o síntoma seleccionado del grupo formado por dolor agudo; dolor crónico; dolor causado por una lesión en los tejidos blandos o los tejidos periféricos; neuralgia post-herpética; dolor central; dolor neuropático; migraña; dolor asociado con la osteoartritis o artritis reumatoide; contusión; dolor asociado con esguince o trauma; espondilalgia; dolor causado por una lesión en la médula espinal o en el tronco encefálico; dolor de la espalda baja; neuralgia ciática; dolor de muelas; síndrome de dolor miofascial; dolor de sección perineal; dolor de gota; dolor cardíaco; dolor muscular; dolor en los ojos; dolor inflamatorio; dolor orofacial; dolor abdominal; dismenorrea; dolor de parto o dolor asociado con la endometriosis; dolor somático; dolor asociado con lesión nerviosa o

radicular; amputación; tic doloroso; dolor asociado con neuroma o vasculitis; dolor causado por la neuropatía diabética o dolor neuropático periférico diabético; dolor causado por la neuropatía inducida por la quimioterapia; prosopalgia atípica; dolor neuropático de espalda baja; neuralgia del trigémino; neuralgia occipital; neuralgia de mielómero o intercostal; neuralgia asociada con el VIH; neuralgia asociada con el SIDA; hiperalgesia; dolor por quemadura térmica; dolor idiopático; dolor causado por quimioterapia; neuralgia occipital; dolor psicogénico; dolor asociado con cálculos biliares; dolor neuropático o no neuropático asociado con cáncer; dolor fantasma de las extremidades; dolor abdominal funcional; cefalea; cefalea por tensión aguda o crónica; cefalea sinusal; cefalea acuminada; dolor en las articulaciones temporomandibulares; dolor de seno maxilar; dolor causado por espondiloartritis anquilosante; dolor post-operatorio; dolor de la cicatriz; dolor no neuropático crónico; fibromialgia; esclerosis amiotrófica lateral; epilepsia (particularmente, epilepsia parcial, convulsión parcial de epilepsia adulta, y convulsión parcial de un paciente epiléptico); y trastorno de ansiedad generalizada y síndrome de piernas inquietas.

16.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque es para tratar y/o prevenir el dolor causado por la neuropatía diabética.

17.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada además porque es para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada con el canal de sodio.

18.- El uso de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para producir una composición farmacéutica.

19.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 18, en donde la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el dolor.

20.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 18, en donde la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir el dolor causado por neuropatía diabética.

21.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 18, en donde la composición farmacéutica es una composición farmacéutica para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada con el canal de sodio.

22.- Una formulación destinada a la administración a un mamífero para tratar y/o prevenir el dolor, que comprende una dosis farmacológicamente eficaz de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

23.- La formulación de conformidad con la reivindicación 22, caracterizada además porque el dolor es el dolor causado por la neuropatía diabética.

24.- La formulación de conformidad con la reivindicación 23, caracterizada además porque el mamífero es un ser humano.

25.- Un inhibidor del canal de sodio que comprende una dosis farmacológicamente eficaz de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

26.- El inhibidor del canal de sodio de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado además porque el inhibidor del canal de sodio está destinado a la administración a un mamífero.

27.- El inhibidor del canal de sodio de conformidad con la reivindicación

26, caracterizado además porque el mamífero es un ser humano.

28.- Un método para tratar y/o prevenir el dolor, que comprende la administración de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

29.- Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad o síntoma seleccionado del siguiente grupo, que comprende la administración de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12: dolor agudo; dolor crónico; dolor causado por una lesión en los tejidos blandos o en los tejidos periféricos; neuralgia post-herpética; dolor central; dolor neuropático; migraña; dolor asociado con la osteoartritis o artritis reumatoide; contusión; dolor asociado con esguince o trauma; espondilalgia; dolor causado por una lesión en la médula espinal o en el tronco encefálico; dolor de la espalda baja; neuralgia de la ciática; dolor de muelas; síndrome de dolor miofascial; dolor de sección perineal; dolor de gota; dolor cardíaco; dolor muscular; dolor en los ojos; dolor inflamatorio; dolor orofacial; dolor abdominal; dismenorrea; dolor de parto o dolor asociado con la endometriosis; dolor somático; dolor asociado con lesión nerviosa o radicular; amputación; tic doloroso; dolor asociado con neuroma o vasculitis; dolor causado por la neuropatía diabética o dolor neuropático periférico diabético; dolor causado por la neuropatía inducida por la quimioterapia; prosopalgia atípica; dolor neuropático de espalda baja; neuralgia del trigémino; neuralgia occipital; neuralgia de mielómero o intercostal; neuralgia asociada con el VIH; neuralgia asociada con el SIDA; hiperalgesia; dolor por quemadura térmica; dolor idiopático; dolor causado por quimioterapia; neuralgia occipital; dolor psicogénico; dolor asociado con cálculos biliares; dolor neuropático o no neuropático asociado con cáncer; dolor fantasma de las

extremidades; dolor abdominal funcional; cefalea; cefalea por tensión aguda o crónica; cefalea sinusal; cefalea acuminada; dolor en las articulaciones temporomandibulares; dolor de seno maxilar; dolor causado por espondiloartritis anquilosante; dolor post-operatorio; dolor de la cicatriz; dolor no neuropático crónico; fibromialgia; esclerosis amiotrófica lateral; epilepsia (particularmente, epilepsia parcial, convulsión parcial de epilepsia adulta y convulsión parcial de un paciente epiléptico); y trastorno de ansiedad generalizada y síndrome de piernas inquietas.

30.- Un método para tratar y/o prevenir el dolor causado por neuropatía diabética, que comprende la administración de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

31.- Un método para tratar y/o prevenir una enfermedad asociada con el canal de sodio, que comprende la administración de un compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

FP1502CO

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

domiciliado(s) en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es) de la invención:

DERIVADO DE CICLOALCANO

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin limitación, a favor de la sociedad

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

constituida y existente de conformidad con las leyes de

Japón

domiciliada en 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,

Tokyo 103-8426,

Japón

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

(1) Tsuyoshi SHINOZUKA, (2) Hiroyuki KOBAYASHI,

(3) Sayaka SUZUKI, (4) Kyosuke TANAKA,

(5) Hiroko KIMOTO, (6) Yuki DOMON

of

All. c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

1-2-58, Hiromachi, Shinagawa-ku, Tokyo 140-8710, Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

CYCLOALKANE DERIVATIVE

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour of

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,

Tokyo 103-8426,

Japan

all rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the Republic of Colombia

© CAVELIER ABOGADOS

Dado y firmado hoy/Given and signed this 3rd day of July 2014

en/in Tokyo, Japan

por/by Tsuyoshi SHINOZUKA

Firma/Signature T. Shinozuka

Dado y firmado hoy/Given and signed this 4th day of July 2014

en/in Tokyo, Japan

por/by Hiroyuki KOBAYASHI

Firma/Signature H. Kobayashi

Dado y firmado hoy/Given and signed this 7th day of July 2014

en/in Tokyo, Japan

por/by Sayaka SUZUKI

Firma/Signature S. Suzuki

Dado y firmado hoy/Given and signed this 4th day of July 2014

en/in Tokyo, Japan

por/by Kyosuke TANAKA

Firma/Signature Kyosuke Tanaka

Dado y firmado hoy/Given and signed this 12th day of July 2014

en/in Tokyo, Japan

por/by Hiroko KIMOTO

Firma/Signature Hiroko Kimoto

© CAVELIER ABOGADOS

Dado y firmado hoy/Given and signed this 3rd day of July 2014

en/in Tokyo, Japan

por/by Yuki DOMON

Firma/Signature Yuki Domon

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Dado y firmado hoy/Given and signed this 14th day of July 2014

por/by Kazuo Sato
Corporate Officer
Vice President, Intellectual Property

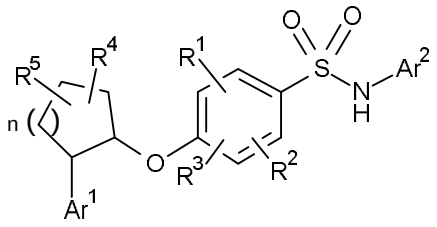
Firma/Signature

© CAVELIER ABOGADOS

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se pretende proporcionar un agente terapéutico y/o un agente preventivo para el dolor o un agente terapéutico y/o un agente preventivo para una enfermedad asociada con el canal de sodio; la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo:

Fórmula 1

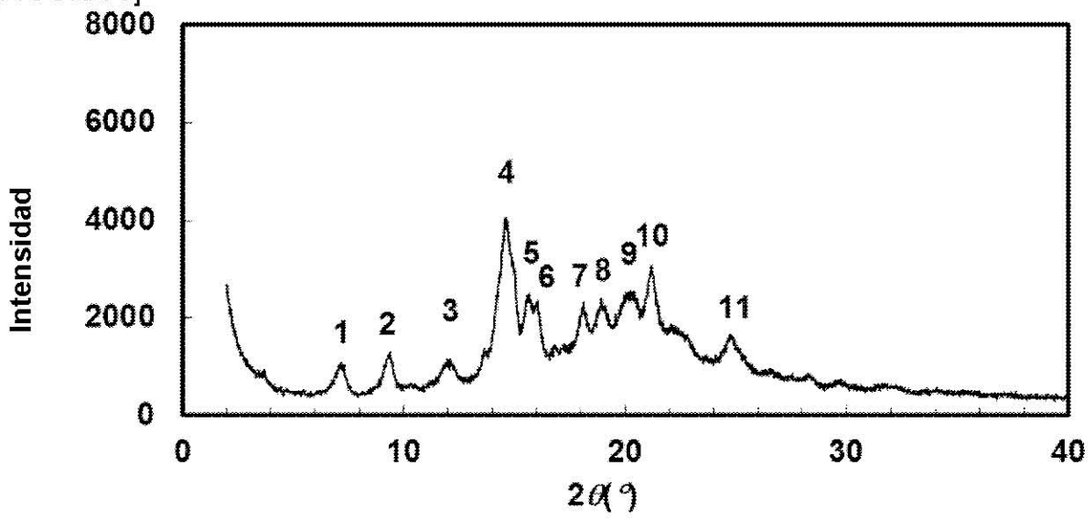


(I)

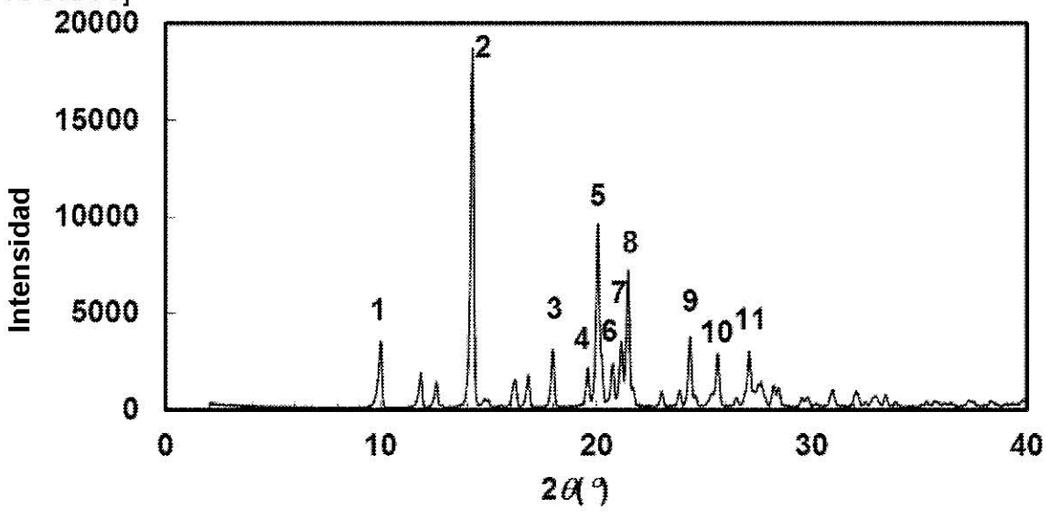
Ar^1 y Ar^2: un grupo heteroarilo o un grupo arilo; R^1, R^2 y R^3: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6 o un grupo cicloalquilo de C3-C7 o un grupo ciano; R^4 y R^5: un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi alquilo de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7 o un grupo alcoxi de C1-C6; n: un entero de 1 a 3; y el grupo heteroarilo o el grupo arilo opcionalmente tiene uno o dos grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C1-C6, un grupo alquilo de C1-C6 halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo hidroxi alquilo

de C1-C6, un grupo alcoxi de C1-C6 alquilo de C1-C6, un grupo cicloalquilo de C3-C7, un grupo carboxilo, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilamino de C1-C3 y un grupo alquilamino di-C1-C3, y cuando el grupo heteroarilo o el grupo arilo tiene dos de tales grupos, los dos grupos son los mismos o diferentes uno del otro.

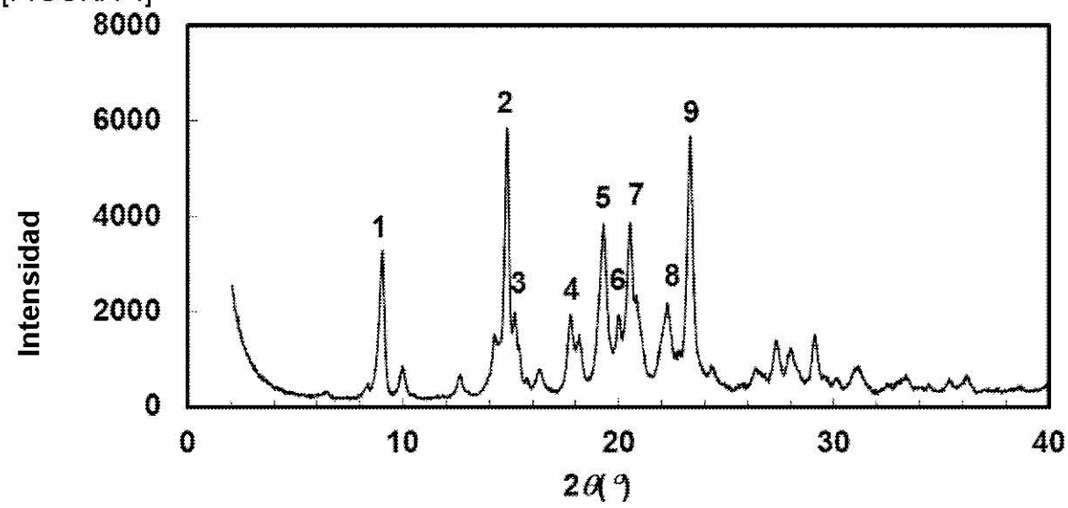
[FIGURA 5]


8000
6000
4000
2000
0
Intensidad
0
10
20
30
40
2α(°)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

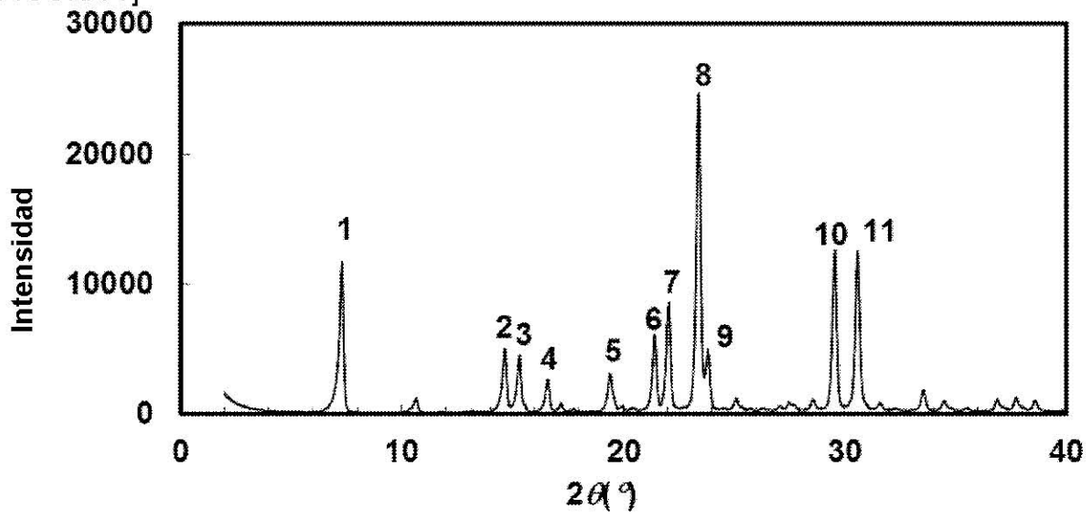
[FIGURA 3]



[FIGURA 4]



[FIGURA 1]



[FIGURA 2]

