



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 656**

51 Int. Cl.:
C07D 277/44 (2006.01)
C07D 285/00 (2006.01)
C07D 261/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03815189 .0**
96 Fecha de presentación : **16.12.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1585739**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.10.2005**

54 Título: **Arilciclopropilacetamidas sustituidas como activadores de glucoquinasa.**

30 Prioridad: **06.01.2003 US 438539 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.07.2011

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Weichert, Andreas Gerhard;**
Barrett, David Gene;
Heuser, Stefan;
Riedl, Rainer;
Tebbe, Mark Joseph y
Zaliani, Andrea

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 656 T3

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

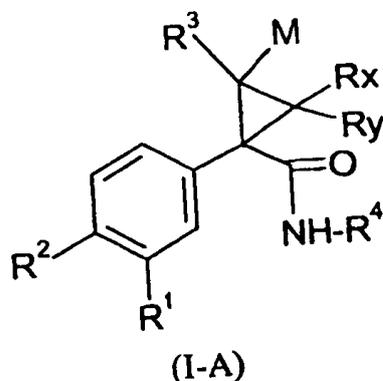
DESCRIPCIÓN

Arilciclopropilacetamidas sustituidas como activadores de glucoquinasa

La glucoquinasa (GK, hexoquinasa IV) es una de las cuatro hexoquinasas que se encuentran en mamíferos [Colowick, S.P., en *The Enzymes*, vol. 9 (P. Boyer, ed.) Academic Press, New York, NY, págs. 1-48, 1973]. Las hexoquinasas catalizan la primera etapa del metabolismo de la glucosa, esto es, la conversión de glucosa en glucosa-6-fosfato. La glucoquinasa tiene una distribución celular limitada, encontrándose principalmente de células beta pancreáticas y hepatocitos. Además, la GK es una enzima que controla la velocidad del metabolismo de la glucosa en estos dos tipos de células que se sabe que juegan papeles críticos en la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo [Chipkin, S.R., Kelly, K.L. y Ruderman, en *Joslin's Diabetes* (C.R. Kahn y G.C. Wier, eds.), Lea y Febiger, Philadelphia, PA, págs. 97-115, 1994]. La concentración de glucosa a la que la GK demuestra actividad semimáxima es de aproximadamente 8 mM. Las otras tres hexoquinasas están saturadas con glucosa a concentraciones mucho más bajas (<1 mM). Por tanto, el flujo de glucosa a través de la ruta de GK sube a medida que la concentración de glucosa en sangre aumenta del nivel de ayuno (5 mM) al nivel posprandial (aprox. 10-15 mM) después de una comida que contiene hidratos de carbono [Printz, R.G., Magnuson, M.A. y Granner, D.K., en *Ann. Rev. Nutrition* vol. 13 (R.E. Olson, D.M. Bier y D.B. McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, págs. 463-496, 1993]. Estos hallazgos han contribuido hace una década a la hipótesis de que la GK actúa como sensor de glucosa en células beta y hepatocitos (Meglason, M.D. y Matschinsky, F.M., *J. Physiol.* 246, E1-E13, 1984). En años recientes, estudios en animales transgénicos han confirmado que la GK juega un papel crítico en la homeostasis de la glucosa en todo el cuerpo. Los animales que no expresan GK mueren días después de su nacimiento con una diabetes severa, mientras que los animales que hiperexpresan GK tiene una tolerancia a la glucosa mejorada (Grupe A., Hultgren, B. Ryan, A. y otros, *Cell.* 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. y otros, *FASEB J.*, 10, 1213-1218, 1996). Un aumento en la exposición de la glucosa esta acoplado mediante la GK en células beta a una secreción de insulina acrecentada y en hepatocitos a un depósito acrecentado de glucógeno.

El hallazgo de que la diabetes de tipo II manifestada en la madurez de los jóvenes (MODY-2) está causada por la pérdida de mutaciones funcionales en el gen de GK sugiere que la GK también actúa como un sensor de glucosa en seres humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. y otros, *Biochem. J.*, 309, 167-173, 1995). La identificación de pacientes que expresan una forma mutante de GK con una actividad enzimática incrementada aportó evidencia adicional que sustenta un papel importante de la GK en la regulación del metabolismo de la glucosa en seres humanos. Estos pacientes exhiben una hipoglucemia en ayunas asociada con un nivel inapropiadamente elevado de insulina en plasma (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. y otros, *New England J. Med.* 338, 226-230, 1998). Si bien no se han encontrado mutaciones del gen de GK en la mayoría de pacientes con diabetes de tipo II, los compuestos que activan GK y por tanto aumentan la sensibilidad del sistema del sensor de GK serán siendo útiles en el tratamiento de la hiperglucemia característica de todas las diabetes de tipo II. Los activadores de glucoquinasa aumentarán el flujo del metabolismo de la glucosa en células beta y hepatocitos, que se acoplará a una secreción de insulina acrecentada y a una más alta utilización de glucosa y síntesis de glucógeno. Tales agentes serían útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo II.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula:



en la que

M es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₇, o perfluoroalquilo C₁₋₇;

R_x y R_y son hidrógeno, halo o metilo;

R^1 es hidrógeno, halo, nitro, ciano o perfluoroalquilo C_{1-7} ;

R^2 es halo, alquil C_{1-7} sulfonilo, $R^{10}-[(CH_2)_y-W]_z-$ o $R^{13}-(CH_2)_t-U-$;

W es oxígeno, azufre, $-SO-$ o $-SO_2-$;

5 R^{10} es un anillo heteroaromático, conectado por un átomo de carbono de anillo, que contiene de 5 a 6 miembros de anillo con 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por oxígeno, azufre o nitrógeno, o

arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono de anillo, o

10 arilo que contiene 6 átomos de carbono de anillo condensado con un anillo heteroaromático que contiene 5 o 6 átomos de anillo con 1 o 2 heteroátomos en el anillo, que se seleccionan entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno o azufre, o

un anillo de cicloheteroalquilo saturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, o

un anillo de cicloalquilo que tiene 5 o 6 átomos de carbono, o $-NR^{11}R^{12}$, siendo R^{11} y R^{12} , independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-7} ;

15 y es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; z es independientemente 0 o 1;

U es $-NHCO-$, $-CONH-$, $-NHSO_2$ o $-SO_2NH-$;

R^{13} tiene el mismo significado que R^{10} , y perfluoroalquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , alcoxi C_{1-7} carbonilo o

20 $-NR^{14}R^{15}$, R^{14} y R^{15} son, independientemente, hidrógeno o alquilo C_{1-7} o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre azufre, oxígeno o nitrógeno; o un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por oxígeno, azufre y nitrógeno;

t es un número entero que es 0, 1, 2, 3 o 4;

25 R^3 es alquilo C_{1-7} o haloalquilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o arilalquilo o $-(CH_2)_s-V$, siendo V un anillo de 3 a 8 miembros que es cicloalquilo, cicloalqueno o heterocicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre;

s es, independientemente, 0, 1 o 2;

R^4 se selecciona entre tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, que están no sustituidos, monosustituidos o disustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por alquilo C_{1-7} , halo o $-(CH_2)_n-COOR^{21}$;

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

R^{21} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Se ha encontrado que los compuestos de fórmula I-A activan la glucoquinasa in vitro. Preferiblemente los compuestos de fórmula I-A tienen un perfil de solubilidad intensificado y además tienen una estabilidad metabólica mejorada respecto a la de los compuestos de la técnica anterior. Son particularmente útiles para aumentar la secreción de insulina en el tratamiento de la diabetes de tipo II.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I-A, o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamnete aceptable.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I-A. o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

5 La presente invención proporciona también el uso de un compuesto de fórmula I-A, o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de trastornos asociados con la disfunción de la GK en mamíferos; el uso de un compuesto de fórmula I-A, o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.

10 La presente invención se refiere además a procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula I-A o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I-A. Tal como se usa aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de adición de ácido, incluidas sales formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, los ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, sulfúrico y fosfórico, o con ácidos orgánicos tales como los ácidos carboxílicos orgánicos o los ácidos sulfónicos orgánicos, por ejemplo, los ácidos acetoxibenzoico, cítrico, glicólico, o-mandélico-1, dl-mandélico, d mandélico, maleico, mesotartárico monohidratado, hidroximaleico, fumárico, lactobiónico, málico, metanosulfónico, napsílico, naftalendisulfónico, naftoico, oxálico, palmítico, fenilacético, propiónico, piridilhidroxipirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, 2-hidroxietenosulfónico, tolueno-p-sulfónico y xinafoico. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye también cualquier sal de base farmacéuticamente aceptable tal como sales de amina, sales de trialquilamina y similares.

15
20

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, la invención incluye otras sales. Pueden actuar como intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales de adición de ácido, por ejemplo farmacéuticamente aceptables, o son útiles para identificación, caracterización o purificación.

25 Se apreciará que los compuestos de la invención pueden contener uno o varios átomos de carbono asimétricos, lo que da lugar a estereoisómeros. Los compuestos se preparan normalmente como mezclas racémicas, pero se pueden aislar isómeros individuales por técnicas convencionales si se desea. Las mezclas racémicas, los enantiómeros, diastereómeros e isómeros individuales formnan parte de la presente invención, empleándose los compuestos como racematos o en forma enantioméricamente pura.

30 Cuando se utiliza el término "syn" en esta solicitud, este término designa que el grupo (hetero)arilo vecino y el sustituyente de R³ están situados en el mismo lado del sistema de ciclopropano.

Tal como se usa a lo largo de esta solicitud, el término "halógeno" y el término "halo", a no ser que se indique lo contrario, designan los cuatro halógenos, esto es, flúor, cloro, bromo y yodo. Un halógeno preferido es cloro o flúor. Cuando R¹ y/o R² es halo, se prefiere especialmente cloro. Cuando M, Rx o Ry es halo, se prefiere especialmente flúor.

35

Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior" incluye grupos alquilo tanto de cadena lineal como de cadena ramificada que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, preferiblemente metilo y etilo. En cuanto a R³, son preferidos isopropilo y n-propilo, siendo especialmente preferidos isopropilo e isobutilo.

40 Tal como se usa aquí, el término "haloalquilo inferior" designa un grupo alquilo inferior en el que uno o varios de los hidrógenos están reemplazados con un halógeno, definido antes, reemplazo que se puede efectuar en cualquier sitio del alquilo inferior, incluido el extremo, tal como cloroetilo. En cuanto a R³, es preferido el fluoroalquilo inferior.

Tal como se usa aquí, el término "fluoroalquilo inferior" designa un grupo alquilo inferior en el que uno o varios de los hidrógenos están reemplazados con flúor, reemplazo que se puede realizar en cualquier sitio del alquilo inferior, incluido el extremo, tal como 1,1,1-trifluoroetano, 1,1,1-trifluoropropano, 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo. Un grupo fluoroalquilo inferior preferido es 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo.

45

El término "hidroxialquilo inferior" incluye cualquier grupo hidroxialquilo inferior en el que el alquilo inferior se define

como antes. El hidroxilo puede estar sustituido en cualquier sitio del grupo alquilo inferior tal como hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxisopropilo, o 2-hidroxi-2-butilo. "Alcoxi inferior alquilo inferior" denota cualquier grupo hidroxialquilo inferior en el que el hidrógeno del resto hidroxilo está sustituido con alquilo inferior.

5 Tal como se usa aquí, el término "perfluoroalquilo inferior" significa cualquier grupo alquilo inferior en el que la totalidad de los hidrógenos está sustituida o reemplazada con flúor. Entre los grupos perfluoroalquilo inferior preferidos figuran trifluorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, etc. Un grupo perfluoroalquilo inferior preferido es trifluorometilo.

10 Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior tío" significa un grupo alquilo inferior según se ha definido antes en el que un grupo tío está unido al resto de la molécula. Análogamente, "perfluoroalquilo inferior tío" significa un grupo perfluoroalquilo inferior según se ha definido antes en el que un grupo tío está unido al resto de la molécula.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior sulfonilo" significa un grupo alquilo inferior según se ha definido antes en el que un grupo sulfonilo está unido al resto de la molécula. Análogamente, "perfluoroalquilo inferior sulfonilo" significa un grupo perfluoroalquilo inferior según se ha definido antes en el que un grupo sulfonilo está unido al resto de la molécula.

15 Tal como se usa aquí, "hidroxiamino" designa un grupo amino en el que uno de los hidrógenos está reemplazado con un hidroxilo.

Tal como se usa aquí, "cicloalquilo" significa un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopentilo y ciclohexilo. Es un grupo cicloalquilo preferido, ciclopentilo.

20 Tal como se usa aquí, "heterocicloalquilo" significa un anillo de hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 5 a 7 átomos de carbono, y que tiene de uno a dos heteroátomos que pueden ser oxígeno, azufre o nitrógeno. En cuanto a R^3 , se prefiere que tenga un solo heteroátomo, preferiblemente oxígeno.

25 Tal como se usa aquí, "cicloalqueno" significa un anillo de cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y, preferiblemente, de 5 a 7 átomos de carbono, en el que uno de los enlaces entre los carbonos del anillo es insaturado.

Tal como se usa aquí, el término "alqueno inferior" denota un grupo alqueno que tiene de 2 a 6 átomos de carbono con un enlace doble localizado entre cualesquier dos carbonos adyacentes del grupo, tal como alilo y crotilo.

30 Tal como se usa aquí, el término "alcoxi inferior" incluye grupos alcoxi tanto de cadena lineal como de cadena ramificada que tienen de 1 a 7 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, preferiblemente metoxi y etoxi.

35 Tal como se usa aquí, el término "arilo" significa grupos de hidrocarburo aromático mononucleares tales como fenilo, toliilo, etc., que pueden estar no sustituidos o sustituidos en una o varias posiciones con los sustituyentes halógeno, nitro, alquilo inferior o alcoxi inferior y grupos arilo polinucleares, tales como naftilo, antrilo y fenantrilo, que pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o varios de los grupos antes mencionados. Son grupos arilo preferidos los grupos arilo mononucleares sustituidos y no sustituidos, en particular fenilo.

Tal como se usa aquí, el término "arilalquilo" denota un grupo alquilo, preferiblemente alquilo inferior, en el que uno de los átomos de hidrógeno está reemplazado con un grupo arilo. Son ejemplos de grupos arilalquilo, bencilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 4-clorobencilo, 4-metoxibencilo y similares.

40 Tal como se usa aquí, el término "ácido alcanoico inferior" denota ácidos alcanoicos inferiores que contienen de 2 a 7 átomos de carbono tales como ácido propiónico, ácido acético y similares. El término "alcanoilo inferior" denota grupos alcanoilo monovalentes que tienen de 2 a 7 átomos de carbono, tales como propionoilo, acetilo y similares. El término "ácidos aroicos" denota ácidos arilalcanoicos en los que arilo es lo definido antes y el componente alcanoico contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El término "aroilo" denota ácidos aroicos en los que arilo es lo definido aquí antes, y estando eliminado el grupo hidrógeno del resto COOH. Entre los grupos aroilo preferidos figura benzoilo,

45 Cuando R^4 es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, no sustituido, monosustituido o disustituido, los anillos

preferidos son aquellos que contienen un heteroátomo de nitrógeno adyacente al carbono conector de anillo y un segundo heteroátomo adyacente al carbono conector de anillo o adyacente al mencionado primer heteroátomo. Preferiblemente, R⁴ es un anillo heteroaromático de 5 miembros. Los anillos heteroaromáticos de 5 miembros preferidos contienen 2 o 3 heteroátomos. Son ejemplos de tales anillos heteroaromáticos de 5 miembros, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo y tiadiazolilo, siendo especialmente preferido el tiazolilo.

Cuando el anillo heteroaromático es uno heteroaromático de 6 miembros, el anillo está conectado por un átomo de carbono de anillo al grupo amino mostrado, siendo un heteroátomo de nitrógeno adyacente al átomo de carbono de anillo conector. Entre los anillos heteroaromáticos de 6 miembros preferidos figuran, por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo y triazinilo, siendo especialmente preferido el piridinilo.

Los anillos heteroaromáticos R⁴ antes mencionados pueden estar opcionalmente monosustituídos o disustituídos en una posición en un átomo de carbono de anillo que no sea adyacente al mencionado átomo de carbono de anillo conector con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por alquilo C₁₋₇, halo o -(CH₂)_n-C(O)OR²¹, siendo n y R²¹ lo definido antes.

En el transcurso de la secuencia de síntesis, los diversos grupos funcionales, tales como el ácido carboxílico libre o los grupos hidroxilo, serán protegidos mediante grupos protectores éster o éter hidrolizables convencionales. Tal como se usa aquí, el término "grupos protectores éster o éter hidrolizables" designa cualquier éster o éter convencionalmente usado para proteger ácidos carboxílicos o alcoholes que se pueden hidrolizar para que resulte el respectivo grupo hidroxilo o carboxilo. Son ejemplos de grupos éster adecuados a estos fines aquellos en los que los restos acilo derivan de un ácido alcanoico, arilalcanoico inferior o alcano inferior dicarboxílico. Entre los ácidos activados que se pueden utilizar para formar tales grupos están anhídridos de ácido, haluros de ácido, preferiblemente cloruros de ácido o bromuros de ácido derivados de ácidos de arilo o ácidos de alcano inferior. Son ejemplos de anhídridos los anhídridos derivados de ácidos monocarboxílicos, tales como anhídrido acético, anhídrido de ácido benzoico y anhídridos de ácidos alcano inferior dicarboxílicos, por ejemplo, anhídrido succínico así como los cloroformiatos, siendo preferidos, por ejemplo, los tricloroformiatos, etilcloroformiatos. Un grupo protector adecuado para alcoholes son, por ejemplo, los tetrahidropiraniil éteres tales como 4-metoxi-5,6-dihidroxi-2H-piraniil éteres. Otros son aril metil éteres tales como bencil, benzohidril o tritil éteres, o alcoxil inferior alquil éteres, por ejemplo, metoxi metil éteres o éteres alílicos o alquil silil éteres tales como trimetil silil éter.

Tal como se usa aquí, el término "grupo protector de amino" designa cualquier grupo protector de amino convencional que se puede escindir para que resulte el grupo amino libre. Los grupos protectores preferidos son los grupos protectores de amino convencionales usados en la síntesis de péptidos. Son especialmente preferidos los grupos protectores de amino que se pueden escindir en condiciones débilmente ácidas, a pH de aproximadamente 3,0. Son grupos protectores de amino particularmente preferidos t-butoxicarbonilo (BOC), carbobenciloxi (CBZ) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

El sustituyente R⁴ preferido de acuerdo con la presente invención es cuando R⁴ no está sustituido, tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, y triazinilo monosustituido o disustituido. En una realización preferente, R⁴ es tiazolilo, en otra R⁴ es piridinilo. De acuerdo con otras realizaciones preferibles, el anillo aromático R⁴ es no sustituido o está independientemente monosustituido o disustituido con alquilo C₁₋₇, halógeno o -(CH₂)_n-C(O)OR²¹, siendo n y R²¹ lo definido antes. En otra realización preferible, M es hidrógeno, flúor o alquilo C₁₋₇. Son otros sustituyentes M preferidos hidrógeno, fluorometilo o etilo. En una realización preferente, M es hidrógeno, en otra M es metilo. En otra realización preferente, Rx y Ry son hidrógeno, flúor o metilo. En una realización preferente Rx y Ry son hidrógeno, en otra Rx y Ry son metilo, en otra Rx y Ry son flúor.

De acuerdo con una realización del compuesto de fórmula I-A, R³ puede ser -(CH₂)_s-V, siendo s y V lo definido antes, siendo el sustituyente V preferido un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, preferiblemente ciclopentilo o ciclohexilo (compuesto I-A1). Otra realización de los compuestos de fórmula I-A son los compuestos en los que R³ es alquilo inferior que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, preferiblemente restos de alquilo inferior que son isobutilo o isopropilo (compuesto I-A2).

Entre las realizaciones del compuesto de fórmula I-A, R⁴ puede ser un tiazol, imidazol, oxazol, tiadiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina o anillo de triazina no sustituido, monosustituido o disustituido, en particular los compuestos en los que R⁴ es un anillo de tiazol o piridina (compuesto I-A3).

Entre las realizaciones del compuesto de fórmula I-A, R¹ puede ser hidrógeno, halo, nitro, ciano o perfluoroalquilo inferior y, en particular, los compuestos en los que R¹ es halo o hidrógeno (compuesto I-A4).

Entre las realizaciones de los compuestos de fórmula I-A, R^2 puede ser halo, alquilo inferior sulfonilo, $R^{10} [(CH_2)_y-W]z$ y $R^{13}-(CH_2)_t-U$ siendo R^{10} , R^{13} , W, U, t, y y z lo definido antes, y en particular aquellos compuestos en los que R^2 es sulfonilmetilo o $R^{10}-[(CH_2)_y-W]z$, siendo $W = SO_2$ y R^{10} , y y z lo definido antes (compuesto I-A5).

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar como se representa en los esquemas de reacción siguientes.

Los correspondientes yoduros de alquilo R^3-I se hicieron reaccionar con un éster de propargilo obteniéndose los 2-yodoalquenoatos II sustituidos (véase Y. Ichinose y otros, Tet. Lett. 1989, 24, 3155). Alternativamente, los compuestos en los que M es hidrógeno se pueden preparar haciendo reaccionar aldehídos R^3-CHO con un reactivo de Wittig apropiado, preferiblemente, fosfonoacetato de trietilo, resultando los ésteres acrílicos que luego se convierten en 2-halo-alquenoatos II ($M=H$) por un procedimiento de halogenación/dehidrohalogenación conocido en la técnica. Posteriormente, el acoplamiento cruzado catalizado por Pd(O) con ácidos borónicos (hetero)aromáticos o ésteres borónicos da los alquenoatos sustituidos con (hetero)arilo de fórmula III. Además, haciendo reaccionar apropiadamente (hetero)arilbromuros o yoduros con ésteres borónicos vinílicos, que también se pueden preparar in situ, se forman compuestos de fórmula III. Para la preparación de compuestos de fórmula III en los que M es halo, el α -cetoéster sustituido con (hetero)arilo se puede hacer reaccionar con los organofosfonatos sustituidos con halo apropiados usando condiciones conocidas en la técnica. Para la síntesis de ciclopropanos sustituidos (compuestos de fórmula VII, no siendo R_x y R_y hidrógeno), se hacen reaccionar los alquenoatos III con carbenos generados in situ. Para la generación de ciclopropanos no sustituidos de fórmula V, los alquenoatos III se pueden reducir a los correspondientes alcoholes alílicos de fórmula IV usando reactivos hidruros de aluminio, preferiblemente hidruro de diisobutilaluminio. La subsiguiente ciclopropanación se realiza por un procedimiento del tipo de Simmons-Smith, obteniéndose compuestos de fórmula V. Para obtener enantiómeros puros, se puede resolver la mezcla racémica usando metodología conocida en la técnica. La oxidación, preferiblemente usando reactivos de cromo VI como el reactivo de Jones, da los correspondientes ácidos carboxílicos de fórmula VI. Con el fin de preparar amidas de fórmula XI, se activan los ácidos VI por medios conocidos en el área del acoplamiento de péptidos y posteriormente se hacen reaccionar con aminas R^4-NH^2 . Los ésteres de fórmula VII se hacen reaccionar con aminas desprotonadas R^4-NH_2 usando reactivos de Grignard apropiados, preferiblemente cloruro de isopropilmagnesio, obteniéndose las amidas de fórmula IX.

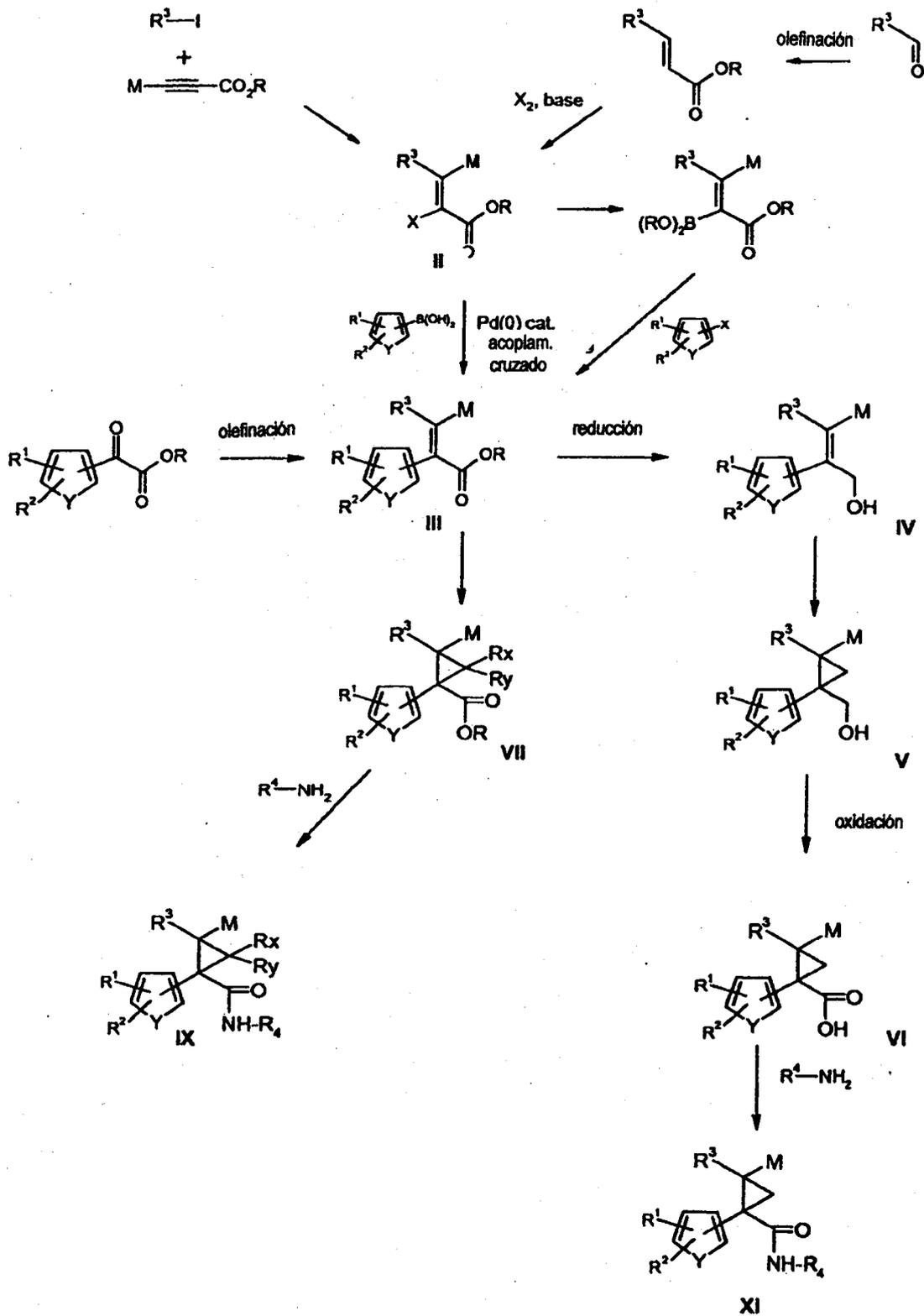
10

15

20

25

Esquema 1



Procedimientos generales

5 Todas las reacciones sensibles al agua o al aire se realizaron en disolventes secos bajo atmósfera inerte. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron con los instrumentos Bruker Avance DPX 3300, 5 mm QNP y Varian Inova 500 , de detección indirecta de 5 mm. Los espectros de masa (EM) se obtuvieron con un espectrómetro Agilent 11200 MSD que funciona al modo de electropulverización o en un Agilent 5973N GC-MSD.

Lista de abreviaturas

	LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	THF	tetrahidrofurano
	DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
10	TBTU	tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N' tetrametilmetiluronio
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-aza-1-benzotriazolil)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	DMF	N,N-dimetilformamida
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	salmuera	solución acuosa saturada de cloruro sódico
15	t.a.	temperatura ambiente
	TBME	2-metoxi-2-metil-propano
	DMA	N,N-dimetil-acetamida
	HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
	TFA	ácido trifluoroacético
20	NH ₃	amoníaco
	PL-EDC	resina de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida soportada por polímero
	PL-EDA	resina de etilendiamina soportada por polímero
	resina DETA	resina de dietilentriamina
	HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
25	m	multiplete
	mc	multiplete centrado
	s	singlete
	sa	singlete ancho

Procedimiento General Ia para la preparación de 2-bromoalquenoatos sustituidos por la ruta de Wittig-Homer-Emmons

Se añade fosfonoacetato de trietilo (1,1 equiv) en THF (0,2 ml/1,0 mmol) a t-butoxido de potasio (1,1 equiv) en THF (1,5 ml, 1,0 mmol) a -78°C y se agita. Después de 30 min, se añade aldehído (1,0 mmol) en THF (0,2 ml/1,0 mmol) a -78°C y se deja que la mezcla de reacción se caliente gradualmente a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 horas, la mezcla de reacción se trata con agua y se somete a extracción con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se lava con cloruro sódico acuoso saturado, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en diclorometano (1,6 ml/1,0 mmol) y se añade bromo (1,1 equiv para alqueno) en tetracloruro de carbono (0,3 ml/1,0 mmol) a -10°C y se agita. Después de 3 h se añade trietilamina (1,2 equiv para alqueno) en diclorometano (0,4 ml/1,0 mmol) a -10°C y se deja que la mezcla de reacción se caliente gradualmente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se trata con ácido clorhídrico 1N y se somete a extracción con diclorometano. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se lava con cloruro sódico acuoso saturado, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. La purificación se hace por destilación e tubo de bolas.

Se preparan los siguientes compuestos de acuerdo con el Procedimiento General Ia usando el siguiente material de partida:

- 15 (Z)-2-bromo-3-ciclohexil-prop-2-enoato de etilo, aldehído usado ciclohexanocarboxaldehído,
(Z)-2-bromo-4-metil-pent-2-enoato de etilo, aldehído usado isobutiraldehído.

Procedimiento General Ib para la preparación de 2-yodo-alqu-2-enoatos sustituidos por la ruta de la reacción de radicales inducida por trietilborano

20 Se hicieron reaccionar los yoduros de alquilo mencionados seguidamente con propilolato de etilo en presencia de trietilborano como se describe por Y. Ichinose y otros en Tet. Lett. 1989, 30(24), 3155-3158.

(Z) 3-ciclohexil-2-yodo-propenoato de etilo, EM (EI), $M^+ = 308$, reactivo usado yoduro de ciclohexilo,

(Z) 3-ciclopentil-2-yodo-propenoato de etilo, EM (EI), $M^+ = 294$, reactivo usado yoduro de ciclopentilo,

(Z) 2-yodo-4-metil-pent-2-enoato de etilo, EM (EI), $M^+ = 268$, reactivo usado 2-yodopropano.

Procedimiento General IIa para la preparación de intermedios de fórmula III

25 Se añade el ácido borónico aromático (1,2 equiv para haluro de vinilo) a una mezcla en agitación de haluro de vinilo, catalizador de paladio (5% en mol) y carbonato potásico (2,5 equiv) en tolueno (3 ml/1,0 mmol de haluro de vinilo) y la mezcla se calienta a 70°C durante 14 h. Seguidamente se filtra la mezcla y se somete a extracción con MTB éter. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se seca sobre sulfato sódico y se concentra a presión reducida.

Procedimiento General IIb para la preparación de intermedios de fórmula III

30 Se añade el ácido borónico aromático (1,1 equiv para haluro de vinilo) a una mezcla de haluro de vinilo (1,0 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,1 equiv para haluro de vinilo) y solución acuosa 2M de carbonato sódico (2 equiv para haluro de vinilo) en tolueno (4 ml/1,0 mmol) e isopropanol (1 ml/1,0 mmol) a temperatura ambiente. Se deja que la solución se caliente gradualmente a 70°C y se agita. Después de 18 h, se trata la solución con agua y se somete a extracción con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se lava con cloruro sódico acuoso saturado, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida eluyendo con la mezcla indicada de hexanos/acetato de etilo da el producto.

Procedimiento General IIIa para la oxidación de sulfuros

40 Se añade ácido m-cloroperbenzoico (2,2 equiv) a tioéter (1,0 mmol) en diclorometano (10 ml/1,0 mmol) a temperatura ambiente y se agita. Después de 1 h, se trata con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se somete a extracción con diclorometano. Se combinan las capas orgánicas, la combinación se seca sobre sulfato

magnésico y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida eluyendo con la mezcla indicada de hexanos/acetato de etilo da el producto.

Procedimiento General IIIb para la oxidación de sulfuros

5 Se añade una suspensión de oxono® (2,2 equiv/1,0 mmol) en agua (6,0 ml/1,0 mmol) a una solución de tioéter (1,0 mmol) en acetona (10 ml/1,0 mmol). Se agita durante 3 h y luego se añade agua. Se somete a extracción la mezcla resultante con diclorometano. Se combinan los extractos, la combinación se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente en vacío. El residuo se aplica a una columna de gel de sílice, eluyendo con la mezcla indicada de hexanos/acetato de etilo obteniéndose el producto.

Procedimiento General IV para reducción de alquenoatos

10 Se añade una solución de hidruro de diisobutilaluminio (al 20% en tolueno, 2,2 equiv para éster) a éster (2,0 mmol) en THF (15 ml) a -78°C y se deja que la mezcla de reacción se caliente gradualmente a temperatura ambiente. Después de 2 h se añade metanol y se concentra a presión reducida. La mezcla de reacción se trata con solución acuosa saturada de sal de Rochelle y acetato de etilo y se agita. Después de 15 min, se separan las fases y se extrae con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas, la combinación se seca sobre sulfato magnésico y se
15 concentra a presión reducida, obteniéndose los alcoholes. Se usa en la siguiente etapa sin purificar.

Procedimiento General V para la ciclopropanación de alcoholes alílicos

Se añade solución de dietilzinc 1,0 M en hexanos (5,0 equiv para alcohol) al alcohol (2,0 mmol) en THF (30 ml/1,0 mmol) a temperatura ambiente. Se deja que la mezcla de reacción se caliente gradualmente a 60°C y se añade lentamente diyodometano (10,0 equiv para alcohol) y se agita. Después de 18 h, la mezcla de reacción se trata con
20 ácido clorhídrico 1 N y se somete a extracción con dietil éter. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida eluyendo con la mezcla indicada de hexanos/acetato de etilo da el producto.

Procedimiento General VI para la oxidación de Jones de alcoholes

25 Se añade ácido sulfúrico concentrado (1,15 ml) a una solución de óxido de cromo(VI) (1,34 g, 13,4 mmol) en 2 ml de agua a 0°C y se diluye con más agua hasta un volumen total de 5 ml. Se añaden 2 ml de esta solución a alcohol (1,0 mmol) en acetona (20,0 ml/1,0 mmol) a 0°C y se deja que la mezcla de reacción se caliente gradualmente a temperatura ambiente. Después de 2 h, se añade isopropanol (0,45 ml/1,0 mmol) y se agita. Después de 30 min se
30 trata la mezcla de reacción con agua y se somete a extracción con dietil éter. Se combinan las capas orgánicas y la combinación es lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto del título. Se usa en la siguiente etapa sin purificación.

Procedimiento General VIIa para amidación

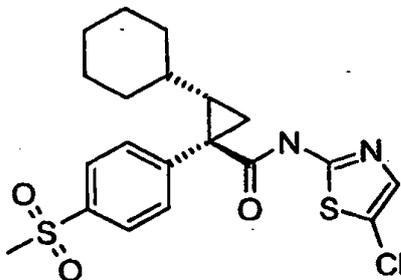
Se añade 2-aminotiazol (1,1 equiv para ácido) a una mezcla de ácido ciclopropilcarboxílico (1,0 mmol), TBTU (1,1 equiv para ácido) y trietilamina (2,0 equiv para ácido) en THF (5 ml/1,0 mmol) a temperatura ambiente y se agita.
35 Después de 18 h se añade ácido clorhídrico 1N y se somete a extracción con dietil éter. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida eluyendo con la mezcla indicada de hexanos/acetato de etilo da las amidas.

Procedimiento General VIIb para amidación

40 Se añade cloruro de oxalilo (1,5 equiv para ácido) a dimetilformamida (1,6 equiv para ácido) en THF (8 ml/1,0 mmol) a -20°C , se deja que la mezcla de reacción se caliente gradualmente a temperatura ambiente y se agita. Después de 15 min se enfría a -30°C y se añade ácido (1,0 mmol) en THF (8 ml/1,0 mmol), se deja que la mezcla se caliente gradualmente a temperatura ambiente y se agita. Después de 1 h, se enfría a -50°C y se añade una mezcla de 2-amino-tiazol (3,3 equiv para ácido) y trietilamina (3,2 equiv para ácido) en THF (2,5 ml/1,0 mmol), se deja que la
45 mezcla de reacción se caliente gradualmente a temperatura ambiente y se agita. Después de 5 h, la mezcla de reacción se trata con ácido clorhídrico 1N y se somete a extracción con dietil éter. Se combinan las capas orgánicas

y la combinación se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida eluyendo con la mezcla indicada de hexanos/acetato de etilo da las amidas.

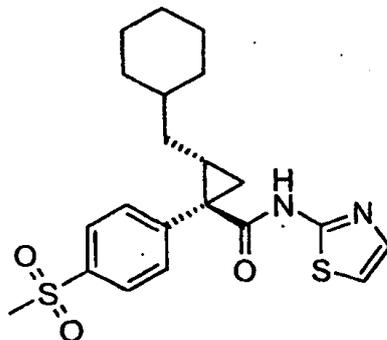
5 **Ejemplo 1: (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (+)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropano-carboxílico**



10 Se disuelve ácido (+)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metilsulfamoil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (90 mg, 0,267 mmol) en 2,2 ml de THF, se añade TBTU (94 mg, 0,29 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 1,06 mmol) y se agita durante 10 min a t.a. Se añade la sal hidrocloreto de 5-cloro-tiazol-2-ilamina (51,7 mg, 0,29 mmol) y se agita durante la noche a t.a. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico 1N. Se separa la capa orgánica y se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y seguidamente con solución saturada de cloruro sódico. Se filtra a través de papel de filtro hidrófobo y se elimina el disolvente en vacío. Luego se purifica más este material por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:TBME, obteniéndose el compuesto del título como un sólido amorfo (14,0 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ = 0,17-0,34 (m, 1H), 0,81-1,34 (m, 7H), 1,49-1,70 (m, 3H), 1,71-1,79 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,58-7,67 (m, 2H), 7,99-8,08 (m, 2H), 8,21-8,34 (sa, 1H). EM (m/e): 439/441 (M+H).

15

Ejemplo 2: Tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-ciclohexilmetil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropano-carboxílico



20

a: Éster etílico del ácido (E)-4-(ciclohexil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-but-2-enoico

25 Se añade t-butoxido potásico (4,3 ml, 1,0 M en THF, 4,3 mmol) a una suspensión de yoduro de (2-ciclohexil-etil)-trifenilfosfonio (2,15 g, 4,3 mmol) a temperatura ambiente y se agita la mezcla de reacción durante 1 h. Se disuelve éster etílico del ácido (4-metil-sulfanil-fenil)-oxo-acético (preparado como describen I.T. Barnish y otros, J. Med. Chem. 1981, 24, 399-404) en THF y la solución resultante se añade a la mezcla de reacción. Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora el disolvente y se añaden 15 ml de hexano al sólido que queda. Se agita a 40°C durante 30 min, se filtra y se concentra el filtrado en vacío, obteniéndose 1,3 g de material en bruto como un aceite amarillo. Se purifica este material por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 98:2 a 90:10 de hexano:acetato de etilo, obteniéndose un aceite incoloro (379 mg). EM (m/e): 319 (M+H)..

b: (2-yodo-etil)-ciclohexano

5 Se disuelve (2-bromo-etil)-ciclohexano (10,0 g, 52,3 mmol) en 500 ml de acetona, se añade yoduro sódico (15,6 g, 104,6 mmol) y se mantiene a reflujo durante la noche. Se filtra la mezcla de reacción, se añade agua al filtrato y se somete a extracción con hexano. Se secan las fases orgánicas sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra obteniéndose un aceite. Se purifica este material por destilación, obteniéndose el compuesto del título (10,6 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,83-1,00 (m, 2H), 1,07-1,48 (m, 4H), 1,61-1,80 (m, 7H), 3,16-3,27 (m, 2H).

c: Yoduro de (2-ciclohexil-etil)-trifenil-fosfonio

10 Se disuelve (2-yodo-etil)-ciclohexano (3,0 g, 12,5 mmol) en tolueno, se añade trifenilfosfina (3,1 g, 11,9 mmol) y se agita a 80°C durante la noche. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y el producto se aísla por filtración como un sólido blanco (4,75 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,78-0,96 (m, 2H), 1,01-1,34 (m, 3H), 1,44-1,74 (m, 6H), 1,77-1,89 (m, 2H), 3,56-3,70 (m, 2H), 7,66-7,90 (m, 15H).

d: Éster etílico del ácido (E)-4-ciclohexil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-but-2-enoico

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54d, usando éster etílico del ácido (E)-4-ciclohexil-2-(4-metilsulfonil-fenil)-but-2-enoico (978 mg, 3,07 mmol) disuelto en metanol durante 5 h a temperatura ambiente después de añadir oxone® (2,45 g, 3,99 mmol), se obtiene el compuesto del título como un aceite amarillo (1,02 g). EM (m/e): 351 (M+H).

e: (E)-4-ciclohexil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-but-en-1-ol

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54e, usando éster etílico del ácido (E)-4-ciclohexil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-but-2-enoico (956 mg, 2,73 mmol) y 3 h a temperatura ambiente después de añadir DIBAL en tolueno (4,95 g, 6,0 mmol), se obtiene el compuesto del título como un sólido amorfo (666 mg). EM (m/e): 291 ([M-H₂O]+H).

f: (±)-(E)-[2-ciclohexilmetil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54f, usando (E)-4-ciclohexil-2-(4-metanosulfonilfenil)-but-2-en-1-ol (666 mg, 2,16 mmol) y 18 h a 60°C después de la adición de dietilzinc en tolueno (7,8 ml, 8,63 mmol) y diyodometano (1,39 ml, 17,28 mmol), se obtiene el compuesto del título como un sólido amorfo (518 mg). EM (m/e): 305 ([M-H₂O]+H).

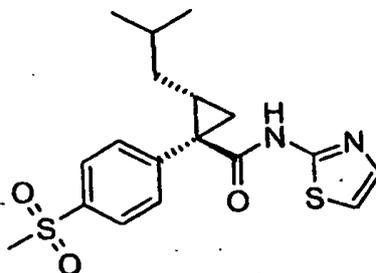
g: Ácido (±)-(E)-2-ciclohexilmetil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 54g, usando (±)-(E)-[2-ciclohexilmetil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol (518 mg, 1,6 mmol) y 3 h a 0°C después de la adición de óxido de cromo (633 mg, 6,33 mmol) se obtiene el compuesto del título como un sólido blanco (188 mg). EM (m/e): 291 ([M-CO₂]-H).

h: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexilmetil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

30 Se disuelve ácido (±)-(E)-2-ciclohexilmetil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (188 mg, 0,56 mmol) en 5 ml de THF. Se añade TBTU (197 mg, 0,613 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,11 mmol) y se agita durante 10 min a temperatura ambiente. Se disuelve 2-aminotiazol (61,0 mg, 0,61 mmol) en 1 ml de THF y la solución resultante se añade a la mezcla de reacción. Se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente en vacío y se purifica la solución resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La elución con un gradiente de 100 de diclorometano a 95:5 de diclorometano:metanol y posterior recristalización en dietil éter da el compuesto del título como cristales blancos (80,0 mg). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ= 0,15-0,31 (m, 1H), 0,73-0,91 (m, 2H), 0,97-1,39 (m, 6H), 1,52-1,74 (m, 6H), 1,90-2,04 (m, 1H), 3,20-3,25 (s, 3H), 6,91-6,95 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,63-7,69 (m, 2H), 11,43-11,56 (m, 1H). EM (m/e): 419 (M+H).

35

Ejemplo 3: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-isobutil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico**a: Éster etílico del ácido (E)-5-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-hex-2-enoico**

La olefinación de Wittig del bromuro de (3-metil-butil)-trifenil-fosfonio (2,6 g, 6,28 mmol) siguiendo el procedimiento de 2a da el compuesto del título como un aceite incoloro (841 mg). EM (m/e): 279 (M+H).

5 b: Bromuro de (3-metil-butil)-trifenil-fosfonio

La reacción de bromuro de 3-metilbutilo (6,4 g, 42,0 mmol) con trifenilfosfina (10,0 g, 40,0 mmol) siguiendo el procedimiento de 2c da el compuesto del título como un sólido blanco (2,6 g). EM (m/e): 335 (M+H).

c: Éster etílico del ácido (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-5-metil-hex-2-enoico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54d, la oxidación del éster etílico del ácido (E)-5-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-hex-2-enoico (840 mg, 3,01 mmol) con oxone® (2,4 g, 3,9 mmol) en metanol da el compuesto del título como un aceite amarillo (848 mg). EM (m/e): 311 (M+H).

d: (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-5-metil-hex-2-en-1-ol

15 La reducción del éster etílico del ácido (E)-2-isobutil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-5-metil-hex-2-enoico (840 mg, 2,71 mmol) con DIBAL en tolueno (4,9 ml, 5,95 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 54e da el compuesto del título como un sólido amorfo (615 mg). EM (m/e). 251 ([M-H₂O]+H).

e: (±)-(E)-[2-isobutil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54f, la reacción de (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-5-metil-hex-2-en-1-ol (615 mg, 2,29 mmol), dietilzinc en tolueno (8,3 ml, 9,16 mmol) y diyodometano (1,5 ml, 18,32 mmol) durante 18 h a 60°C da el compuesto del título como un sólido amorfo (280 mg). EM (m/e): 265 ([M-H₂O]+H).

20 f: Ácido (±)-(E)-2-isobutil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

La oxidación de (±)-(E)-[2-isobutil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol (280 mg, 0,99 mmol) con óxido de cromo (399 mg, 3,99 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 54 g da el compuesto del título como un sólido blanco (158 mg).

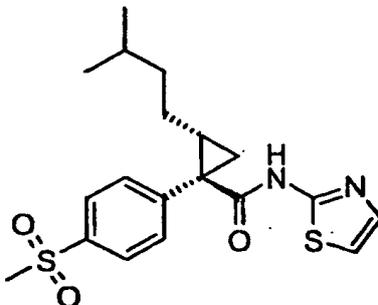
EM (m/e): 251 ([M-CO₂]-H).

25 g: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-isobutil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

30 Se añade TBTU (188 mg, 0,58 mmol) y trietilamina (0,15 ml, 1,07 mmol) a una solución de ácido (±)-(E)-2-isobutil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (158 mg, 0,54 mmol) en 4 ml de THF y la mezcla resultante se agita durante 5 min a temperatura ambiente. Se añade luego una solución de 2-aminotiazol (58,7 mg, 0,58 mmol) en 1,0 ml de THF y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se evapora el disolvente en vacío y el sólido resultante se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice. La elución con un gradiente de 100% de diclorometano a 5% de metanol en diclorometano y la posterior recristalización en hexano/acetato de etilo da el

compuesto del título como un sólido blanco (67 mg). RMN ^1H (d_6 -DMSO) δ = 0,12-0,26 (m, 1H), 0,84-0,93 (m, 6H), 1,17-1,24 (m, 1H), 1,37-1,47 (m, 1H), 1,54-1,77 (m, 1H), 1,90-1,98 (s, 1H), 2,15-2,27 (m, 1H), 3,14-3,19 (m, 3H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,56-7,64 (m, 2H), 8,00-8,07 (m, 2H), 8,26-8,47 (m, 1H). EM (m/e): 379 (M+H).

5 **Ejemplo 4: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-2-(3-metil-butil)-ciclopropanocarboxílico**



a: Éster etílico del ácido (E)-6-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-hept-2-enoico

La olefinación de bromuro de (4-metil-pentil)-trifenilfosfonio (3,37 g, 7,88 mmol) siguiendo el procedimiento de 2a da el compuesto del título como un aceite incoloro (320 g). EM (m/e): 293 (M+H).

10 **b: Bromuro de (4-metil-pentil)-trifenilfosfonio**

La reacción de 1-bromo-3,3-dimetilbutano (5 g, 30 mmol) con trifenilfosfina (7,4 g, 28 mmol) siguiendo el procedimiento de 2c da el compuesto del título como un sólido blanco (3,4 g). EM (m/e): 347 (M+H).

c: Éster etílico del ácido (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-6-metil-hept-2-enoico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54d, la oxidación de éster etílico del ácido 6-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-hept-2-enoico (320 mg, 1,09 mmol) con oxone® (0,87 mg, 1,4 mmol) en metanol da el compuesto del título como un aceite amarillo (327 mg). EM (m/e): 325 (M+H).

d: (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-6-metil-hept-2-en-1-ol

20 La reducción del éster etílico del ácido (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-6-metil-hept-2-enoico (320 mg, 1,09 mmol) con DIBAL en tolueno (1,96 ml, 2,4 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 54e da el compuesto del título como un sólido amorfo (275 mg). EM (m/e): 283 (M+H).

e: (\pm)-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-2-(3-metil-butil)-ciclopropil]-metanol

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54f, la reacción de (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-5-metil-hex-2-en-1-ol (270 mg, 0,95 mmol), dietilzinc en tolueno (3,79 ml, 3,8 mmol) y diyodometano (0,61 ml, 7,6 mmol) durante 18 h a 60°C da el compuesto del título como un sólido amorfo (114 mg). EM (m/e): 297 (M+H).

25 **f: Ácido (\pm)-(E)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-2-(3-metil-butil)-ciclopropanocarboxílico**

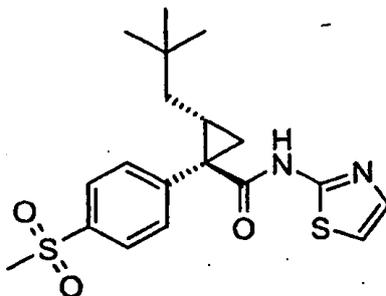
La oxidación de (\pm)-(E)-[1-(4-metanosulfonil-fenil)-2-(3-metil-butil)-ciclopropil]-metanol (110 mg, 0,38 mmol) con óxido de cromo (151 mg, 1,51 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 54g da el compuesto del título como un sólido blanco (109 mg). EM (m/e): 311 (m+H).

g: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-2-(3-metil-butil)-ciclopropanocarboxílico

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2h, la reacción del ácido 1-(4-metanosulfonil-fenil)-2-(3-metil-butil)-ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,32 mmol) con TBTU (111 mg, 0,35 mmol), trietilamina (0,089 ml, 0,644 mmol) y

2-aminotiazol (35,0 mg, 0,35 mmol) da el compuesto del título como cristales blancos. (23,0 g). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ= 0,64-0,78 (m, 6H), 1,10-1,28 (m, 4H), 1,29-1,48 (m, 2H), 1,53-1,61 (m, 1H), 1,83-1,98 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 7,15-7,24 (m, 1H), 7,40-7,48 (m, 1H), 7,59-7,69 (m, 2H), 7,86-7,95 (m, 2H), 11,55 (m, 1H). EM (m/e): 393 (M+H).

5 **Ejemplo 5: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-(2,2-dimetil-propil)-1-(4-metanosulfonil-fenil)- ciclopropano-carboxílico**



a: Éster etílico del ácido (E)-5,5-dimetil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-hex-2-enoico

10 Se añade bistrimetilsililamida sódica (4,67 ml, 2,0 m en THF, 9,35 mmol) a una solución de bromuro de (3,3-dimetil-butyl)fosfonio (4,00 g, 9,35 mmol) en CH₂Cl₂/THF a 0°C. Se disuelve éster etílico del ácido (4-metilsulfanil-fenil)-oxo-acético (preparado como describen T. Barnish y otros, J. Med. Chem. 1981, 24, 399-404) en THF y la solución resultante se añade a la mezcla de reacción a 78°C. Se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade agua y se somete a extracción 3X con diclorometano, se seca sobre sulfato sódico y se concentra en vacío, obteniéndose 2,79 g de material en bruto como un aceite amarillo. Se purifica más este material por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100% de hexano a 50:50 de hexano:diclorometano, obteniéndose un aceite incoloro (700 mg). EM (m/e): 293 (M+H).

b: Bromuro de (4-metil-pentil)-trifenil-fosfonio

20 Se disuelve 1-bromo-3,3-dimetilbutano (9,6 g, 58,15 mmol) en tolueno, se añade trifenilfosfina (13,8 g, 55,2 mmol) y se agita a 80°C durante 4 días en un tubo de vidrio cerrado y 3 días en un autoclave a 400 kPa y 190°C. Se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se aísla el producto por cristalización en éter, como un sólido blanco (9,8 g). EM (m/e): 347 (M+H).

c: Éster etílico del ácido (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-5,5-dimetil-hex-2-enoico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54d., la oxidación del éster etílico del ácido (E)-5,5-dimetil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-hex-2-enoico (680 mg, 2,34 mmol) con oxone® (1,86 g, 3,0 mmol) en metanol da el compuesto del título como un aceite amarillo (720 mg). EM (m/e): 325 (M+H).

d: (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-5,5-dimetil-hex-2-en-1-ol

La reducción de éster etílico del ácido (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-5,5-dimetil-hex-2-enoico (710 mg, 2,15 mmol) con DIBAL en tolueno (3,85 ml, 4,67 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 54e da el compuesto del título como un sólido amorfo (350 mg). EM (m/e): 283 (M+H).

e: (±)-(E)-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54f, la reacción de (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-5,5-dimetil-hex-2-en-1-ol (340 mg, 1,2 mmol), dietilzinc en tolueno (4,78 ml, 4,8 mmol) y diyodometano (0,77 ml, 9,6 mmol) durante 18 h a 60°C da el compuesto del título como un sólido amorfo (236 mg). EM (m/e): 279 ([M-H₂O]+H).

f: Ácido (±)-(E)-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropano-carboxílico

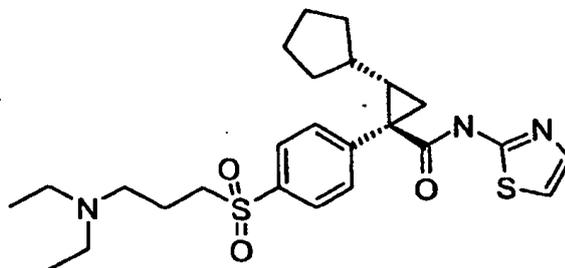
La oxidación de (±)-(E)-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol (230 mg, 0,77 mmol) con

óxido de cromo (300 mg, 3 mmol) siguiendo el procedimiento del ejemplo 54g da el compuesto del título como un sólido blanco (155 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,72-2,20 (m, 14H), 2,93-3,15 (s, 3H), 7,40-7,53 (m, 2H), 7,84-7,97 (m, 2H).

g: Tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-(2,2-dimetil-propil)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 2h, la reacción del ácido 2-(2,2-dimetil-propil)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (150 mg, 0,48 mmol) con TBTU (163 mg, 0,52 mmol), trietilamina (0,132 ml, 0,96 mmol) y 2-aminotiazol (51,0 mg, 0,52 mmol) da el compuesto del título como cristales blancos (47,0 mg). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ= 0,01-0,12 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 1,31-1,40 (m, 1H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,87-7,93 (m, 2H), 11,44 (m, 1H). EM (m/e): 393 (m+H).

Ejemplo 6: Tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-cicloptil-1-[4-(3-dietilamino-propano-1-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



a: Éster etílico del ácido (E)-2-[4-(3-benciloxi-propilsulfanil)-fenil]-3-cicloptil-acrílico

15 Se añade acetato potásico (1,7 g, 17,3 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2]bi[[1,3,2]dioxaboranilo] (1,6 g, 6,35 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (ii) -diclorometano (424 mg, 0,58 mmol) a una solución de 1-(3-benciloxi-propilsulfanil)-4-bromo-benceno (1,95 g, 5,77 mmol) en 15 ml de DMF y se agita durante 1 h a 80°C. Se añade luego éster etílico del ácido (Z)-2-bromo-3-cicloptil-acrílico (2,85 g, 11,54 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (ii) diclorometano (424 mg, 0,58 mmol) y solución de carbonato sódico (2M, 14,0 ml, 28,0 mmol) y se agita a 80°C durante la noche. Se añaden 100 ml de acetato de etilo y se filtra. Se lava con agua y salmuera, se filtra a través de papel de filtro hidrófobo y se concentra. Posterior purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano da el compuesto del título como un aceite amarillo (4,37 mg). EM (m/e): 425 (M+H).

b: Éster etílico del ácido (E)-2-[4-(3-benciloxi-propano-1-sulfonil)-fenil]-3-cicloptil-acrílico

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54d, la reacción de éster etílico del ácido (E)-2-[4-(3-benciloxi-propilsulfanil)-fenil]-3-cicloptil-acrílico (4,51 g, 10,6 mmol) disuelto en metanol con una solución de oxone® (8,46 g, 13,8 mmol en 167 ml de agua) y durante 18 h a temperatura ambiente da el compuesto del título como un aceite amarillo (2,9 g). EM (m/e): 479 (M+Na).

c: (E)-2-[4-(3-benciloxi-propano-1-sulfonil)-fenil]-3-cicloptil-prop-2-en-1-ol

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54e, la reacción del éster etílico del ácido (E)-2-[4-(3-benciloxi-propil-sulfonil)-fenil]-3-cicloptil-acrílico (2,05 g, 4,49 mmol) con DIBAL en tolueno (9,43 ml, 11,2 mmol) y durante 1 h a temperatura ambiente da el compuesto del título como un aceite (1,45 g). EM (m/e): 415 (M+H).

d: (+)-(E)-{1-[4-(3-benciloxi-propano-1-sulfonil)-fenil]-2-cicloptil-ciclopropil}-metanol

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54f, la reacción de (E)-2-[4-(3-benciloxi-propano-1-sulfonil)-fenil]-3-cicloptil-prop-2-en-1-ol (1,45 g, 3,5 mmol) con dietilzinc en tolueno (9,6 ml, 1,1M en tolueno, 10,5 mmol) y diyodometano (2,81 g, 10,5 mmol) y durante 72 h a 60°C da el compuesto da el compuesto de título como un aceite amarillo (1,42 g). EM (m/e): 451 (M+Na).

e: Ácido (±)-(E)-{1-[4-(3- benciloxi-propan-1-sulfonil)-fenil]-2-ciclopentil-ciclopropanocarboxílico

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54g, la reacción de (±)-(E)-{1-[4-(3- benciloxi-propano-1-sulfonil)-fenil]-2-ciclopentil-ciclopropil}-metanol (1,42 g, 3,3 mmol) con una solución de óxido de cromo (4,6 ml de una solución de 1,33 g de óxido de cromo disuelto en 1,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y diluido con agua a un volumen total de 5 ml) da el compuesto del título como un aceite (960 mg). EM (m/e): 443 (M+H).

f: Ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-hidroxi-propan-1-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

10 Se disuelve ácido (±)-(E)-{1-[4-(3- benciloxi-propan-1-sulfonil)-fenil]-2-ciclopentil-ciclopropanocarboxílico (950 mg, 2,15 mmol) en 250 ml de metanol, se añade paladio (al 10% sobre carbón, 200 mg) y se agita bajo atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 1 h. Se filtra y se concentra, obteniéndose el producto en bruto. La purificación posterior por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con diclorometano:metanol 99:1, da el compuesto del título como un aceite (550 mg). EM (m/e): 353 (M+H).

g: Ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-[3-(tolueno-4-sulfonilo)-propan-1-sulfonil]-fenil]-ciclopropanocarboxílico

15 Se disuelve ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-hidroxi-propan-1-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (450 mg, 1,28 mmol) en 100 ml de diclorometano. La solución se enfría a 0°C y se añade piridina (2,1 ml, 25,6 mmol), se agita durante 15 min y se añade lentamente cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (2,44 g, 12,8 mmol). Se agita la solución resultante a t.a. durante 72 h. Para el desarrollo del proceso se añade diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 0,5 N, agua y salmuera. Se filtra la fase orgánica a través de papel de filtro hidrófobo y se concentra. Se purifica el material resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, obteniéndose 670 mg del compuesto del título como un aceite incoloro. EM (m/e): 505 (M+H).

20

h: Éster (±)-(E)-3-[4-[2-ciclopentil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-bencenosulfonil]-propílico del ácido tolueno-4-sulfónico

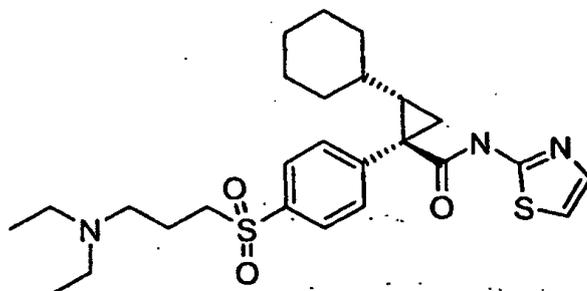
25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 39g, la reacción del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-[3-(tolueno-4-sulfonilo)-propan-1-sulfonil]-fenil]-ciclopropanocarboxílico (120 mg, 0,24 mmol) con TBTU (8,3 mg, 0,26 mmol), 2-aminotiazol (26 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,48 mmol) en 10 ml de THF, y añadiendo de nuevo después de 48 h TBTU (83 mg, 0,26 mmol), 2-aminotiazol (26 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,48 mmol), con mantenimiento a t.a. durante 4 h, se obtiene el compuesto del título como un aceite (40 mg). EM (m/e): 589 (M+H).

i: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-dietilaminopropan-1-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

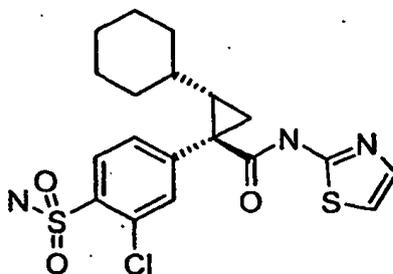
30 Se disuelve el éster 3-[4-[2-ciclopentil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-bencenosulfonil]-propílico del ácido (±)-(E)-tolueno-4-sulfónico (40 mg, 0,07 mmol) en 10 ml de THF y se añade dietilamina (50 mg, 0,68 mmol). Se agita a t.a. durante 72 h y a 55°C durante 24 h. Se concentra en vacío, se añaden 10 ml de acetonitrilo, dietilamina (0,04 ml, 0,34 mmol), carbonato potásico (94 mg, 0,68 mmol) y se mantiene a reflujo durante 5 h. Se concentra en vacío, se diluye con diclorometano y se lava con agua y salmuera. Se filtra a través de papel hidrófobo y se concentra. Se purifica el material remanente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 99:1 de diclorometano:metanol (NH₃), obteniéndose 10 mg de un aceite incoloro. Se purifica este material por HPLC preparativa (Microsorb^{MC} 60 C18 eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de agua(+0,1% de TFA):acetonitrilo), obteniéndose el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (4,5 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,71-0,94 (m, 2H), 1,22-1,50 (m, 14H), 1,76-1,89 (m, 1H), 2,25-2,42 (m, 3H), 3,05-3,44 (m, 8H), 6,98-7,10 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,90-7,99 (m, 2H).EM (m/e): 490 (M+H).

35

40

Ejemplo 7: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-[4-(3-dietilamino-propan-1-sulfonyl)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

5 Se disuelve éster 3-{4-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-bencenosulfonyl}-propílico del ácido (±)-(E)-metanosulfónico (50 mg, 0,10 mmol) en 5,0 ml de NMP y se añade dietilamina (139 mg, 1,90 mmol). Se agita a t.a. durante 48 h. Se diluye con acetato de etilo y se lava con salmuera. Se filtra a través de papel hidrófobo y se concentra. Se purifica el aceite remanente (270 mg) por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 99:1 de diclorometano:metanol (NH₃), obteniéndose 12 mg de un aceite incoloro. Se purifica este material por HPLC preparativa (Microsorb^{MC} 60 C18 eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de agua(+0,1% de TFA):acetonitrilo),
 10 obteniéndose el compuesto del título como una sal del ácido trifluoroacético (14 mg). RMN ¹H (d₆-DMSO) δ=0,12-0,31 (m, 1H), 0,63-0,83 (m, 1H), 0,86-1,23 (m, 10H), 1,39-1,70 (m, 7H), 1,88-2,03 (m, 3H), 3,05-3,16 (m, 6H), 3,38-3,50 (m, 2H), 7,14-7,25 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 1H), 7,62-7,73 (m, 2H), 7,85-7,93 (m, 2H), 9,14-9,33 (ba, s, 1H), 11,42-11,64 (ba, s, 1H). EM (m/e): 504 (M+H).

Ejemplo 8: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-1-(3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico

15

a: (E)-2-cloro-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-vinil)-bencenosulfonamida

De acuerdo con el ejemplo 26b, la reacción de 4-bromo-2-cloro-bencenosulfonamida (1,0 g, 3,7 mmol), aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II)-diclorometano (271 mg, 0,37 mmol), (E)-3-ciclohexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,5 g, 5,5 mmol) y solución acuosa de carbonato sódico (2M, 3,60 ml, 7,40 mmol) en 15 ml de DMF a 80°C y purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 70:30 a 50:50 de hexano:acetato de etilo da el compuesto del título como un aceite (1,34 g). EM (m/e): 312 [(M-H₂O)H].

20

b: (±)-(E)-2-cloro-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-ciclopropil)-bencenosulfonamida

Se añade una solución de dietilzinc en tolueno (1,1 M, 11,0 ml, 12,0 mmol) a una solución de (E)-2-cloro-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-vinil)-bencenosulfonamida (800 mg, 2,43 mmol) en 1,2-diclorometano (40 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 60°C y se añade diyodometano (1,65 ml, 24,0 mmol). Se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 48 h. Se diluye la mezcla con diclorometano (100 ml) y se lava con ácido clorhídrico 1N, solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se seca la capa orgánica, se filtra y se concentra. Se añade hexano (100 ml), se agita y se filtra. Se descarta el filtrado y se añade etanol al sólido. Se filtra y se concentra el filtrado,

25

obteniéndose el compuesto del título en bruto como un aceite (500 mg). EM (m/e): 326 [(M-H₂O)+H].

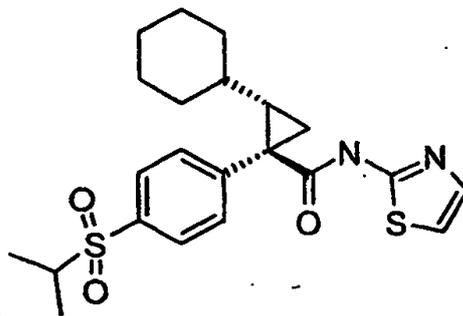
c: Ácido (±)-(E)-1-(3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico

5 De acuerdo con el procedimiento del ejemplo 54g, la reacción de (±)-(E)-2-cloro-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-ciclopropil)-bencenosulfonamida (850 mg, 2,43 mmol) durante 1 h a 0°C después de la adición del óxido de cromo (2 ml de una solución de 1,33 g de óxido de cromo disueltos en 1,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y dilución con agua a un volumen total de 5 ml) da el compuesto del título en bruto como un sólido (460 mg). La purificación de este material por adición de hexano, filtración y desechando el filtrado da el compuesto del título (410 mg). EM (m/e): 312 [(M-CO₂)-H].

d: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-1-(3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico

10 De acuerdo con el ejemplo 2h, la reacción del ácido (±)-(E)-1-(3-cloro-4-sulfamoil-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico (310 mg, 0,87 mmol), TBTU (41,6 g, 1,31 mmol), trietilamina (0,27 ml, 2,18 mmol) y 2-aminotiazol (131 mg, 1,31 mmol) en 10,0 ml de THF y la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 98:2 de diclorometano:etanol (NH₃) da el compuesto del título en bruto. La purificación posterior de este material por HPLC preparativa (Microsorb® 50 C 18, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de agua (+0,1% de TFA:acetonitrilo) da el compuesto del título como sal de TFA (7,6 mg). RMN ¹H (d₆-acetona) δ= 0,30-0,47 (m, 1H), 0,76-1,89 (m, 13H), 6,75-6,85 (ba, 1H), 7,04-7,14 (m, 1H), 7,29-7,41 (m, 1H), 7,61-7,69 (m, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 8,05-8,13 (m, 1H). EM (m/e): 440 (M+H).

Ejemplo 9: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



a: 1-bromo-4-isopropilsulfanil-benceno

20 Se disuelve 4-bromo-bencenotiol (2,6 g, 13,2 mmol) en 150 ml de acetona, se añade carbonato potásico (2,0 g, 14,5 mmol) y 2-bromo-propano (1,8 g, 14,5 mmol) y se agita durante 2 días a t.a. Se evapora el disolvente en vacío, se añade agua y se somete a extracción con diclorometano. Se filtra a través de un papel hidrófobo y se concentra. La purificación del material resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo 98:2, da el compuesto del título como un aceite amarillo (2,06 g). EM (m/e): 231 [(⁷⁰Br)M], 233 [(⁸¹Br)M].

b: Éster etílico del ácido (E)-3-ciclohexil-2-(4-isopropilsulfanil-fenil)-acrílico

30 Se añade acetato potásico (2,5 g, 26 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2]bi[[1.3.2]dioxaboranilo] (2,42 g, 9,52 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]paladio(II).diclorometano (629 mg, 0,86 mmol) a una solución de 1-bromo-4-isopropilsulfanil-benceno (2,0 g, 8,65 mmol) en 30 ml de DMF y se agita a 80°C durante 2 h. Se añade luego éster etílico del ácido (Z)-2-bromo-3-ciclohexil-acrílico (4,5 g, 17,3 mmol), aducto dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocen]paladio(II)-diclorometano (629 mg, 0,86 mmol) y solución de carbonato sódico(2M, 21,0 ml, 42,0 mmol) y se agita a 80°C durante la noche. Se añaden 100 ml de acetato de etilo y se filtra. Se lava con agua y salmuera, se filtra a través de un papel de filtro hidrófobo y se concentra. Se purifica seguidamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 98:2 de hexano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del título como un aceite amarillo (1,24 g). EM (m/e): 333 (M+H).

c: Éster etílico del ácido (E)-3-ciclohexil-2-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-acrílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54d, la oxidación del éster etílico **del ácido** (E)-3-ciclohexil-2-(4-isopropilsulfanil-fenil)-acrílico (1,25 g, 3,76 mmol) con oxone® (2,77 g, 4,51 mmol) en metanol da el compuesto del título como un aceite amarillo (848 mg). EM (m/e): 365 (M+H).

d: (E)-3-ciclohexil-2-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-prop-2-en-1-ol

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54e, la reacción del ácido (E)-3-ciclohexil-2-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-acrílico (930 mg, 2,55 mmol) y DIBAL en tolueno (1M, 6,38 ml, 6,38 mmol) da el compuesto del título como un aceite (4,96 g). EM (m/e): 323 (M+H).

e: (+)-(E)-[2-ciclohexil-1-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropil]-metanol

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54f, la reacción de (E)-3-ciclohexil-2-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-prop-2-en-1-ol (740 mg, 2,3 mmol) con dietilzinc en tolueno (10 ml, 11,5 mmol) y diyodometano (6,16 g, 23 mmol) con mantenimiento durante 18 h a 60°C da el compuesto del título como un aceite incoloro (450 mg). EM (m/e): 337 (M+H).

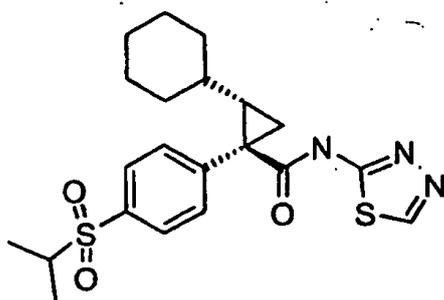
f: Ácido (+)-(E)-2-ciclohexil-1-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54g, la reacción de (+)-(E)-[2-ciclohexil-1-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropil]-metanol (450 mg, 1,34 mmol) con una solución de óxido de cromo (1,5 ml de una solución de 1,33 g de óxido de cromo disuelto en 1,2 ml de ácido sulfúrico concentrado y diluida la solución a un volumen total de 5 ml) da el compuesto del título como un aceite (210 mg). EM (m/e): 351 (M+H).

g: Tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-ciclohexil-1-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

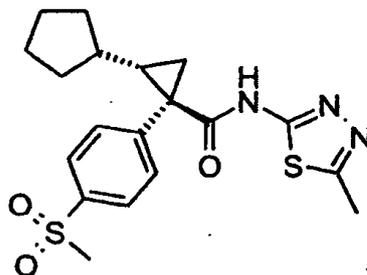
20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 39e, la reacción del ácido (+)-(E)-[2-ciclohexil-1-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (30 mg, 0,086 mmol) con TBTU (3,3 mg, 0,01 mmol), 2-aminotiazol (10 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,021 ml, 0,17 mmol) en 5 ml de THF da el compuesto del título en bruto. La purificación de este material por HPLC preparativa (Microsorb^{MC} 60 C 18, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de agua (+0,1% de TFA):acetronitrilo) da el compuesto del título como sal del ácido trifluoroacético (3,43 mg). RMN ¹H (d₆-acetona) δ= 0,25-0,40 (m, 1H), 0,73-1,83 (m, 18H), 2,00-2,14 (m, 1H), 3,25-3,39 (m, 1H), 7,11-7,20 (m, 1H), 7,36-7,46 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 7,88-7,97 (m, 2H). EM /m/e): 433 (M+H).

Ejemplo 10: [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-ciclohexil-1-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 39g, la reacción del ácido (+)-(E)-[2-ciclohexil-1-[4-(propan-2-sulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (75 mg, 0,21 mmol) con TBTU (81 mg, 0,26 mmol), [1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (26 mg, 0,26 mmol) y trietilamina (0,052 ml, 0,43 mmol) en 10 ml de THF a 50°C da el compuesto del título (42,2 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,15-0,32 (m, 1H), 0,80-1,82 (m, 18H), 2,02-2,14 (m, 1H), 3,21-3,36 (m, 1H), 7,59-7,69 (m, 2H), 7,94-8,03 (m, 2H), 8,70-8,78 (sa, 1H), 8,80 (s, 1H). EM (m/e): 434 (M+H).

35 **Ejemplo 11: (5-metil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropano-carboxílico**



a: Ciclopentancarbaldehído

5 Se disuelve ciclopentil-metanol (100 g, 1 mmol) en diclorometano (0,5 l) y se añade a una suspensión de clorocromato de piridinio (270 g, 1,25 mmol) y celita® (250 g) en diclorometano (1,5 l) y se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Se añade dietil éter y se filtra la mezcla a través de un lecho corto de gel de sílice. Se evapora a sequedad, obteniéndose el producto del título como un aceite que contiene disolvente residual (103 g). CG-EM (m/e): 98 (M+).

b: Éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-acrílico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54a, la reacción de fosfinoacetato de trietilo (196 g, 870 mmol) con hidruro sódico lavado con hexano (al 60% en aceite mineral, 35 g, 870 mmol) en THF (1200 ml) y ciclopentancarbaldehído (86 g, 870 mmol) en THF (300 ml) da el producto del título como un aceite (59,1 g). EM (m/e): 169,1 (M+H).

c: Éster etílico del ácido (Z)-2-bromo-3-ciclopentil-acrílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54b, la reacción del éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-acrílico (87 g, 520 mmol) con bromo (29,3 ml, 572 mmol) y trietilamina (90 ml, 650 mmol) da el compuesto del título como un aceite (83,5 g). CG-EM (m/e): 247 (M+).

d: Éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metilsulfonil-fenil)-acrílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54c, la reacción del éster etílico del ácido (Z)-2-bromo-3-ciclopentil-acrílico (56,8 g, 229 mmol) con ácido 4(metiltio)benzenoborónico (46,3 g, 276 mmol) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0) (10,4 g, 3% en moles) en una mezcla de tolueno (1600 ml), etanol (421 ml) y solución acuosa 2M de carbonato sódico (420 ml) da el compuesto del título como un aceite (56,9 g). EM (m/e): 291,2 (M+H).

e: Éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-acrílico

25 Se añade una suspensión de oxone® (113 g, 183 mmol) en agua (600 ml) a una solución de éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metilsulfonil-fenil)-acrílico (24,2 g, 83 mmol) en acetona (600 ml). Se agita durante la noche y luego se añade agua (500 ml). Se somete a extracción con diclorometano (2 x 500 ml) la mezcla resultante. Se combinan los extractos, la combinación se lava con salmuera (2 x 500 ml), se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente en vacío, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blancuzco (25,8 g). EM (m/e): 323,4 (M+H).

f: (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-prop-2-en-1-ol

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54e, la reacción de DIBAL en tolueno (208 ml, 1,5 M, 402 mmol) con éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-acrílico (51,8 g, 160 mmol) da el compuesto del título como un sólido (45 g). EM (m/e): 303,4 (M+Na).

g: (+)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54f, la reacción de dietilzinc en hexanos (453 ml, 1,0 M, 453 mmol) con (E)-

3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-prop-2-en-1-ol (33,3 g, 113 mmol) en tolueno (1500 ml) y diyodometano (242 g, 906 mmol) da el compuesto del título (61 g). EM (m/e): 317,4 (M+Na).

h: Ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

5 Se añade ácido sulfúrico concentrado (32 ml) a una solución enfriada con hielo de óxido de cromo (37,4 g, 374 mmol) en agua (40 ml) y luego la solución resultante se diluye a un volumen total de 140 ml. Se añade esta solución a gotas a una solución de (+)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol (20 g, 68 mmol) en acetona (400 ml) a 0°C. Después de haber agitado la mezcla de reacción durante 2 h, se añade cuidadosamente isopropanol (15 ml) y se agita durante 15 min. Se añade agua (1000 ml) y éter (500 ml). Se separan las dos fases resultantes y la capa acuosa se somete a extracción con éter (2 x 500 ml). Se combinan la capa orgánica y los extractos y la combinación se seca sobre sulfato magnésico. Se filtra y se concentra el filtrado. Se disuelve en cloroformo (500 ml) y se extrae a hidróxido sódico 2M. Se acidifica la capa acuosa con ácido clorhídrico 2 M y se somete a extracción con cloroformo. Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se seca sobre sulfato magnésico y se filtra. Se concentra el filtrado, obteniéndose el compuesto del título como un sólido amarillo (15,4 g). EM (m/e): 307 (M-H).

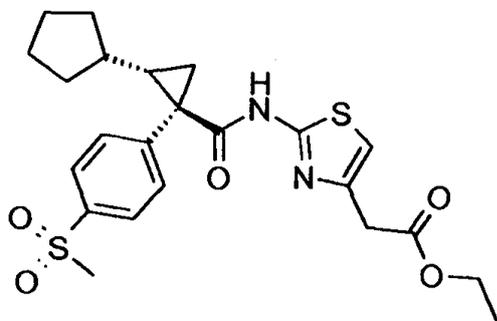
15 **i: Cloruro de (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarbonilo**

Se pone en suspensión ácido (+)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (1,234 g, 4 mmol) en SOCl₂ (10 ml). Se agita durante la noche, luego se evapora en vacío. El residuo se redissuelve en éter y se evapora, se repite dos veces, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blancuzco. RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,78-0,94 (m, 1H), 1,29-1,79 (m, 9H), 2,06-2,13 (m, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,90-7,98 (m, 2H).

j: (5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

25 Se añade a gotas cloruro de (+)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarbonilo (54,3 mg, 0,166 mmol, disueltos en 0,5 ml de THF) a una solución en agitación de 5-metil-[1,3,4]tiadiazol-2-il-amina (11,5 mg, 0,10 mmol) y diisopropiletilamina (0,175 ml, 1 mmol) en 0,5 ml de THF/DMF (4:1). Se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se añade resina DETA (0,1 g, que carga 7,44 mmol N/g, Polymer Laboratories) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. Se filtra, se lava la resina con diclorometano y se evaporan los filtrados combinados. Se purifica el material en bruto por HPLC en fase inversa (X Terra MS C 18, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de agua (+0,1% de TFA):acetonitrilo), obteniéndose el compuesto del título (14,2 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,75-0,93 (m, 1H), 1,21-1,73 (m, 9H), 1,79-1,88 (m, 1H), 2,10-2,24 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 7,59-7,71 (m, 2H), 7,98-8,10 (m, 2H). EM (m/e): 406,1 (M+H).

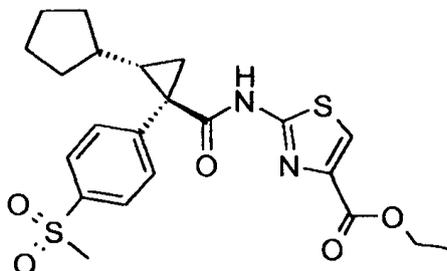
Ejemplo 14: Éster etílico del ácido (+)-(E)-2-([ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino)-tiazol-4-il)-acético



35 Usando el procedimiento del ejemplo 11j, usando cloruro de (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonilfenil)-ciclopropanocarbonilo (54,3 mg, 0,166 mmol, disueltos en 0,5 ml de THF) y éster etílico del ácido (2-amino-tiazol-4-il)-acético (21,5 mg, 0,12 mmol) y diisopropiletilamina (0,175 ml, 1 mmol) en 0,5 ml de THF se obtiene el compuesto del título como la sal trifluoroacetato (7,3 mg). TMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,21-0,93 (m, 1H), 1,22-1,53 (m, 8H), 1,54-1,73 (m, 4H), 1,77-1,83 (m, 1H), 2,11-2,23 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 4,16 (q, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H),

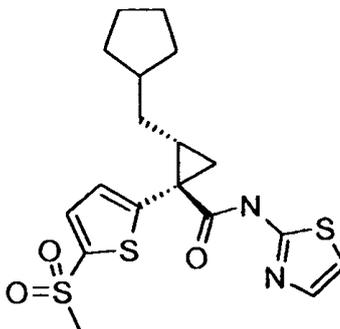
7,97-8,05 (m, 2H). EM (m/e): 4,77,1 (M+H).

Ejemplo 15: Éster etílico del ácido (+)-(E)-2-([2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarbonil]-amino)-carboxílico



- 5 Usando el procedimiento del Ejemplo 11j usando cloruro de (+)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonilfenil)-ciclopropanocarbonilo (54,3 mg, 0,166 mmol), disueltos en 0,5 ml de THF) y éster etílico del ácido 2-amino-tiazol-4-carboxílico (15,7 mg, 0,09 mmol) y diisopropiltilamina (0,175 ml, 1 mmol) en 0,5 ml de THF, se obtiene el compuesto del título (6,5 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ=0,73-0,90 (m, 1H), 1,28-1,51 (m, 8H), 1,53-1,73 (m, 4H), 1,80-1,87 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 4,37 (q, 2H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,55 (s, 1H).
10 EM (m/e): 463,0 (M+H).

Ejemplo de Referencia 16: Tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(Z)-2-ciclopentilmetil-1-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico



a: Bromuro de (2-ciclopentil-etil)-trifenil-fosfonio

- 15 Se disuelve (2-bromo-etil)-ciclopentano (15,25 g, 86,1 mmol) que se preparó de acuerdo con Chein. Pharm. Bull. 1992, 40,9, 2391-2398 en tolueno, se añade trifenilfosfina (22,58 g, 86,1 mmol) y se agita a 110°C durante 48 h. La mezcla de reacción se enfría a t.a., se concentra y se cristaliza el producto en dietil éter, obteniéndose 31,47 g de producto. EM (m/e): 359,0 (M+H).

b: Éster etílico del ácido (5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-oxo-acético

- 20 Se añade cloruro de etiloxalilo (15,4 g, 112,9 mmol) a una suspensión de cloruro de aluminio (17,34 g, 130,1 mmol) en 1,2-dicloroetano a 0°C y se agita a durante 20 min después de la adición. Se añade una solución de 2-metil-tiofeno (14 g, 107,6 mmol) en 1,2-dicloroetano y se mantiene a 0°C la temperatura de la mezcla de reacción. Después de la adición se deja que la mezcla de reacción se caliente a t.a. y se agita durante la noche. Se controla el final de la reacción por CLEM. La mezcla de reacción se vierte en hielo/agua, la capa acuosa se somete a extracción con diclorometano, se seca la combinación de las capas orgánicas sobre sulfato sódico y se eliminan los disolventes en vacío, obteniéndose 22,9 g del producto en bruto. Se purifica este material por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 70:30 de hexano:acetato de etilo, obteniéndose 13,9 g de una mezcla de éster etílico del ácido (5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-oxo-acético y éster etílico del ácido (3'-metilsulfanil-tiofen-2-il)-oxo-acético.
25 EM (m/e): 231,0 (M+H).

c: Éster etílico del ácido (Z)-4-(ciclopentil-2-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-but-2-enoico

Se añade t-butoxido de potasio (4,34 ml, 1,0M en THF, 4,34 mmol) a una mezcla de bromuro de (2-ciclopentil-etil)-trifenilfosfonio (1,91 g, 3,34 mmol) en THF a t.a. a gotas y se agita durante 3 h. Se añade una solución de éster etílico del ácido (Z)-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-oxo-acético (1,0 g, 4,34 mmol) en THF (4 ml) y se agita durante 16 h.

5 Se concentra la mezcla de reacción, se añade agua y se somete a extracción con diclorometano. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se lava con cloruro sódico saturado y se seca sobre sulfato sódico. Se elimina el disolvente y el producto en bruto se purifica por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100:0 a 85:15 de hexano:acetato de etilo, obteniéndose 804 mg de producto purificado. EM (m/e): 311,0 (M+H).

d: Éster etílico del ácido (Z)-4-(ciclopentil-2-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-but-2-enoico

10 Se añade una suspensión de oxone® (2,07 g, 3,37 mmol) en agua (10 ml) a una solución de éster etílico del ácido (Z)-(4-ciclopentil-2-(5-metilsulfanil-tiofen-2-il)-but-2-enoico (804 mg, 2,59 mmol) en metanol (14 ml). Se agita durante 1 h, se controla por CLEM la terminación de la reacción. Se filtra la mezcla de reacción, se concentra el filtrado y se somete el residuo a extracción con diclorometano. Se combinan los extractos y la combinación se lava con solución de cloruro sódico acuoso saturado, se seca con sulfato sódico y se elimina el disolvente en vacío, obteniéndose 939 mg del producto. EM (m/e): 343,0 (m+H).

15

e: (Z)-4-(ciclopentil-2-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-but-en-1-ol

Se añade una solución de DIBAL (5,41 g, 1,2 M en tolueno, 6,48 mmol) a gotas a lo largo de 1 h a una solución de éster etílico del ácido (Z)-4-(ciclopentil-2-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-but-2-enoico (939 mg, máx. 2,59 mmol) en THF (5 ml) a -78°C. Se deja luego que la mezcla de reacción se caliente lentamente a t.a. y se agita durante 18 h. Se añade metanol (1,5 ml) a -78°C y se deja que la mezcla de reacción se caliente a t.a. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (15 ml) y tartrato sodopotásico (15 ml). Luego se somete a extracción la capa acuosa con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente en vacío, obteniéndose 812 mg de producto en brutos EM (m/e): 323,0 (M+Na).

20

f: (+)-(Z)-[2-ciclopentilmetil-1-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-ciclopropil]-metanol

Se añade una solución de dietilzinc (11,8 ml, 1,1 M, 12,95 mmol) a una solución de (Z)-4-(ciclopentil-2-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-but-en-1-ol (812 mg, máx. 2,59 mmol) en tolueno (40 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 60°C y se añade diyodometano (2,09 ml, 25,9 mmol) a gotas a lo largo de 2 h. Luego se agita la mezcla de reacción a 60°C durante 16 h. Se trata la mezcla con ácido clorhídrico 1,0 M. Se lava la capa orgánica con solución saturada de NaHCO₃ y solución saturada de Na₂SO₄, se seca sobre sulfato sódico y se eliminan los disolventes en vacío, obteniéndose 1,27 g de producto en bruto. Se purifica por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de 8:2 a 4:6 de hexano:acetato de etilo, obteniéndose 234 mg del compuesto del título. EM (m/e): 337,0 (M+Na).

30

g: Ácido (±)-(Z)-[2-ciclopentilmetil-1-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico

35 Se añade ácido sulfúrico conc. (268 µl) a óxido de cromo (297 mg, 2,97 mmol) y luego se diluye con agua a un volumen total de 1,12 ml. Se añade esta solución a gotas a una solución de (+)-(Z)-[2-ciclopentilmetil-1-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-ciclopropil]-metanol (234 mg, 0,744 mmol) en acetona a 0°C. Después de haber agitado la mezcla de reacción durante 2 h, se añade cuidadosamente solución saturada de NaHCO₃. Se filtra la mezcla y se lava con acetato de etilo y agua. Se acidifica la fase acuosa con ácido clorhídrico 1,0 M y se somete a extracción con acetato de etilo. Se combinan las capas orgánicas y la combinación se lava con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se elimina el disolvente an vacío, obteniéndose 282 mg de producto en bruto. EM (m/e): 329,0 (M+H).

40

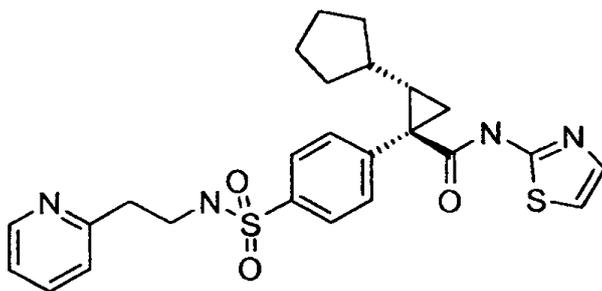
h: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(Z)-[2-ciclopentilmetil-1-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico

45 Se añade 2-amino-tiazol (208 mg, 2,08 mmol), TBTU (668 mg, 2,08 mmol) y trietilamina (627 µl, 4,46 mmol) a una solución de ácido (±)-(Z)-[2-ciclopentilmetil-1-(5-metanosulfonil-tiofen-2-il)-ciclopropanocarboxílico (282 mg, máx. 0,744 mmol) en THF. Se agita la solución durante 7 h y luego se concentra en vacío. El residuo se redissuelve en acetato de etilo (100 ml) y la solución resultante se lava con ácido cítrico saturado y solución saturada de NaHCO₃.

Se seca la capa orgánica sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina en vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en gel de sílice, obteniéndose 64,6 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,60-0,73 (m, 1H), 1,0-1,15 (m, 2H), 1,22-1,35 (m, 2H), 1,45-1,70 (m, 5H), 1,72-1,85 (m, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 6,97 (mc, 1H), 7,39 (mc, 1H), 7,70 (mc, 1H), 8,86 (sa, 1H). EM (m/e): 411,0 (M+H).

5

Ejemplo 26: Tiazol-2-ilamida del ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropano-carboxílico



a: 4-bromo-N-(2-piridin-2-il-etil)-bencenosulfonamida

10 Se añade una solución de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo (1,278 g, 5,0 mmol) en 10 ml de diclorometano a t.a. a una solución de 2-piridin-2-il-trietilamina (611 mg, 5,0 mmol) y trietilamina (708 µl, 5,0 mmol) en 5 ml de diclorometano a lo largo de un período de 20 min mediante una bomba de jeringa y se agita durante 12 h. Se añaden 20 ml de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la fase acuosa se somete a extracción con diclorometano. Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 4-bromo-N-(2-piridin-2-iletíl)-bencenosulfonamida (1,67 g) como un aceite amarillo pálido que cristaliza lentamente después de almacenamiento a temperatura ambiente. No es necesaria una mayor purificación. EM (m/e): 342 (M+H).

b: (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-vinil)-N-(2-piridin-2-il-etil)-bencenosulfonamida

20 Se calienta una suspensión de 4-bromo-N-(2-piridin-2-il-etil)-bencenosulfonamida 1,67 g, 4,89 mmol), (E)-3-ciclopentil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,60 g, 6,36 mmol), fluoruro de cesio (2,23 g, 14,7 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (565 mg, 489 µmol) en 50 ml de dioxano a reflujo durante 2 d y se enfría a t.a. seguidamente. Después de añadir 50 ml de THF, se filtra la suspensión resultante, se lava con diclorometano y se concentra a presión reducida. Se purifica más el aceite marrón resultante por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-vinil)-N-(2-piridin-2-il-etil)-bencenosulfonamida (929 mg) como un aceite amarillo pálido EM (m/e): 387 (M+H).

c: (±)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-(2-piridin-2-il-etil)-bencenosulfonamida

30 Se añade una solución 1,1 M de dietilzinc en tolueno (10,9 ml, 12,0 mmol) a t.a. a una solución de (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-vinil)-N-(2-piridin-2-il-etil)-bencenosulfonamida (919 mg, 2,41 mmol) en 70 ml de dicloroetano en un período de 10 min. Terminada la adición, se calienta a 60°C, se añade diyodometano (86,33 g, 24,0 mmol) a lo largo de 2 h mediante una bomba de jeringa y se agita durante 16 h a esa temperatura. Se enfría nuevamente a t.a., se añade otra porción de dietilzinc (3,6 ml, 4,0 mmol), se calienta a 60°C, se añade diyodometano (2,11 g, 8,0 mmol) y se agita durante 1 h. Después de enfriar a t.a., se añaden 50 ml de solución acuosa saturada de cloruro amónico y la fase acuosa se somete a extracción con diclorometano. Se seca la combinación de los extractos orgánicos sobre sulfato sódico, se filtra, se concentra y se purifica, obteniéndose la (±)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-(2-piridin-2-il-etil)-bencenosulfonamida (720 mg) como un sólido blanco. EM (m/e):401 (M+H).

d: Separación de (±)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-(2-piridin-2-il-etil)-bencenosulfonamida en sus enantiómeros

Se puede separar (\pm)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-(2-piridin-2-il-etil)-bencenosulfonamida en sus enantiómeros por cromatografía en una columna Chiralpak AD, eluyendo con hexano con 0,5% de TFA/isopropanol 80:20. En las condiciones dadas, el primer enantiómero a eluir es (E)- 4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-(2-piridin-2-il-etil)-bencenosulfonamida, enantiómero 1.

5 **e: Ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico**

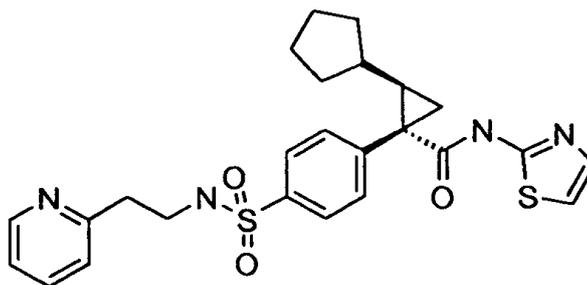
Se prepara el reactivo de Jones (-2,7 M) disolviendo óxido de cromo (1,33 g, 13,3 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (1,2 l) y diluyendo con agua a un volumen de 5 ml.

Se añade reactivo de Jones (560 μ l, 1,52 mmol) a una solución de (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-(2-piridin-2-il-etil)bencenosulfonamida, enantiómero 1 (152mg, 380 μ mol) en 10 ml de acetona y la mezcla se agita a t.a. durante 3 h. Se añade 10 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se agita durante 30 min, se ajusta el pH 6 con HCl 6M, se filtra y se lava el filtro con acetato de etilo. Se somete a extracción la fase acuosa con acetato de etilo, se lava la combinación de extractos orgánicos con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra bajo presión reducida, obteniéndose el ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (90 mg) como un sólido amarillo que no se purifica EM (m/e): 415 (M+H).

15 **f: Tiazol-2-ilamida del ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico**

Se añade TBTU (174 mg, 543 μ mol) y trietilamina (183 μ l, 1,30 mmol) a una solución de ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico obtenido como en el ejemplo 26e (90 mg, 217 μ mol) en 15 ml de THF, se añaden 20 ml de agua y se somete a extracción con acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El aceite castaño resultante se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose tiazol-2-ilamida del ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (45 mg) como un sólido blanco. Se prepara una muestra analítica por HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de agua (+0,1% de TFA):acetonitrilo, obteniéndose el compuesto del título como cristales blancos. RMN 1 H (CDCl₃) δ = 0,85 (mc, 1H), 1,31-1,48 (m, 5H), 1,55-1,70 (m, 4H), 1,80 (m, 1H), 2,13 (mc, 1H), 3,36 (mc, 2H), 3,49 (mc, 2H), 7,01 (mc, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,53 (mc, 2H), 7,69-7,80 (m, 2H), 7,85 (mc, 2H), 8,28 (mc, 1H). EM (m/e): 497(M+H).

Ejemplo 27: Tiazol-2-ilamida del ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



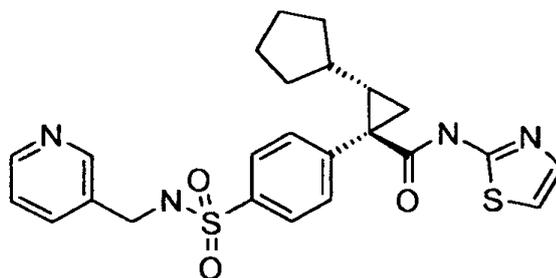
30 **a: Ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico**

Se añade reactivo de Jones (530 μ l, 1,43 mmol) a una solución de (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-(2-piridin-2-il-etil)-bencenosulfonamida, enantiómero 2, obtenido como en el ejemplo 26d (143 mg, 358 μ mol) en 10 ml de acetona y se agita la mezcla a t.a. durante 3 h. Se añaden 10 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se agita durante 30 min, se lleva el pH a 6 con ácido clorhídrico 2 M, se filtra y se lava el filtro con acetato de etilo. La fase acuosa se somete a extracción con acetato de etilo, la combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (81 mg) como un sólido amarillo, que no se purifica. EM (m/e): 415 (M+H).

b: Tiazol-2-ilamida del ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

Se añade TBTU (162 mg, 500 μ mol) y trietilamina (171 μ l, 1,22 mmol) a una solución de ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico obtenido como en el ejemplo 27a (81 mg, 217 μ mol) en 15 ml de THF, se agita durante 30 min a temperatura ambiente, se añade 2-aminotiazol (51 mg, 506 μ mol) y se agita a t.a. durante 3 d. Se concentra para eliminar THF, se añaden 20 ml de agua y se somete a extracción con acetato de etilo. Se lava la combinación de extractos orgánicos con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. El aceite marrón resultante se purifica por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose tiazol-2-ilamida del ácido (E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (30 mg) como un sólido blanco. RMN 1 H (CDCl₃) δ = 0,83 (mc, 1H), 1,31-1,48 (m, 5H), 1,55-1,70 (m, 4H), 1,78 (mc, 1H), 2,12 (mc, 1H), 3,00 (mc, 2H), 3,49 (mc, 2H), 6,59 (mc, 1H), 6,92 (mc, 1H), 7,12 (mc, 2H), 7,30 (mc, 1H), 7,56 (mc, 3H), 7,88 (mc, 2H), 8,48 (mc, 1H). EM (m/e): 497 (M+H).

Ejemplo 28: Tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(2-piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil]-ciclopropanocarboxílico



a: 4-bromo-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida

De acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 26a, el uso de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo (1,278 g, 5,0 mmol) en 10 ml de diclorometano y C-piridin.3.il-metilamina (541 mg, 5,0 mmol) y trietilamina (708 μ l, 5,0 mmol) en 5 ml de diclorometano da 4-bromo-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida (1,54 g) como un aceite amarillo pálido que cristaliza al almacenarlo a temperatura ambiente. No es necesaria una purificación posterior. EM (m/e): 328 (M+H).

b: (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-vinil)-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida

De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26b, el uso de 4-bromo-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida (654 mg, 2,0 mmol), (E)-3-ciclopentil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il-prop-2-en-1-ol) (504 mg, 2,00 mmol), fluoruro de cesio (608 mg, 4,00 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (231 mg, 200 μ mol) en 50 ml de dioxano con tratamiento a reflujo durante 2 d da 1,21 g de un aceite marrón. Por purificación del producto en bruto por cromatografía en columna eluyendo con 98:2 de diclorometano:metanol se obtiene (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-vinil)-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida (800 mg) como un aceite incoloro EM (m/e): 373 (M+H).

c: (+)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida

De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26c, el uso de (E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-vinil)-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida en bruto (330 mg, 887 μ mol), diclorometano (2,38 g, 8,87 mmol) y dietilzinc (4,0 ml, 4,40 mmol) en 50 ml de tolueno y 50 ml de diclorometano con calentamiento a 60°C durante 2 d y triple repetición de la adición de reactivos usando las mismas cantidades da 8,35 g de aceite marrón. SE purifica el producto en bruto por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 100:0 a 98:2 de diclorometano:NH₃ 7M en metanol, obteniéndose (+)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-piridin-3-ilmetil-benceno-sulfonamida (307 mg) como un aceite amarillo. EM (m/e): 387 (M+H).

d: Ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil]-ciclopropanocarboxílico

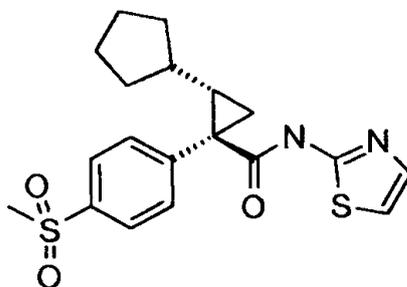
De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26e, el uso de (+)-(E)-4-(2-ciclopentil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-piridin-3-ilmetil-bencenosulfonamida (80 mg, 207 μ mol) y reactivo de Jones 2,7 M (303 μ l, 828 μ mol), lavando los extractos orgánicos con una solución acuosa de ácido cítrico, da ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-[(piridin-

3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico en bruto (242 mg) como un sólido blanco que contiene algo de ácido cítrico. No es necesaria una purificación. EM (m/e); 401 (M+H).

e: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2-ciclopentil-1-{4-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico

5 De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26f, el uso del ácido (\pm)-(E)-2-ciclopentil-1-{4-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico (242 mg, máx. 207 μ mol), TBTU (642 mg, 2,0 mmol), trietilamina (405 μ l, 4,0 mmol) y 2-aminotiazol (200 mg, 2,0 mmol) da tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2-ciclopentil-1-{4-[(piridin-3-ilmetil)-sulfamoil]-fenil}-ciclopropanocarboxílico en bruto (15 mg) como un aceite incoloro. Se purifica este material por HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de agua (+0,1% de TIFA):acetonitrilo, obteniéndose el compuesto del título como sal de TFA (11 mg). RMN¹H (CDCl₃) δ = 0,82-0,96 (m, 1H), 1,24-1,88 (m, 10H), 2,13-2,25 (m, 1H), 4,35 (mc, 2H), 6,60 (mc, 1H), 7,00-7,95 (m, 7H), 8,38 (mc, 1H), 8,90 (mc, 1H). EM (m/e): 483 (M+H).

Ejemplo 29: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico



15 a: (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-prop-2-en-1-ol

De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 16e, usando éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-acrílico (500 mg, 1,55 mmol) y una solución 1,4 M de DIBAL en tolueno (5,5 ml, 7,75 mmol) se obtiene después de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo el compuesto del título (446 mg) como un aceite incoloro. RMN¹H (CDCl₃) δ = 1,15-1,70 (m, 8H), 2,20-2,37 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 4,26 (s, 2H), 5,65 (d, 1H, 10 Hz), 7,37 (mc, 2H), 7,86 (mc, 2H).

25 b: (+)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol

De acuerdo con el procedimiento descrito para 54f, el uso de (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-prop-2-en-1-ol (370 mg, 1,25 mmol), una solución 1M de dietilzinc en hexanos (6,2 ml, 6,2 mmol) y diyodometano (1,0 ml, 12,4 mmol) en tolueno da después de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 2:1 a 1:1 de hexanos:acetato de etilo (\pm)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol (260 mg) como un aceite incoloro. RMN¹H (CDCl₃) δ = 0,72-1,70 (m, 12H), 3,06 (s, 3H), 3,43 (mc, 1H), 3,89 (mc, 2H), 7,59 (mc, 2H).

c: Ácido (\pm)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

30 Se añade una solución 2,7 M de reactivo de Jones (1,8 ml, 4,86 mmol) a una solución de (\pm)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol (260 mg, 0,88 mmol) en 18 ml de acetona a 0°C y se agita a t.a. durante 2 h. Se añade isopropanol (0,4 ml), se agita a t.a. durante 30 min, se añade agua y se somete a extracción con TBME. Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose ácido (\pm)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (240 mg), de una pureza suficiente para posterior conversión. EM (m/e): 307 (m-H).

d: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

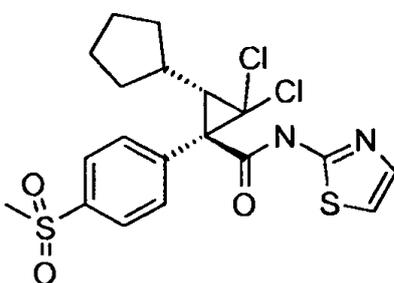
35 De acuerdo con el procedimiento descrito para 26f, el uso del ácido (\pm)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (140 mg, 454 μ mol), TBTU (146 mg, 454 μ mol), trietilamina (92,0 mg, 908 μ mol) y 2-

aminotiazol (50,0 mg, 500 μ mol) da tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (112 mg) como una cera incolora. RMN 1 H (CDCl₃) δ =1,33-1,73 (m, 10H), 1,84 (mc, 1H), 2,17 (mc, 1H), 3,18 (s, 3H), 6,96 (mc, 1H), 7,36 (mc, 1H), 7,65 (mc, 2H), 8,03 (mc, 2H). EM (m/e): 391 (M+H).

5 **Ejemplo 30: Separación de tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico en sus enantiómeros**

Se puede separar tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-[2-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico en sus enantiómeros mediante cromatografía en una columna Chiralpak AD, eluyendo con hexano con TFA al 0,05%/etanol 30:70. En las condiciones dadas, el primer enantiómero a eluir es el enantiómero 1.

10 **Ejemplo 31: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico**



a: Éster etílico del ácido (\pm)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

15 Se añade sucesivamente bromuro de tetrabutilamonio (10 mg, 31 μ mol) y solución de hidróxido sódico al 48% (2,5 ml, 31 mmol) a una solución de éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-acrílico (200 mg, 621 μ mol) en 3 ml de cloroformo y se agita a t.a. durante 2 d. Se acidifica a pH = 1 con ácido clorhídrico y se somete a extracción con diclorometano, se lava con salmuera la combinación de extractos orgánicos y se seca sobre sulfato sódico. La filtración y concentración dan el éster etílico del ácido (\pm)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico. (182 mg) como un aceite marrón que es suficientemente puro para posteriores conversiones. EM (m/e): 405 [(35 Cl 35 Cl)M+H], 407 [(35 Cl 37 Cl)M+H].

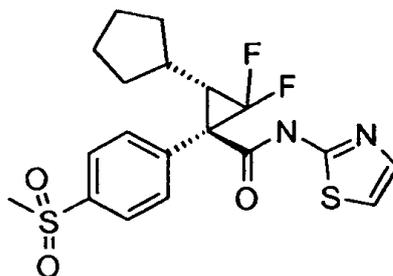
20 **b: Ácido (\pm)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico**

25 Se añade una solución 2 M de hidróxido sódico acuoso (6 ml) a una solución de éster etílico del ácido (\pm)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (182 mg, máx 444 μ mol) en 20 ml de etanol y se agita a t.a. durante 5 h. Se acidifica a pH = 4 con solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno, se extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se condensan a presión reducida, obteniéndose el ácido (\pm)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico en bruto (100 mg) como un aceite marrón que se puede usar directamente para posteriores conversiones.

c: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

30 De acuerdo con el procedimiento descrito para 26f, el uso del ácido (\pm)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropano-carboxílico en bruto (100 mg, máx. 306 μ mol), TBTU (96,1 mg, 306 μ mol), trietilamina (86 μ l, 612 μ mol) y 2-aminotiazol (33,8 mg, 306 μ mol) da tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2,2-dicloro-3-ciclopentil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropano-carboxílico (34 mg) como cristales amarillos. RMN 1 H (CDCl₃) δ =1,29-2,04 (m, 10H), 3,05 (s, 3H), 6,94 (mc, 1H), 7,34 (mc, 1H), 7,70 (mc, 2H), EM (m/e): 459 [(35 Cl 35 Cl)M+H], 461 [(35 Cl 37 Cl)M+H].

Ejemplo 32: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico



a: Éster etílico del ácido (\pm) -(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

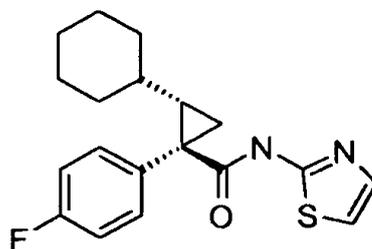
Se añade una solución de sal sódica del ácido clorodifluoroacético (5,0 g, 32,8 mmol) en 23 ml de diglima a 180°C a una solución de éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-acrílico (200 mg, 621 μ mol) en 5 ml de diglima a lo largo de un período de 3 h y se agita a reflujo durante 16 h. Se filtra la solución resultante, se lava con acetato de etilo y se concentra para eliminar la mayor parte de disolvente orgánico. Se purifica la solución resultante de los productos de reacción en diglima por filtración a través de un lecho corto de sílice de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 80:20 de agua:acetonitrilo, obteniéndose una mezcla (250 mg) de éster etílico del ácido (\pm) -(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropano-carboxílico y éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-acrílico sin reaccionar. No es necesario purificar el compuesto del título. EM (m/e): 373 (M+H).

b: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm) -(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

Se añade una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF (310 ml, 620 μ mol) a -35°C a una solución de 2-aminotiazol (62,0 mg, 620 μ mol) en 2,5 ml de THF, se calienta lentamente a t.a. durante 45 min y se vuelve a enfriar a -35°C. Se añade una solución de éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-acrílico y éster etílico del ácido (\pm) -(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropano-carboxílico (240 mg, 620 μ mol) según se obtiene en el ejemplo 32a en 5 ml de THF, se agita a 50°C durante 16 h, se añaden 5 ml de solución saturada de cloruro amónico y se somete a extracción con acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. El aceite marrón resultante se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 30:70 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose tiazol-2-ilamida del ácido (\pm) -(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (25 mg) como un aceite amarillo que cristaliza lentamente al mantenerlo en reposo a temperatura ambiente. RMN 1 H (CDCl₃) δ = 1,21-1,88 (m, 10H), 3,14 (s, 3H), 7,00 (mc, 1H), 7,38 (mc, 1H), 7,67 (mc, 2H), 8,04 (mc, 2H). EM (m/e): 427 (m+H).

Ejemplo 33. Separación de tiazol-2-ilamida del ácido (\pm) -(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropano-carboxílico en sus enantiómeros

Se puede separar tiazol-2-ilamida del ácido (\pm) -(E)-3-ciclopentil-2,2-difluoro-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropano-carboxílico en sus enantiómeros por cromatografía en una columna Chiralpak AD, eluyendo con hexano con TFA al 0,05%/propanol 80:20. En las condiciones dadas, el primer enantiómero a eluir es el enantiómero 1.

Ejemplo 34: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico**a: (E)-3-ciclohexil-2-(4-fluoro-fenil)-prop-en-1-ol**

5 De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26b, el uso de 1-bromo-4-fluorobenceno (875 mg, 5,0 mmol), (E)-3-ciclohexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-prop-2n-1-ol (1,60 g, 6,00 mmol), fluoruro de cesio (2,28 g, 15,0 mmol) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0) (577 mg, 500 μ mol) en 40 ml de dioxano y 4 ml de agua, con calentamiento a reflujo durante 3 h, da 1,26 g de un aceite marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 60:40 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose (E)-3-ciclohexil-2-(4-fluoro-fenil)-prop-en-1-ol (641 mg) como un aceite marrón EM (m/e): 217 [(M-H₂O)+H].

b: (\pm)-(E)-[2-ciclohexil-1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-metanol

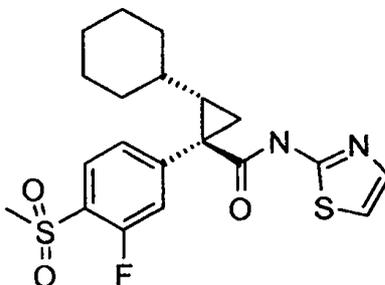
10 De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26c, el uso de (E)-3-ciclohexil-2-(4-fluoro-fenil)-prop-en-1-ol (641 mg, 2,74 mmol), diyodometano (5,87 g, 21,9 mmol) y dietilzinc (10,0 ml, 11,0 mmol) en 40 ml de tolueno, con calentamiento a 60°C durante 16 h, da (\pm)-(E)-[2-ciclohexil-1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-metanol (503 mg) como un sólido blanco después de cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 100:0 a 75:25 de hexanos:acetato de etilo. EM (m/e): 231 [(M-H₂O)+H].

15 c: Ácido (\pm)-(E)-(2-ciclohexil-1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico

De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26e, el uso de (\pm)-(E)-[2-ciclohexil-1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropil]-metanol (503 mg, 2,03 mmol) y reactivo de Jones 2,7 M (3,0 ml, 8,12 mmol) en 15 ml de acetona da el ácido (\pm)-(E)-(2-ciclohexil-1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico en bruto (345 g) como un sólido blanco. No es necesaria purificación posterior. EM (m/e): 261 (M+H).

20 d: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-(2-ciclohexil-1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico

25 De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26f, el uso de ácido (\pm)-(E)-(2-ciclohexil-1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico en bruto (345 mg, máx. 1,32 mmol), TBTU (1,06 g, 3,29 mmol), metilamina (1,1 ml, 7,90 mmol) y 2-aminotiazol (329 mg, 3,29 mmol) da tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-(2-ciclohexil-1-(4-fluoro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (316 mg) como un sólido blanco después de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 75:25 de hexanos:acetato de etilo. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 0,27-0,42 (m, 1H), 0,87-1,27 (m, 6H), 1,49-1,72 (m, 5H), 1,82 (mc, 1H), 2,0 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 7,10-7,18 (m, 2H), 7,32-7,43 (m, 3H), 8,47 (a, 1H). EM (m/e): 345 (M+H).

Ejemplo 36: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(3-fluoro-4-metanosulfinil-fenil)ciclopropanocarboxílico**a: (4-bromo-2-fluoro-fenilsulfanil)-triisopropil-silano**

Se calienta a reflujo durante 3 h una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-yodo-benceno (450 mg, 1.50 mmol) y triisopropiltiolato de potasio (375 mg, 1,65 mmol) en 12 ml de benceno y 3 ml de THF, se enfría a t.a., se añaden 20 ml de agua y se somete a extracción con dietil éter. Se seca la combinación de extractos orgánicos sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose (4-bromo-2-fluoro-fenilsulfanil)-triisopropil-silano (570 mg) como un líquido incoloro. EM (m/e): 362 [^{79}Br M], 364 [^{81}Br M].

b: 4-bromo-2-fluoro-1-metilsulfanil-benceno

Se añade fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (540 mg, 1,73 mmol) a una mezcla de (4-bromo-2-fluoro-fenilsulfanil)-triisopropil-silano (570 mg, 1,57 mmol) y carbonato potásico (650 mg, 4,71 mmol) en 20 ml de THF y se agita a t.a. durante 1 h. Se añade yoduro de metilo, se agita durante 1 h y se concentra para eliminar THF. Se añaden 20 ml de agua, se somete a extracción con dietil éter, se seca la combinación de extractos orgánicos sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 4-bromo-2-fluoro-1-metilsulfanil-benceno (347 mg) como un líquido incoloro, que se usó sin purificar en las conversiones posteriores. EM (m/e): 220 [^{79}Br M], 222 [^{81}Br M].

c: 4-bromo-2-fluoro-1-metanosulfonil-benceno

De acuerdo con el procedimiento descrito para 54d, el uso de oxone® (1,48 g, 1,57 mmol) en 15 ml de agua y 4-bromo-2-fluoro-1-metilsulfanil-benceno (347 mg, 1,57 mmol) en 30 ml de metanol después de 22 h de reacción da el compuesto del título en bruto como un sólido amarillo. La purificación por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 20:80 de hexanos:acetato de etilo da 4-bromo-2-fluoro-1-metanosulfonil-benceno (220 mg) como un sólido blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ = 3,21 (s, 3H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,84 (mc, 1H).

d: (E)-3-ciclohexil-2-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-prop-2-en-1-ol

Se calienta a reflujo durante 2 h una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-1-metilsulfanil-benceno (220 mg, 0,86 mmol), (E)-3-ciclohexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (298 mg, 1,12 mmol), carbonato potásico (356 mg, 2,58 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (99 mg, 86 μmol) en 40 ml de tolueno, 5 ml de isopropanol y 5 ml de agua. Después de enfriar a t.a., se somete a extracción con acetato de etilo, se lava la combinación de los extractos orgánicos con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite marrón. El producto en bruto se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose el (E)-3-ciclohexil-2-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-prop-2-en-1-ol (238 mg) como un aceite amarillo pálido. EM (m/e): 295 [(M-H $_2$ O)+H].

e: (±)-(E)-[2-ciclohexil-1-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol

De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26c, el uso de (E)-3-ciclohexil-2-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-prop-2-en-1-ol (238 mg, 763 μmol), diyodometano (2,01 g, 7,63 mmol) y dietilzinc (3,47 ml, 3,81 mmol) en 25 ml de tolueno, con calentamiento a 60°C durante 16 h, da (E)-[2-ciclohexil-1-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol (121 mg) como un sólido blanco después de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0

a 0:100 de hexanos:acetato de etilo. EM (m/e): 309 [(M-H₂O)+H].

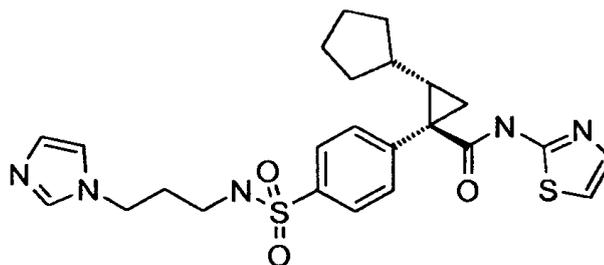
f: Ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(3-fluoro-4-metenosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26e, el uso de (E)-[2-ciclohexil-1-(3-fluoro-4-metenosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol (121 mg, 371 μmol) y reactivo de Jones 2,7 M (0,55 ml, 1,48 mmol) en 20 ml de acetona da ácido (±)-(E)-[2-ciclohexil-1-(3-fluoro-4-metenosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (171 mg) como un aceite verde. No es necesario una purificación posterior. EM (m/e): 358 (M+NH₄).

g: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(3-fluoro-4-metenosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

De acuerdo con el procedimiento descrito para 26f, el uso de ácido (±)-(E)-[2-ciclohexil-1-(3-fluoro-4-metenosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico en bruto (171 mg, máx 375 μmol), TBTU (298 mg, 928 μmol), trietilamina (313 μl, 2,23 mmol) y 2-aminotiazol (93 mg, 928 μmol) da tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-[2-ciclohexil-1-(3-fluoro-4-metenosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico pura (45 mg) como un sólido amarillo después de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 30:70 de hexanos:acetato de etilo. RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,23-0,37 (m, 1H), 0,82-1,30 (m, 6H), 1,51-1,81 (m, 6H), 2,09 (mc, 1H), 3,32 (s, 3H), 6,97 (mc, 1H), 7,25-7,46 (m, 3H), 8,05 (mc, 1H), 8,44 (a, 1H). EM (m/e): 423 (M+H).

Ejemplo 37: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclopetil-1-[4-(3-imidazol-1-il-propilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



a: (E)-2-(4-bromo-fenil)-3-ciclopentil-prop-2-en-1-ol

De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26b, el uso de 4-bromo-1-yodo-benceno (1,42 g, 5,0 mmol), (E)-3-ciclopentil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-ol (1,01 g, 4,00 mmol) fluoruro de cesio (2,28 g, 15,00 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (577 mg, 500 μmol) en 120 ml de THF, con calentamiento a 60°C durante 16 h, da un aceite marrón. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 60:40 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose (E)-2-(4-bromo-fenil)-3-ciclopentil-prop-2-en-1-ol (446 mg) como un aceite amarillo. EM (m/e): 263 {[⁷⁹Br]M-H₂O]+H}, 265 {[⁸¹Br]M-H₂O]+H}.

b: (+)-(E)-[1-(4-bromo-fenil)-2-ciclopentil-ciclopropil]-metanol

De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26c, el uso de (E)-2-(4-bromo-fenil)-3-ciclopentil-prop-2-en-1-ol (446 mg, 1,59 mmol), diyodometano (3,40 g, 12,7 mmol) y dietilzinc (5,7 ml, 6,35 mmol) en 25 ml de tolueno, con calentamiento a 60°C durante 16 h, da (+)-(E)-[1-(4-bromo-fenil)-2-ciclopentil-ciclopropil]-metanol como un aceite amarillo después de cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 70:30 de hexanos:acetato de etilo. EM (m/e): 277 {[⁷⁹Br]M-H₂O]+H}, 279 {[⁸¹Br]M-H₂O]+H}.

c: Ácido (±)-(E)-1-(4-bromo-fenil)-2-ciclopentil-ciclopropanocarboxílico

De acuerdo con el procedimiento descrito para 26e, el uso de (±)-(E)-[1-(4-bromo-fenil)-2-ciclopentil-ciclopropil]-metanol (356 mg, 1,21 mmol) y reactivo de Jones 2,7 M (1,78 ml, 4,83 mmol) en 10 ml de acetona da el ácido (±)-(E)-1-(4-bromo-fenil)-2-ciclopentil-ciclopropanocarboxílico en bruto (345 mg) como un sólido blanco. No es necesario purificarlo. EM (m/e): 307 [(⁷⁹Br)M-H], 309 [(⁸¹Br)M-H].

d: Ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico

5 Se añade tiomesilato sódico (2,44 mg, 34,8 mmol) en cuatro porciones iguales, cada 2 h, a 150°C, a una solución de ácido (±)-(E)-1-(4-bromo-fenil)-2-ciclopentil-ciclopropanocarboxílico (355 mg, 1,15 mmol) en 15 ml de DMA y se agita a esa temperatura durante 16 h. Se enfría a t.a. y se añade una solución de ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH a 1. Se somete a extracción con acetato de etilo, la combinación de extractos orgánicos se lava dos veces con agua y luego con salmuera. Se seca la fase orgánica sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose ácido (±)-2-ciclopentil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico en bruto (290 mg) como un aceite amarillo que se puede usar en ulteriores reacciones sin purificarlo. EM (m/e): 261 (M-H).

e: Éster metílico del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico

10 Se añade ácido sulfúrico conc. (1,5 ml) a una solución de ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico 290 mg, 1,15 mmol) como se obtiene del ejemplo 37d, en 40 ml de metanol y se agita a t.a. durante 16 h. Se concentra para eliminar metanol, se añaden 20 ml de agua y se somete a extracción con acetato de etilo. Se lava con salmuera la combinación de extractos orgánicos, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose éster metílico del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico en bruto (273 mg) como un aceite amarillo que se puede usar en posteriores reacciones sin purificarlo. EM (m/e): 277 (M-H).

f: Éster metílico del ácido (±)-(E)-1-(4-clorosulfonil-fenil)-2-ciclopentil-ciclopropanocarboxílico

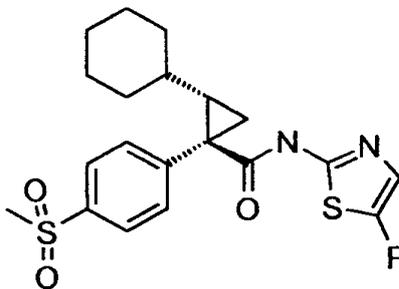
20 Se añade sucesivamente nitrato potásico (508 mg, 5,0 mmol) y cloruro de sulfurilo (674 mg, 5,0 mmol) a una solución de éster metílico del ácido (±)-2-ciclopentil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico en bruto (273 mg, máx 1,0 mmol) en 20 ml de acetonitrilo y se agita a t.a. durante 3 h. Se añade solución saturada de bicarbonato sódico y se somete a extracción con acetato de etilo. Se lava con salmuera la combinación de los extractos orgánicos, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 75:25 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose el éster metílico del ácido (±)-(E)-1-(4-clorosulfonil-fenil)-2-ciclopentil-ciclopropanocarboxílico (164 mg) como un sólido blanco. EM (m/e): 343 (M+H).

g: Éster metílico del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-imidazol-1-il-propilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

30 De acuerdo con el procedimiento descrito para el ejemplo 26a, el uso de éster metílico del ácido (±)-(E)-1-(4-clorosulfonil-fenil)-2-ciclopentil-ciclopropanocarboxílico (90 mg, 263 μmol) en 6 ml de diclorometano y 3-imidazol-1-il-propilamina (33 mg, 263 μmol) y trietilamina (37 μl, 263 μmol) en 4 ml de diclorometano da el éster metílico del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-imidazol-1-il-propilsulfamoil)-fenil]-ciclopropano-carboxílico (96 mg) como un aceite amarillo pálido. No es necesaria una purificación. EM (m/e): 432 (M+H).

h: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-imidazol-1-il-propilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

35 Se añade una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio (0,5 ml, 1,0 mmol) a -20°C a una solución de 2-aminotiazol (100 mg, 1,0 mmol) en 5 ml de THF, se calienta lentamente a t.a. durante 1 h y se vuelve a enfriar a -20°C. Se añade una solución de éster metílico del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-imidazol-1-il-propilsulfamoil)-fenil]-ciclopropano-carboxílico (96 mg, máx 222 μmol), obtenido como en el ejemplo 37g, en 5 ml de THF, se agita a 50°C durante 16 h, Se añaden 5 ml de solución saturada de cloruro amónico y se somete a extracción con acetato de etilo. Se combinan los extractos orgánicos y la combinación se lava con salmuera y se seca sobre sulfato sódico. Se filtra, se concentra y el aceite marrón resultante se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(3-imidazol-1-il-propilsulfamoil)-fenil]-ciclopropano-carboxílico (32 mg) como un sólido marrón claro. RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,73-0,86 (m, 1H), 1,26-1,47 (m, 5H), 1,53-1,68 (m, 4H), 1,78 (mc, 1H), 2,03 (mc, 2H), 2,14 (mc, 1H), 2,96 (mc, 2H), 4,09 (mc, 2H), 6,91 (a, 1H), 6,94 (mc, 1H), 7,06 (a, 1H), 7,31 (mc, 1H), 7,43 (a, 1H), 7,55 (mc, 2H), 7,83 (mc, 2H). EM (m/e): 500 (M+H).

Ejemplo 38: (5-fluoro-tiazol-2-il)-amida del ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonyl-fenil)-ciclopropano-carboxílico**a: Éster etílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-3-ciclohexil-acrílico**

Se añade LHMDS en THF (451 ml, 1,0 M, 451 mmol) a una suspensión de bromuro de ciclohexilmetil-trifenil-fosfonio (207,5 g, 472 mmol) en THF (500 ml) mantenida a 0°C y se agita la mezcla durante 1 h. Se disuelve éster etílico del ácido (4-bromo-fenil)-oxo-acético (preparado como se describe por Hu, Shengkui, Neckers, Douglas C. J. Org. Chem. 1996, 61, 6407-6415) en THF (40 ml) y la solución resultante se añade a la mezcla de reacción. Se agita la mezcla de reacción durante 60 h a temperatura ambiente. Se diluye con agua la mezcla y se neutraliza con HCl 1 N. Se evapora el THF y se añade éter (700 ml). Se agita a temperatura ambiente durante 30 min y se filtra a través de celita®. Se separan las capas y las capas acuosas se someten a extracción con éter. Se seca sobre sulfato magnésico la combinación de capas orgánicas, se filtra y se concentra. Si están presentes cantidades grandes de óxido de trifenilfosfina, se añade éter (1:1), se filtra a través de celita® y se concentra el filtrado. Se disuelve en CH₂Cl₂ el aceite marrón (50 ml) y se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-5% de EtOAc en hexanos, obteniéndose el compuesto del título (109,7 mg) como una mezcla de E/Z (relación E/Z, 2/1). EM (m/e): 337 (M+H).

b: Ácido (E)-2-(4-bromo-fenil)-3-ciclohexil-acrílico

Se disuelve una mezcla E/Z de éster etílico del ácido 2-(4-bromo-fenil)-3-ciclohexil-acrílico (158,9 g, 472 mmol) en metanol (800 ml) y la solución se añade a metóxido sódico en metanol (222 ml, al 30%). Se agita la mezcla de reacción a 50°C durante 72 h. Se añade agua (17 ml) y solución acuosa 5 N de hidróxido sódico (10 ml) y se agita a 50°C hasta que se hidroliza todo el éster metílico (1-4 días). Se añade agua y se evapora el metanol. Se añade éter (300 ml) y agua (200 ml) y se ajusta el pH a un valor de 1 con HCl 1 N. Se separan las capas y la capa acuosa se somete a extracción con éter. La combinación de capas orgánicas se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. La recrystalización del residuo en EtOAc proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (93,3 g). EM (m/e): 309 (M+H).

c: (E)-2-(4-bromo-fenil)-3-ciclohexil-prop-2-en-1-ol

Se añade DIBAL en tolueno (673 ml, 1,0 M, 673 mmol) a una solución de ácido (E)-2-(4-bromo-fenil)-3-ciclohexil-acrílico (52 g, 168 mmol) en tolueno (1,6 l) mantenido a -78°C. Se deja que la solución se caliente lentamente a temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Se enfría a 0°C la mezcla de reacción y se añade MeOH para destruir el exceso de DIBAL. Se añade sal de Rochelle (100 ml) y HCl (2 N). Se separan las capas y la capa orgánica se lava con salmuera. Se filtra a través de un filtro hidrófobo y se concentra, obteniéndose el compuesto del título (48,8 g) como un sólido blanco. EM (m/e): 277 (M+H-H₂O).

d: (±)-(E)-[1-(4-bromo-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropil]-metanol

Se añade una solución de dietilzinc en tolueno (597 ml, 1,1 M, 657 mmol) a una solución de (E)-2-(4-bromo-fenil)-3-ciclohexil-prop-2-en-1-ol (48,8 g, 165 mmol) en tolueno (1,4 l). Se calienta a 60°C la mezcla de reacción y luego se añade a gotas yodometano (106 ml, 1,312 mol). Se agita la mezcla de reacción durante 20 h a 60°C y luego se deja que se enfríe a temperatura ambiente. La mezcla se lava primeramente con HCl 1 N, luego con bicarbonato sódico saturado acuoso y con salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se tritura el residuo con hexanos, obteniéndose el compuesto del título (53,5 g) como un sólido blanco. EM (m/e): 291 (M+H-H₂O).

e: Separación de (+)-(E)-[1-(4-bromo-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropil]-metanol en sus enantiómeros

Se puede separar (+)-(E)-[1-(4-bromo-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropil]-metanol en sus enantiómeros por cromatografía en una columna Novasep 80 mm ID, eluyendo con 100% de ACN + 0,3% de DMEA. En las condiciones dadas, el primer enantiómero en eluir es el enantiómero 1, (E)-[1-(4-bromo-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropil]-metanol, y el segundo enantiómero es el enantiómero 2, (E)-[1-(4-bromo-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropil]-metanol. Los datos espectrales de masa para los enantiómeros son idénticos a los del racemato descrito en el ejemplo 38d.

f: Ácido (E)-1-(4-bromo-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico

Se añade ácido sulfúrico concentrado (24 ml) a una solución de óxido de cromo (26,0 g) en agua (25 ml) y luego la solución resultante se diluye con agua a un volumen total de 100 ml. Se añaden estos 100 ml a gotas a una solución de (E)-[1-(4-bromo-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropil]-metanol (enantiómero 1 obtenido como en el ejemplo 38e, 68 mmol) en acetona (1,6 l). Se agita la mezcla de reacción durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluye con agua para disolver todas las sales de cromo (III), y la solución se neutraliza con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La solución se somete a extracción con acetato de etilo. La combinación de los extractos orgánicos se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto del título (19,7 g) como un sólido blanco. EM (m/e): 323 (M+H).

g: Ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico

Se añaden 10 ml de DMA a una mezcla de ácido (E)-1-(4-bromo-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico (2,0 g, 6,19 mmol) y tiometilato sódico (5,0 g, 71,4 mmol) y se calienta a 150°C durante 16 h. Se enfría a t.a. y el pH se ajusta cuidadosamente a 1 con ácido clorhídrico 2 M. Se somete a extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 0,5 M y salmuera y la fase orgánica se seca sobre sulfato sódico. Se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico en mbruto (1,93 g) como un aceite amarillo que se puede usar para conversiones posteriores sin purificarlo. EM (m/e): 275 (M+H).

h: Éster metílico del ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico

Se añaden 15 ml de ácido sulfúrico concentrado a una solución de ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico (3,87 g, 12,4 mmol) en 150 ml de metanol y se agita a t.a. durante 16 h. Se concentra para eliminar la mayor parte de metanol, se añade agua y se somete a extracción con acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose éster metílico del ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico en bruto (3,86 g) como un sólido amarillo que se puede usar para conversiones posteriores sin purificarlo. EM (m/e): 291 (M+H).

30 i: Éster metílico del ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-metilsulfanil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

Se añade K₂CO₃ (414 mg, 3,0 mmol) a una solución de éster metílico del ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-mercapto-fenil)-ciclopropanocarboxílico (290 mg, 1,0 mmol) en 10 ml de acetona. Se añade yodometeno (199 mg, 1,4 mmol, 88 μmol) y se agita a t.a. durante 30 min. Se concentra para eliminar acetona, se añade agua y se somete a extracción con acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose éster metílico del ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-metilsulfanil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (285 mg) como un aceite amarillo que se puede usar para conversiones posteriores sin purificarlo. EM (m/e): 305 (M+H).

j: Éster metílico del ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

Se añade una solución de oxone® (1,84 g, 3,0 mmol) en 15 ml de agua a una solución de éster metílico del ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-metilsulfanil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (285 mg, 0,94 mmol) en 20 ml de metanol y se agita a t.a. durante 90 min. Se concentra para eliminar metanol, se añade agua y se somete a extracción con acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose éster metílico del ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (263 mg) como un sólido blanco que se puede usar para conversiones posteriores sin purificarlo. EM (m/e): 337 (M+H).

k: Ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

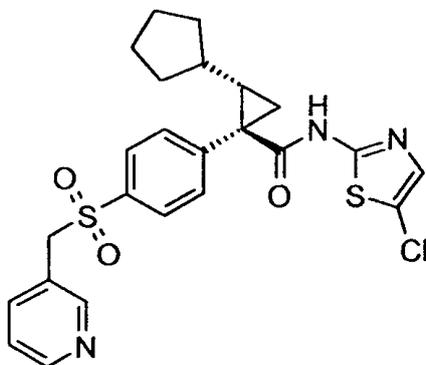
Se añaden 5 ml de hidróxido sódico 1 M a una solución de éster metílico del ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (263 mg, 0,78 mmol) en 5 ml de metanol y se agita a t.a. durante 16 h, Se concentra para eliminar metanol, se añade agua, se ajusta el pH a 1 con ácido clorhídrico concentrado y se somete a extracción con acetato de etilo. La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (245 mg) como un aceite amarillo que se puede usar para conversiones posteriores sin purificarlo. EM (m/e): 321 (M+H).

I: (5-fluoro-tiazol-2-il)-amida del ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

Se añaden 6 ml de TFA a una solución de éster de t-butilo del ácido (5-fluoro-tiazol-2-il)-carbámico (654 mg, 3,0 mmol) en 10 ml de diclorometano y se agita a t.a. durante 14 h. Se concentra para eliminar todos los disolventes orgánicos, obteniéndose 2-amino-5-fluorotiazol (sal de TFA) como un aceite marrón. Se añaden 10 ml de THF y 1 mol de trietilamina, obteniéndose la "solución A".

Se añade TBTU (803 mg, 2,5 mmol) y 1 ml de trietilamina a una solución de ácido (E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (245 mg, 761 μmol) en 10 ml de THF y se agita durante 30 min a t.a. Se añade la "solución A" y se calienta a 55°C durante 16 h. Se concentra para eliminar THF, se añade agua y se somete a extracción con EtOAc. La combinación de extractos orgánicos se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el aceite marrón resultante por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 60:40 de hexanos:EtOAc, obteniéndose (5-fluoro-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico en bruto (272 mg) como un aceite amarillo. Una mayor purificación de este material por HPLC preparativa, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de agua (+0,1% de TFA):acetonitrilo, da el compuesto del título como un sólido blanco. Se disuelve este sólido en diclorometano y se lava con solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose (5-fluoro-tiazol-2-il)-amida del ácido 2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico pura (51 mg) como un sólido marrón. RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,17-0,32 (m, 1H), 0,83-1,32 (m, 6H), 1,50-1,81 (m, 6H), 2,05 (mc, 1H), 3,16 (s, 3H), 6,93 (mc, 1H), 7,63 (mc, 2H), 8,04 (mc, 2H). EM (m/e):423 (M+H).

Ejemplo 39: (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-piridin-3-ilmetanosulfonil]-fenil]-ciclopropanocarboxílico



a: 3-(4-bromofenilsulfanilmetil)-piridina

30 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 9a, la reacción de 4-bromo-bencenotiol (4,8 g, 24,1 mmol) con la sal del ácido bromhídrico de 3-bromometil-piridina (6,9 g, 26,5 mmol) y carbonato potásico (7,3 g, 53 mmol) en 91 ml de acetona da el compuesto del título como un sólido amarillo (5,8 g). EM (m/e): 281 (M+H).

b: Éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetilsulfanil)-fenil]-acrílico

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 6a, la reacción de acetato potásico (1,1 g, 10,7 mmol), 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolano] (1 g, 3,9 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocen]paladio (II)-diclorometano (0,26 g, 0,35 mmol) y (3-(4-bromo-fenilsulfanilmetil)-piridina (1 g, 3,6 mmol) en DMF (8,9 ml), con agitación a 80°C durante 2,5 h, y la adición de éster etílico del ácido (Z)-2-bromo-3-ciclopentil-acrílico (1,8 g, 7,1 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio (II)-diclorometano (0,14 g, 0,18 mmol) y solución acuosa 2M de carbonato sódico (8,9 ml), agitada a 80°C durante la noche, da el compuesto del

título como un aceite amarillo (0,8 g). EM (m/e): 368 (M+H).

c: Éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-acrílico

5 Se añade una suspensión de oxone® (1,75 g, 2,8 mmol) en agua (41 ml) a una solución de éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetilsulfonil)-fenil]-acrílico (0,8 g, 2,2 mmol) en metanol (124 ml) enfriada a -20°C. Luego se deja que la mezcla de reacción se caliente a t.a. Se agita durante 1,5 h y luego se añade agua. La mezcla resultante se somete a extracción con diclorometano. Se combinan los extractos, la combinación se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se filtra a través de papel de filtro hidrófobo y se elimina el disolvente en vacío. Se purifica el material resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 40:60 de hexano:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (0,54 g). EM (m/e): 400 (M+H).

d: (E)-3-ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-prop-2-en-1-ol

Seguendo el procedimiento del ejemplo 54e, la reducción del éster etílico del ácido (E)-3-ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-acrílico (2,43 g, 6,08 mmol) con DIBAL en tolueno (12,61 ml, 15,2 mmol) da el compuesto del título como un sólido amorfo (1,26 g). EM (m/e): 358 (M+H).

15 **e: (±)-(E)-{2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropil}-metanol**

Seguendo el procedimiento del ejemplo 54f, usando (E)-3-ciclopentil-2-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-prop-2-en-1-ol (1,22 g, 3,40 mmol) y 18 h a 60°C después de la adición de dietilzinc en tolueno, (12,4 ml, 1,1 M en tolueno, 13,67 mmol) y diyodometano (1,10 ml, 13,67 mmol) y de repetir dos veces la adición de dietilzinc en tolueno (12,4 ml, 1,1 M en tolueno, 13,67 mmol) y diyodometano (1,10 ml, 13,67 mmol), después de 18 h a 60°C, se obtiene el compuesto del título como un sólido amorfo (650 mg). EM (m/e): 372 (M+H).

f: Ácido (±)-(E)-{2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

25 Seguendo el procedimiento del ejemplo 54g, usando (±)-(E)-{2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropil}-metanol (0,64 g, 1,72 mmol) y 1 h a 0°C después de la adición de óxido de cromo, la reacción se para añadiendo una solución saturada de bicarbonato sódico; se somete a extracción con acetato de etilo, se cristaliza añadiendo TBME y acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del título como un sólido gris (480 mg). EM (m/e): 386 (M+H).

g: (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

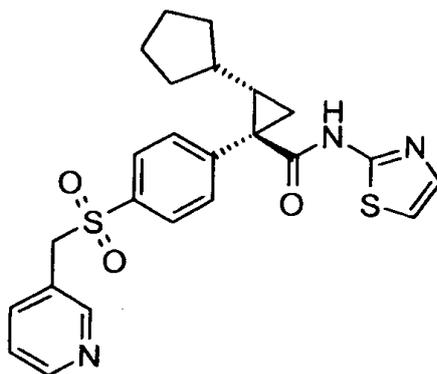
30 Se disuelve ácido (±)-(E)-{2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (0,43 g, 1,1 mmol) en 9,5 ml de THF, se añade TBTU (0,39 g, 1,23 mmol) y trietilamina (0,42 ml, 3,5 mmol) y se agita durante 10 min a t.a. Se añade sal cloruro de 5-cloro-tiazol-2-ilamina (0,22 g, 1,23 mmol) y se agita durante la noche a t.a. Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con ácido clorhídrico 1 N. Se separa la capa orgánica que se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y seguidamente con solución saturada de cloruro sódico. Se filtra a través de papel de filtro hidrófobo y se elimina el disolvente en vacío. Luego se purifica este material por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-10% de etanol en diclorometano, y se cristaliza el material con acetona y TBME, obteniéndose el compuesto del título como cristales blancos (0,11 g)-RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,70-0,88 (m, 1H), 1,25-1,32 (m, 1H), 1,33-1,51 (m, 4H), 1,62-1,72 (m, 4H), 1,75-1,86 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,28-7,35 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,72-7,80 (m, 2H), 8,16-8,30 (sa, 1H), 8,31-8,37 (sa, 1H), 8,57-8,63 (m, 1H). EM (m/e): 502 (M+H).

40 **Ejemplo 40: Separación de (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico en sus enantiómeros**

45 Se añade ácido clorhídrico (5-6 M en isopropanol) (0,066 ml) a una suspensión de (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (0,11 g, 0,22 mmol) en metanol (3,1 ml). La solución se concentra en vacío. La sal hidrocioruro de la (5-cloro-tiazol-2-il)-amida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico se puede separar en sus enantiómeros por cromatografía en una columna Chiralpak AD, eluyendo con isopropanol al 30% en hexano. En las condiciones

5 dadas, el primer enantiómero en eluir es el enantiómero 1. Se disuelve cada enantiómero en diclorometano, se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y seguidamente con solución saturada de cloruro sódico. Se filtra a través de un papel de filtro hidrófobo, se elimina el disolvente en vacío y el producto se cristaliza con dietil éter y etanol, obteniéndose los enantiómeros puros. Los datos de RMN ¹H y espectro de masas son idénticos a los del racemato descrito en el ejemplo 39g.

Ejemplo 41: Tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico

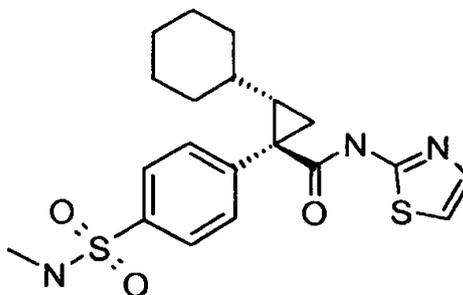


10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 39g, la reacción del ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico (0,345 g, 0,89 mmol) en 7,6 ml de THF con TBTU (0,316 g, 0,99 mmol), trietilamina (0,216 ml, 1,79 mmol) y 2-aminotiazol (98,6 mg, 0,99 mmol) y purificación por cromatografía y cristalización en metanol, da el compuesto del título como cristales blancos (0,15 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,71-0,88 (m, 1H), 1,24-1,31 (m, 1H), 1,32-1,52 (m, 4H), 1,56-1,73 (m, 4H), 1,78-1,85 (m, 1H), 2,08-2,21 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,28-7,39 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,73-7,82 (m, 2H), 8,25-8,34 (sa, 1H), 8,35-8,42 (sa, 1H), 8,57-8,63 (m, 1H). EM (m/e): 468 (M+H).

Ejemplo 42: Separación de tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico en sus enantiómeros

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 55, la tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-ciclopentil-1-[4-(piridin-3-ilmetanosulfonil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico se puede separar en sus enantiómeros. En las condiciones dadas, el primer enantiómero a eluir es el enantiómero 1. Los datos de RMN ¹H y espectro de masas para los enantiómeros son idénticos a los del racemato descrito en el Ejemplo 41.

Ejemplo 43: Tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-ciclohexil-1-(4-metilsulfamoil-fenil)-ciclopropanocarboxílico



a: 4-bromo-N-metil-bencenosulfonamida

25 Se añade una solución de cloruro de 4-bromo-bencenosulfonilo (5,0 g, 19,2 mmol) en 10 ml de THF a t.a. a una solución de metilamina (9,6 ml, 2 M en THF, 19,2 mmol) y trietilamina (2,72 ml, 19,2 mmol) a lo largo de 60 min y se agita durante 18 h. Se añade más metilamina (9,6 ml, 2 M en THF, 19,2 mmol) y trietilamina (2,72 ml, 19,2 mmol) y se agita durante 18 h. Se evapora el disolvente en vacío y se añade diclorometano. La capa orgánica se lava con

solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y seguidamente con solución saturada de cloruro sódico. Se filtra a través de un papel de filtro hidrófobo y se elimina el disolvente en vacío. Posterior purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0-50% de acetato de etilo en hexano da el compuesto del título (3,75 g) como un sólido blanco. EM (m/e): 251 (M+H).

5 **b: (E)-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-vinil)-N-metil-bencenosulfonamida**

Se calienta a 60°C durante 4 h una suspensión de 4-bromo-N-metil-bencenosulfonamida (0,51 g, 2,0 mmol), (E)-3-ciclohexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (0,81 g, 3,06 mmol), fluoruro de cesio (0,93 g, 6,12 mmol) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0) (230 mg, 0,2 mmol) en 12 ml de THF. Se elimina el disolvente en vacío y se añade acetato de etilo, la capa orgánica se lava con agua y seguidamente con solución saturada de cloruro sódico. Se filtra a través de un papel de filtro hidrófobo y se elimina el disolvente en vacío. El residuo resultante se purifica por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 35:65 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del título (0,51 g) como un sólido gris. EM (m/e): 310 (M+H).

10 **c: (±)-(E)-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-metil-bencenosulfonamida**

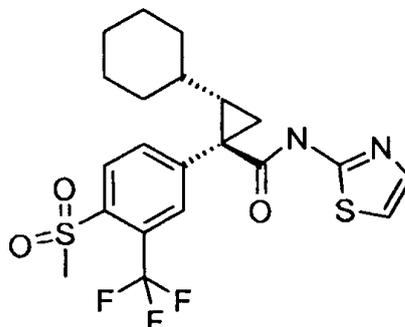
Se añade una solución 1 M de dietilzinc en tolueno (3,5 ml, 3,89 mmol) a t.a. a una solución de (E)-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-vinil)-N-metil-bencenosulfonamida (300 mg, 0,97 mmol) en 13 ml de tolueno. Terminada la adición, se calienta a 60°C, se añade diclorometano (0,31 ml, 3,89 mmol) a lo largo de 1 h y se agita durante 72 h a esa temperatura. Se enfría a t.a. y se añade otra porción de dietilzinc (3,5 ml, 3,89 mmol), se calienta a 60°C, se añade diyodometano (0,31 g, 3,89 mmol) y se agita durante 6 h. Después de enfriar a t.a., se diluye la mezcla con acetato de etilo, se enfría a 0°C y se añade cuidadosamente ácido clorhídrico 1 N. Se separan las dos fases y la capa orgánica se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y seguidamente con solución saturada de cloruro sódico. Se filtra a través de un papel de filtro hidrófobo y se elimina el disolvente en vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 30:70 hexanos:acetato de etilo, obteniéndose (±)-(E)-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-metil-bencenosulfonamida (53 mg) como producto en bruto. (El producto en bruto obtiene (±)-(E)-[2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol EM (m/e): 324 (M+H).

25 **d: Ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metilsulfamoil-fenil)-ciclopropanocarboxílico**

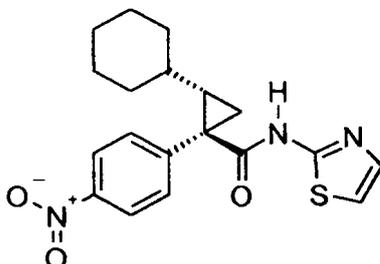
Siguiendo el procedimiento del ejemplo 54g, usando (±)-(E)-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-ciclopropil)-N-metil-bencenosulfonamida (0,34 g, 1,05 mmol) y durante 45 min a 0°C después de la adición del óxido de cromo, se para la reacción por adición de solución saturada de bicarbonato sódico y se somete a extracción a pH 4 con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con solución acuosa al 5% de ácido cítrico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se filtra a través de un papel de filtro hidrófobo y se concentra en vacío. La cristalización por adición de diclorometano y hexano da el compuesto del título como un sólido blanco (318 mg). (El producto en bruto obtiene ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metilsulfamoil-fenil)-ciclopropanocarboxílico). EM (m/e): 355 (M+HO).

30 **e: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metilsulfamoil-fenil)-ciclopropanocarboxílico**

35 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 39g, la reacción del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metilsulfamoil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (0,226 g, 0,05 mmol) en 5,7 ml de THF, con TBTU (0,236 g, 0,74 mmol), trietilamina (0,162 ml, 1,34 mmol) y 2-aminotiazol (74,2 g, 0,74 mmol) y purificación por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de hexanos:TBME, y luego por HPLC preparativa (Microsorb^{MC} 60 C 18, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 0:100 de agua (+0,1% de TFA):acetonitrilo, da el compuesto del título como un sólido blanco (4,0 mg) como sal de TFA. RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,17-0,35 (m, 1H), 0,79-0,97 (m, 2H), 0,98-1,79 (m, 10H), 2,00-2,14 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 4,18-4,93 (sa, 4H), 6,98-7,08 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 1H), 7,49-7,61 (m, 2H), 7,84-7,94 (m, 2H). EM (m/e): 420 (M+H).

Ejemplo 45: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 39g, la reacción del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-3-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,25 mmol) en 2,1 ml de THF, con TBU (87 mg, 0,27 mmol), trietilamina (59,7 μ l, 0,49 mmol) y 2-aminotiazol (27,2 g, 0,27 mmol) y purificación por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 100:0 a 50:50 de hexanos:acetato de etilo, seguida por cromatografía radial con diclorometano saturado con amoniaco como eluyente, da el compuesto del título como cristales blancos (8,2 mg). RMN ^1H (CDCl_3) δ = 0,11-0,28 (m, 1H), 0,82-1,32 (m, 7H), 1,58-1,85 (m, 5H), 2,05-2,19 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 7,91-7,96 (m, 1H), 8,26-8,36 (sa, 1H), 8,37-8,44 (m, 1H). EM (m/e): 473 (M+H).

10 Ejemplo de referencia 46: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-nitrofenil)-ciclopropanocarboxílico**a: (E)-3-ciclohexil-2-(4-nitro-fenil)-prop-2-en-1-ol**

15 Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,60 g, 0,52 mmol) a una solución de 1-bromo-4-nitro-benceno (0,76 g, 3,76 mmol) y (E)-3-ciclohexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,3]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,13 g, 4,24 mmol) en dioxano (20 ml). Se añade fluoruro de cesio (1,75 g, 12 mmol) y se agita la mezcla de reacción durante 12 h a 80°C. Se deja que la mezcla de reacción se enfriara a t.a. Se diluye la mezcla de reacción con acetato de etilo y se lava con agua. Se separan las capas. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 95:5 a 7:3 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del título (0,67 g). RMN ^1H (CDCl_3) δ = 1,05-1,72 (m, 10H), 1,89-2,04 (m, 1H), 4,28-4,36 (m, 2H), 5,61-5,69 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 8,18-8,26 (m, 2H).

b: (±)-(E)-2-[ciclohexil-1-(4-nitro-fenil)-ciclopropil]-metanol

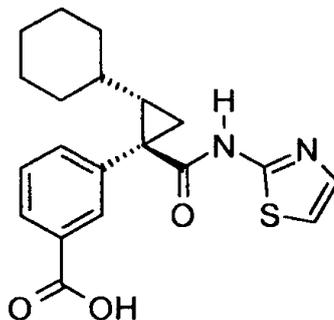
25 Se añade una solución de dietilzinc en tolueno (0,76 ml, 1,1 M, 0,84 mmol) y diyodometano (0,14 ml, 1,74 mmol) a t.a. a una solución de (E)-3-ciclohexil-2-(4-nitro-fenil)-prop-2-en-1-ol (55 mg, 0,21 mmol) en tolueno (2 ml). Se agita la mezcla de reacción a t.a. durante 12 h. Se diluye la mezcla con acetato de etilo. Se lava la mezcla primeramente con HCl 1 N y luego con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se separan las capas y la fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico. Se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 95:5 a 7:3 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del título (24 mg). RMN ^1H (CDCl_3) δ = 0,15-0,34 (m, 1H), 0,78-1,77 (m, 13H), 3,40-3,49 (m, 1H), 3,89-4,01 (m, 1H), 7,50-7,61

(m, 2H), 8,09-8,25 (m, 2H).

c: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-[ciclohexil-1-(4-nitro-fenil)-ciclopropanocarboxílico

Se añade ácido sulfúrico conc. (4,8 ml) a una solución de óxido de cromo (5,32 g) en agua (5 ml) y luego se diluye la solución resultante con agua a un volumen total de 20 ml. Se añaden a gotas 1,3 ml de esta solución a una solución de (±)-(E)-2-[ciclohexil-1-(4-nitro-fenil)-ciclopropil]-metanol (240 mg, 0,87 mmol) en acetona (26 ml). Se agita la mezcla de reacción a t.a. durante 1 h. Se diluye con agua para disolver la totalidad de sales de cromo (III) y se neutraliza la solución con solución saturada de bicarbonato sódico. La solución se somete a extracción con acetato de etilo (3 x 100 ml). La combinación de extractos orgánicos se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose el ácido [EM (m/e): 244 (M-H-44)] como un sólido blanco. Se añade al ácido 2-aminotiazol (101 mg, 1,01 mmol), TBTU (320 mg, 1,00 mmol) y THF (10 ml). Se enfría la solución a 0°C y se añade trietilamina (0,25 ml, 1,78 mmol). La solución se agita durante 12 h y luego se concentra en vacío. Se purifica el residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 95:5 a 7:3 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (252 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,17-0,36 (m, 1H), 0,81-1,32 (m, 7H), 1,50-1,71 (m, 3H), 1,72-1,84 (m, 2H), 2,03-2,17 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 8,27-8,34 (m, 2H), 8,34-8,45 (m, 1H). EM (m/e): 372 (M+H).

Ejemplo de referencia 47: Ácido (±)-(E)-3-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]benzoico



a: Éster metílico del ácido (E)-3-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-vinil)-benzoico

Seguendo el procedimiento del ejemplo 46a, el acoplamiento de Suzuki de éster metílico del ácido 3-bromo-benzoico (1,05 g, 4,88 mmol) con (E)-3-ciclohexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,48 g, 5,56 mmol) en presencia de tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0) (0,32 g, 0,28 mmol) y fluoruro de cesio (2,2 g, 14 mmol) en dioxano (15 ml) da el compuesto del título (1,0 g). EM (m/e): 257 (M+H-H₂O).

b: Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-ciclopropil)-benzoico

Seguendo el procedimiento del ejemplo 46b, la ciclopropanación de éster metílico del ácido (E)-3-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-vinil)-benzoico (160 mg, 0,58 mmol) con dietilzinc en tolueno (2,0 ml, 1,1 M, 2,20 mmol) y diyodometano (0,36 ml, 4,47 mmol) en tolueno (3 ml) a t.a, da el compuesto del título (102 mg) como un sólido blanco. EM (m/e): 271 (M+H-H₂O).

c: Éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-iloxicarbonil)-ciclopropil]-benzoico

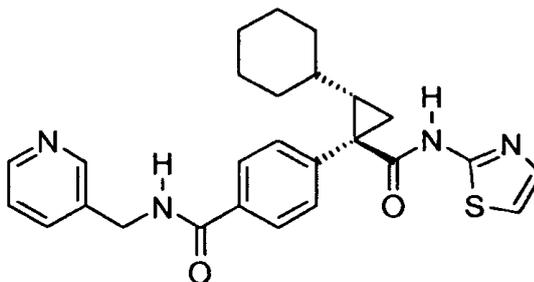
Seguendo el procedimiento del ejemplo 46c, la oxidación de éster metílico del ácido (±)-(E)-3-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-ciclopropil)-benzoico (102 mg, 0,35 mmol) con reactivo de Jones (0,49 ml) en acetona (8 ml) y posterior acoplamiento del ácido con 2-aminotiazol (41 mg, 0,41 mmol) en presencia de TBTU (131 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,71 mmol) en THF (4 ml) da el compuesto del título (123 mg). EM (m/e): 385 (M+H).

d: Ácido (±)-(E)-3-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-carbamoil)-ciclopropil]-benzoico

Se disuelve éster metílico del ácido (±)-(E)-3-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-iloxicarbonil)-ciclopropil]-benzoico (21 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml), se añade hidróxido sódico acuoso (0,1 ml, 1,0 M, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agita

a t.a. durante 1-2 días. Se elimina el THF, se ajusta a 1 con HCl 1 N el pH de la suspensión acuosa y se somete a extracción con éter. Se seca sobre sulfato sódico la combinación de extractos orgánicos, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto del título (13 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,21-0,42 (m, 1H), 0,79-2,07 (m, 13H), 6,87-6,99 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,46-7,55 (m, 1H), 7,62-7,71 (m, 1H), 7,76-7,87 (m, 1H), 8,21-8,31 (m, 1H), 10,86-11,23 (sa, 1H). EM (m/e): 371 (M+H).

5 **Ejemplo 49: (±)-(E)-4-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida**



a: Éster metílico del ácido (E)-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-vinil)-benzoico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 46a, el acoplamiento de Suzuki de éster metílico del ácido 4-bromo-benzoico (1,05 g, 4,88 mmol) con (E)-3-ciclohexil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-prop-2-en-1-ol (1,48 g, 5,56 mmol) en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,35 g, 0,30 mmol) y fluoruro de cesio (2,1 g, 14 mmol) en dioxano (15 ml) da el compuesto del título (1,0 g). EM (m/e): 275 (M+H).

b: Éster metílico del ácido (±)-(E)-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-ciclopropil)-benzoico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 46b, la ciclopropanación de éster metílico del ácido (E)-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-vinil)-benzoico (207 mg, 0,72 mmol) con dietilzinc en tolueno (2,6 ml, 1,1 M, 2,86 mmol) y diyodometano (0,46 ml, 5,71 mmol) en tolueno (3 ml) a t.a. da el compuesto del título como un sólido blanco (142 mg). EM (m/e): 289 (M+H).

c: Éster metílico del ácido (±)-(E)-4-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzoico

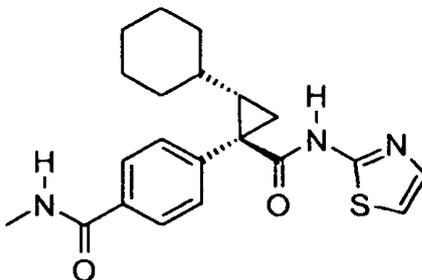
20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 46c, la oxidación de éster metílico del ácido (±)-(E)-4-(2-ciclohexil-1-hidroximetil-ciclopropil)-benzoico (142 mg, 0,49 mmol) con reactivo de Jones (0,68 ml) en acetona (11 ml) y posterior acoplamiento del ácido con 2-aminotiazol (56 mg, 0,56 mmol) en presencia de TBTU (186 mg, 0,58 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1,00 mmol) en THF (4 ml) da el compuesto del título (153 mg). EM (m/e): 385 (M+H).

d: Ácido (±)-(E)-4-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzoico

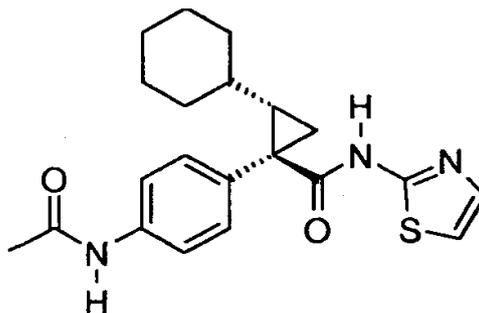
25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 47d, la hidrólisis de éster metílico del ácido (±)-(E)-4-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-iloxicarbonil)-ciclopropil]-benzoico (14 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml) con hidróxido sódico acuoso (0,1 ml, 1,0 M, 0,1 mmol) de el compuesto del título (10 mg). EM (m/e): 371 (M+H).

e: (±)-(E)-4-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-N-piridin-3-ilmetil-benzamida

30 Se pone HOAt (30 mg, 0,22 mmol) en el recipiente de reacción. Se añade ácido (±)-(E)-4-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzoico (12 mg, 0,03 mmol), resina PI-EDC (100 mg) y cloruro de metileno (1,5 ml). Se agita durante 30 min, luego se añade 3-(aminometil)piridina (11 µl, 0,11 mmol). Se agita la mezcla de reacción durante 2 días. Se añade resina P1-EDA y la mezcla se agita durante la noche. Se filtra, se enjuaga la resina con cloruro de metileno y se concentra el filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 1:1 a 0:1 de hexanos:acetato de etilo, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg). RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,23-0,41 (m, 1H), 0,79-1,86 (m, 12H), 1,97-2,13 (m, 1H), 4,66-4,77 (m, 2H), 6,57-6,70 (m, 1H), 6,89-6,97 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,45-7,56 (m, 2H), 7,70-7,79 (m, 1H), 7,81-7,92 (m, 2H), 8,36-8,73 (m, 3H). EM (m/e): 461 (M+H).

Ejemplo 50: (±)-(E)-4-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-N-metil-benzamida

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 49e, el acoplamiento peptídico del ácido (±)-(E)-4-[2-ciclohexil-1-(tiazol-2-ilcarbamoil)-ciclopropil]-benzoico (14 mg, 0,04 mmol) con metilamina en THF (42 μ l, 2,0 M, 0,08 mmol) en presencia de HOAt (20 mg, 0,15 mmol) y resina PI-EDC (110 mg) da el compuesto del título (12 mg). RMN ^1H CDCl_3 δ = 0,23-0,39 (m, 1H), 0,75-1,88 (m, 12H), 1,95-2,13 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 3H), 6,14-6,30 (sa, 1H), 6,86-6,95 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 1H), 7,43-7,55 (m, 2H), 7,74-7,88 (m, 2H), 8,36-8,53 (sa, 1H). EM (m/e): 384 (M+H).

Ejemplo 51: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-1-(4-acetilamino-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico

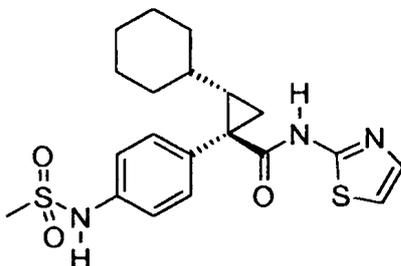
10

a: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-1-(4-amino-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico

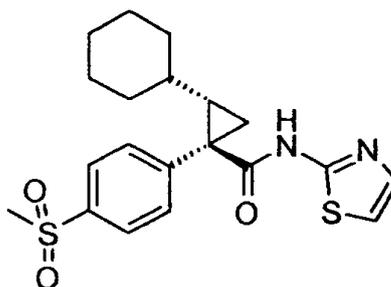
15 Se disuelve tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-nitro-fenil)-ciclopropanocarboxílico (250 mg, 0,67 mmol) en MeOH (50 ml). Se añade Pd (al 10% sobre carbón, 70 mg) y la mezcla de reacción se agita bajo atmósfera de hidrógeno a t.a. durante 2-3 días. Se filtra a través de celita® y se concentra el filtrado, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blancuzco (217 mg). EM (m/e): 342 (M+H).

b: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-1-(4-acetilamino-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 49e, el acoplamiento peptídico de tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-1-(4-amino-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico (15 mg, 0,04 mmol) con ácido acético (5 μ l, 0,09 mmol) en presencia de HOAt (21 mg, 0,15 mmol) y resina PI-EDC (110 mg) da el compuesto del título (14 mg). RMN ^1H CDCl_3 δ = 0,29-0,43 (m, 1H), 0,76-1,71 (m, 1H), 1,77-1,88 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 6,87-6,96 (m, 1H), 7,29-7,44 (m, 4H), 7,54-7,67 (m, 2H), 8,54 (sa, 1H). EM (m/e): 384 (M+H).

Ejemplo 52: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonilamino-fenil)-ciclopropanocarboxílico

5 Se disuelve tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-1-(4-amino-fenil)-2-ciclohexil-ciclopropanocarboxílico (28 mg, 0,08 mmol) en cloruro de metileno (1,5 ml). Se enfría la solución a 0°C y se añade trietilamina (34 µl, 0,24 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (16 µl, 0,21 mmol). Se agita la mezcla de reacción a t.a. durante 3-4 días. La mezcla de reacción se diluye con cloruro de metileno, la solución se lava con HCl 1 N y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (X Terra C 18, de 2:3 a 4:2 de acetonitrilo:agua +0,1% de TFA) , obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg). RMN 1H (CDCl₃) δ= 0,23-0,44 (m, 1H), 0,86-1,72 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,93-2,07 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 6,90-6,97 (m, 1H), 7,02 (sa, 1H), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 3H), 8,73 (sa, 1H). EM (m/e): 420 (M+H).

10 Ejemplo 54: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico**a: Éster etílico del ácido (E)-3-ciclohexil-acrílico**

15 Se añade fosfinoacetato de trietilo (185 g, 821 mmol) a una suspensión de hidruro sódico lavado con hexano (34,5 g, al 60%, 862 mmol) en THF (1 l) a 0°C. Se agita la mezcla resultante durante 1 h y se enfría luego a -78°C. Se añade luego a gotas una solución de ciclohexilmetanal (92,2 g, 821 mmol) en THF (500 ml) a lo largo de 90 min manteniendo la temperatura interna a menos de -68°C. Se deja que la mezcla de reacción se caliente a t.a. a lo largo de 18 h. Luego se añade cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro amónico (1 l) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se somete a extracción con éter (3 x 1 l). Se combinan los extractos y la combinación se lava con agua (2 x 1 l) y seguidamente con solución acuosa saturada de cloruro sódico (1 l). Se secan los extractos sobre sulfato magnésico y se concentra la solución en vacío, obteniéndose el compuesto del título como un aceite amarillo. (154,8 g). CG-EM (m/e): 182 (M+).

b: Éster etílico del ácido (Z)-2-bromo-3-ciclohexil-acrílico

25 Se añade una solución de bromo (43,5 ml, 848 mmol) en tetracloruro de carbono (500 ml) a una solución de éster etílico del ácido 3-ciclohexil-acrílico (154,5 g, 848 mmol) en diclorometano enfriado a -10°C de manera que la temperatura no exceda de 0°C. Se agita la mezcla de reacción durante 2 h a -10°C y luego se añade nuevamente trietilamina (143 ml, 1,02 mol) sin que la temperatura exceda de 0°C. Se deja que la solución en agitación se caliente a t.a. durante la noche. Luego se diluye con diclorometano (500 ml), se enfría la mezcla resultante a 0°C y el pH se ajusta a un valor inferior a 2 añadiendo cuidadosamente ácido clorhídrico acuoso 1 N. Se separan las dos capas resultantes y la fase acuosa se somete a extracción con diclorometano (1 l). Se combinan el extracto y la primera
30 capa orgánica, la combinación se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío, obteniéndose un aceite

amarillo. Se aplica una solución de este aceite en diclorometano a una columna de gel de sílice y se eluye con una mezcla 1:1 de diclorometano y ciclohexano, obteniéndose el compuesto del título como un aceite amarillo (103,5 g). EM (m/e): 262 (M+H).

c: Éster etílico del ácido (E)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-acrílico

- 5 Se disuelven éster etílico del ácido (Z)-2-bromo-3-ciclohexil-acrílico (76,4 g, 300 mmol) y ácido 4-(metiltio)benzeno borónico (60,5 g, 360 mmol) en una mezcla de 1500 ml de tolueno, 500 ml de etanol y solución acuosa 2 M de carbonato sódico (500 ml). Se añade tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (10,4 g, 3% en mol) y la mezcla se calienta a reflujo durante 5 h. Se enfría y se elimina el etanol en vacío. Se reparte el residuo entre agua (250 ml) y diclorometano (4 x 250 ml). Se combinan los extractos y la combinación se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se hace pasar a través de un lecho corto de gel de sílice con una mezcla de isohexano:diclorometano: dietil éter (92:4:4), obteniéndose el compuesto del título como un aceite turbio (80 g). CG-EM (m/e): 304 (M+).

d: Éster etílico del ácido (E)-3-ciclohexil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-acrílico

- 15 Se añade una suspensión de oxone® (33 g, 53 mmol) en agua (300 ml) a una solución de éster etílico del ácido (E)-3-ciclohexil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-acrílico (7,4 g, 24 mmol) en acetona (300 ml). Se agita durante 3 h y luego se añade agua. La mezcla resultante se somete a extracción con diclorometano (2 x 500 ml). Se combinan los extractos y la combinación se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se elimina el disolvente en vacío. El residuo se aplica a una columna de gel de sílice y se eluye con una mezcla 15:15:70 de diclorometano:acetato de etilo:hexano, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blancuzco (7,35 g). EM (m/e): 337 (M+H).

e: (E)-3-ciclohexil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-prop-2-en-1-ol

- 25 Se añade a gotas una solución de DIBAL en tolueno (36,5 ml, 1,5 M, 54,6 mmol) a lo largo de 1 h a una solución de éster etílico del ácido (E)-3-ciclohexil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-acrílico (7,35 g, 21,8 mmol) en THF (200 ml) y se enfría a -78°C . Luego se deja que la mezcla de reacción se caliente lentamente a t.a. y se agita durante 18 h. Se añade metanol (50 ml) y luego se eliminan volátiles en vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Luego se somete a extracción la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 300 ml). Se combinan las capas orgánicas, la combinación se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), se seca sobre sulfato magnésico y se filtra a través de celita®. Se concentra el filtrado, obteniéndose el compuesto del título como un aceite (6,0 g). EM (m/e): 295 (M+H).

f: (±)-(E)-[2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol

- 30 Se añade una solución de dietilzinc en hexanos (93,5 ml, 1,0 M, 93,5 mmol) a una solución de (E)-3-ciclohexil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-prop-2-en-1-ol (5,5 g, 19 mmol) en tolueno (500 ml). Se calienta la mezcla de reacción a 60°C y luego se añade a gotas, a lo largo de 30 min, diyodometano (15,1 ml, 187 mmol). Luego se agita la mezcla de reacción en presencia de aire a 50°C durante 16 h. Se diluye la mezcla con éter (100 ml), se enfría a 0°C y se añade cuidadosamente ácido clorhídrico 1N. Se separan las dos fases y se somete a extracción con éter (300 ml) la capa acuosa. Se combinan el extracto y la primera capa orgánica y la combinación se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato amónico (500 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite. Se vuelve a disolver este aceite en éter (300 ml) y la solución resultante se lava con agua (2 x 300 ml) y seguidamente con solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml). Se seca sobre sulfato magnésico y se concentra en vacío, obteniéndose un aceite marrón, que es una mezcla del compuesto del título y material de partida sin reaccionar. Se somete nuevamente esta mezcla a las condiciones de reacción y se aísla como antes el producto en bruto. Luego se purifica este material por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 1-4% de metanol en diclorometano, obteniéndose el compuesto del título (2,5 g). EM (m/e): 326 (M+H).

g: Ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

- 45 Se añade ácido sulfúrico concentrado (3,8 ml) a una solución de óxido de cromo (4,46 g, 44,6 mmol) en agua (5 ml) y luego se diluye con agua la solución resultante a un volumen total de 16,6 ml. Se añade esta solución a gotas a una solución de (±)-(E)-[2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropil]-metanol (2,5 g, 8,1 mmol) en acetona (50 ml) a 0°C . Después de haber agitado la mezcla de reacción durante 2 h, se añade cuidadosamente agua (100 ml) y éter (100 ml). Se separan las dos fases resultantes, la capa acuosa se somete a extracción con éter (2 x 100 ml). Se combinan la capa orgánica y los extractos y la combinación se lava con solución acuosa saturada de cloruro sódico

(2 x 100 ml) y luego se eliminan los volátiles en vacío, obteniéndose producto impuro. Se tritura este material con metanol, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (1,3 g). EM (m/e): 340 (M+NH₄).

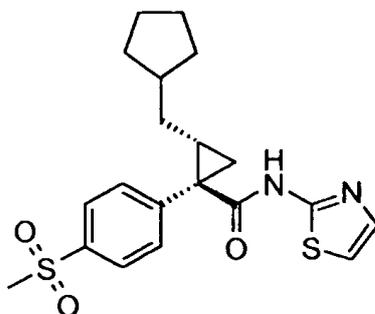
h: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

5 Se añade 2-aminotiazol (430 mg, 4,25 mmol), TBTU (1,24 g, 3,86 mmol) y trietilamina (1,086 ml, 7,73 mmol) a una solución de ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico (1,25 g, 3,86 mmol) en THF (62 ml). Se agita la solución durante 3 h, luego se concentra en vacío. Se vuelve a disolver el residuo en acetato de etilo (100 ml) y la solución resultante se lava con ácido clorhídrico 1 N (100 ml). Se somete a extracción con acetato de etilo (50 ml) el lavado acuoso y se combina el extracto con la primera solución de acetato de etilo. La solución resultante se lava con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y seguidamente con solución saturada de cloruro sódico (100 ml). Se seca sobre sulfato magnésico la solución de acetato de etilo y se concentra en vacío, obteniéndose un sólido marrón. Se purifica este material por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 2:1 a 1:1 de ciclohexano:acetato de etilo, obteniéndose un sólido blanco (1,08 g). RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,89-1,05 (m, 2H), 1,12-1,22 (m, 2H), 1,28 (mc, 1H), 1,51-1,65 (m, 7H), 1,75 (mc, 2H), 2,02-2,15 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 6,95 (mc, 1H), 7,35 (mc, 1H), 7,64 (mc, 2H), 8,03 (mc, 2H), 8,39 (s, 1H). EM (m/e): 405,1 (M+H).

15 **Ejemplo 55: Separación de tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico en sus enantiómeros tiazol-2-ilamida del ácido 2-(S)-ciclohexil-1-(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico y tiazol-2-ilamida del ácido 2-(R)-ciclohexil-1-(S)-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico**

20 Se puede separar tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico en sus enantiómeros por cromatografía en una columna Chiralpak AD, eluyendo con etanol. En las condiciones dadas, el primer enantiómero en eluir es tiazol-2-ilamida del ácido 2-(S)-ciclohexil-1-(R)-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico y el segundo es tiazol-2-ilamida del ácido 2-(R)-ciclohexil-1-(S)-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico. La estereoquímica absoluta de los enantiómeros ha sido confirmada por cristalografía. Los datos de RMN ¹H y EM para los enantiómeros son idénticos a los del racemato descrito en el ejemplo 54.

25 **Ejemplo 56: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentilmetil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico**

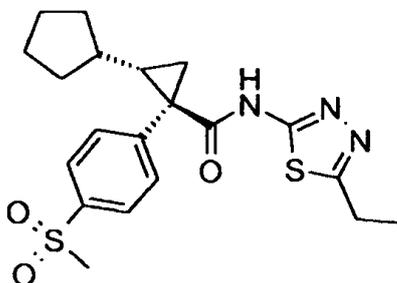


30 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ=0,27-0,11 (m, 1H), 0,94-1,09 (m, 2H), 1,30-1,37 (m, 1H), 1,38-1,57 (m, 5H), 1,58-1,87 (m, 4H), 1,90-2,02 (m, 1H), 3,21-3,25 (s, 3H), 7,15-7,20 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,87-7,93 (m, 2H), 11,40-11,49 (s, 1H). ME (m/e): 405 (M+H).

Ejemplo 57: Separación de tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentilmetil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico en sus enantiómeros

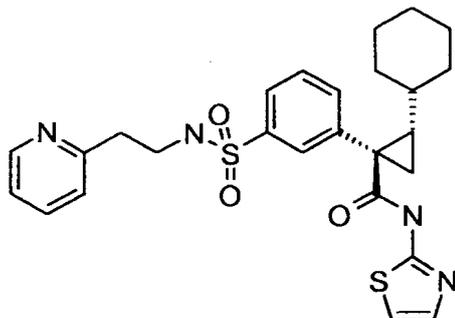
35 Se puede separar tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentilmetil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico en sus enantiómeros por cromatografía en una columna DIACEL, Chiralpak AD, eluyendo con 25% de isopropanol y 75% de hexano. En las condiciones dadas, el primer enantiómero en eluir es el enantiómero 1. Los datos de RMN ¹H y EM para los enantiómeros son idénticos a los del racemato descrito en el ejemplo 56.

Ejemplo 58: (5-etil-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida del ácido (±)-(E)-2-ciclopentilmetil-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico



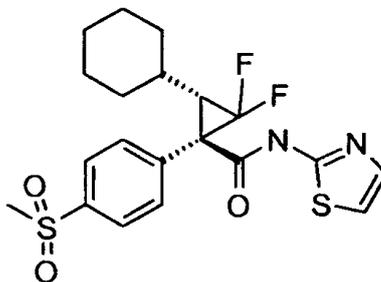
5 RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,86 (m, 1H), 1,25-1,54 (m, 8H), 1,56-1,75 (m, 4H), 1,79-1,87 (m, 1H), 2,10-2,22 (m, 1H), 3,04 (q, 2H), 3,18 (s, 3H), 5,42 (s, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H), 8,00-8,08 (m, 2H). EM (m/e): 420,1 (M+H).

Ejemplo 61: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-2-ciclohexil-1-[3-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



10 RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,25 (mc, 1H), 0,77-1,85 (m, 12H), 2,05 (mc, 1H), 2,96 (mc, 2H), 3,42 (mc, 2H), 6,50 (mc, 1H), 6,91 (mc, 1H), 7,11 (mc, 2H), 7,30 (mc, 1H), 7,41-7,72 (m, 3H), 7,90 (mc, 2H), 8,44 (mc, 1H). EM (m/e): 511 (M+H).

Ejemplo 62: Tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-3-ciclohexil-2,2-difluoro-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

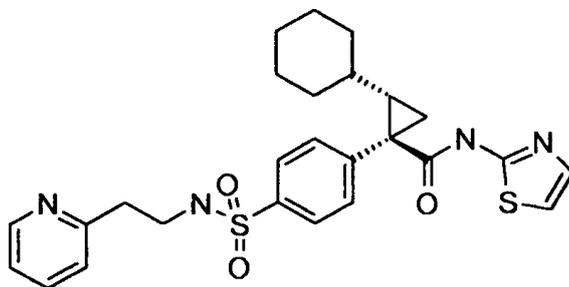


15 RMN ¹H (CDCl₃) δ= 0,81-1,32 (m, 6H), 1,53-1,81 (m, 5H), 2,77 (mc, 1H), 3,08 (s, 3H), 7,12 (mc, 1H), 7,53 (mc, 1H), 7,74 (mc, 2H), 7,98 (mc, 2H). EM (m/e): 441 (M+H).

Ejemplo 63: Separación de tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-3-ciclohexil-2,2-difluoro-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico en sus enantiómeros

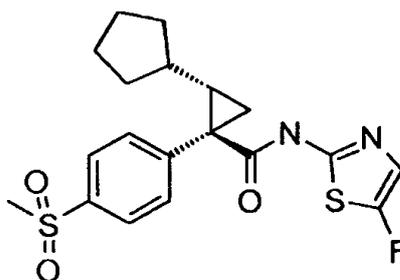
20 Se puede separar tiazol-2-ilamida del ácido (±)-(E)-3-ciclohexil-2,2-difluoro-1-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico en sus enantiómeros por cromatografía en una columna Chiralpak AD, eluyendo con hexano 0,05% de TFA:isopropanol 75:25. En las condiciones dadas, el primer enantiómero en eluir es el enantiómero 1.

Ejemplo 64: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2-ciclohexil-1-[4-(2-piridin-2-il-etilsulfamoil)-fenil]-ciclopropanocarboxílico



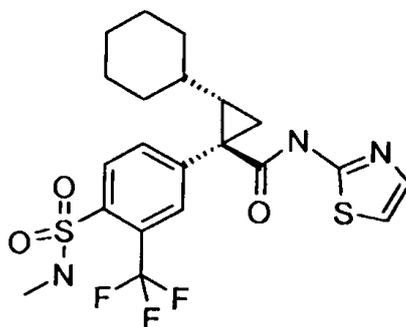
5 RMN ^1H (CDCl_3) δ =0,16-0,26 (m, 1H), 0,80-1,83 (m, 12H), 2,04 (mc, 1H), 3,01 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 6,35 (a,1H), 6,93 (mc, 1H), 7,15 (mc, 2H), 7,34 (mc, 1H), 7,54 (mc, 2H), 7,60 (mc, 1H), 7,93 (mc, 2H), 8,50 (mc, 1H). EM (m/e): 511 (M+H).

Ejemplo 65: (5-fluoro-tiadiazol-2-ilamida) del ácido (\pm)-(E)-2-ciclopentil-1-(4-metansulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico



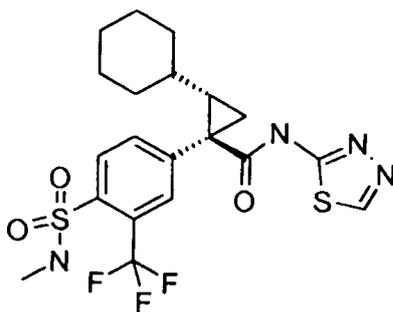
10 RMN ^1H (CDCl_3) δ = 0,74-0,93 (m, 1H), 1,10-1,73 (m, 9H), 1,82 (mc, 1H), 2,13 (mc, 1H), 3,16 (s, 3H), 6,93 (d, 3 Hz, 1H), 7,63 (mc, 2H), 8,03 (mc, 2H). EM (m/e): 409 (M+H).

Ejemplo 70: Tiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metilsulfamoil-3-trifluorometil)-fenil)-ciclopropanocarboxílico



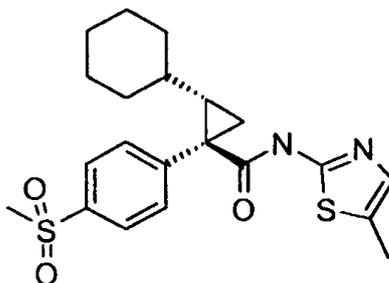
15 RMN ^1H (CDCl_3) δ = 0,11-0,27 (m, 1H), 0,81-1,31 (m, 7H), 1,59-1,81 (m, 5H), 2,05-2,17 (m, 1H), 2,79 (d, J=5,04, 3H), 5,25 -5,35 (m, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,87-7,91 (m, 1H), 8,26-8,31 (m, 1H), 8,52-8,62 (sa, 1H). EM (m/e): 488 (M+H).

Ejemplo 71: [1,3,4]tiadiazol-2-ilamida del ácido (\pm)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metilsulfamoil-3-trifluorometilfenil)-ciclopropanocarboxílico



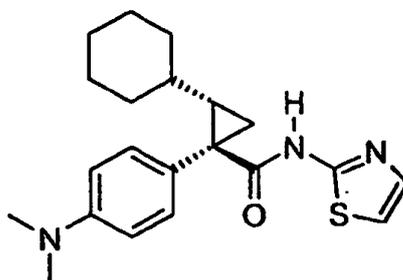
RMN ^1H (CDCl_3) δ = 0,13-0,28 (m, 1H), 0,81-1,28 (m, 6H), 1,31-1,37 (m, 1H), 1,51-1,81 (m, 5H), 2,06-2,18 (m, 1H), 2,75 (d, $J=2,63$, 1), 5,93-6,05 (m, 1H), 7,72-7,79 (m, 1H), 7,86-7,90 (m, 1H), 8,25-8,32 (m, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,27-9,37 (sa, 1H). EM (m/e): 489 (M+H).

- 5 **Ejemplo 77: (5-metil-tiazol-2-il)-amida del ácido (+)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonyl-fenil)-ciclopropano-carboxílico**



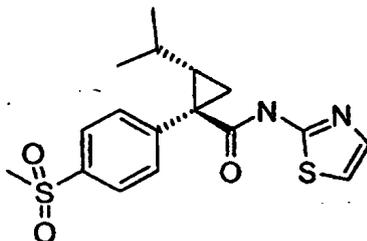
- 10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 39g, la reacción del ácido (+)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-metanosulfonyl-fenil)-ciclopropano-carboxílico (15 mg, 0,05 mmol) con TBTU (16,4 mg, 0,05 mmol), trietilamina (9,5 mg, 0,10 mmol) y 5-metil-tiazol-2-ilamina (5,83 mg, 0,05 mmol) en 1,0 ml de THF y la elución con un gradiente de 100:0 a 0:100 de hexano:acetato de etilo da el compuesto del título como un sólido blanco (4,7 mg). RMN ^1H (CDCl_3) δ = 0,15-0,33 (m, 1H), 0,79-1,82 (m, 12H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,34-2,40 (m, 3H), 3,15 (s, 3H), 6,98 (s, 1H), 7,57-7,67 (m, 2H), 7,97-8,07 (m, 2H). EM (m/e): 419 (M+H).

- Ejemplo 78: Tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-ciclohexil-1-(4-dimetilamino-fenil)-ciclopropano-carboxílico**



- 15 RMN ^1H (CDCl_3) δ = 0,38-0,56 (m, 1H), 0,78-1,71 (m, 1H), 1,80-1,99 (m, 2H), 3,00 (s, 6H), 6,67-6,78 (m, 2H), 6,84-6,92 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 1H), 8,52-8,87 (sa, 1H). EM (m/e): 370 (M+H).

- Ejemplo 79: Tiazol-2-ilamida del ácido (+)-(E)-2-isopropil-2-(4-metanosulfonyl-fenil)-ciclopropano-carboxílico**



- (a) (E)-4-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-pentenoato de etilo usando ácido 4-(metiltio)-fenilborónico y (Z)-2-yodo-4-metil-pent-2-enoato de etilo, de acuerdo con el Procedimiento General IIb.
- (b) (E)-4-metil-2-(4-metilsufonil-fenil)pentenoato de etilo, de acuerdo con el Procedimiento Genetral IIIa.
- 5 (c) (E)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-4-metil-2-penten-1-ol, de acuerdo con el Procedimiento General IV.
- (d) (E)-1-(4-metanosulfonil-fenil)-(2-isopropil-ciclopropil)-metanol, de acuerdo con el Procedimiento Genetral V; la purificación por cromatografía rápida, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (1:1), da el compuesto del título como un sólido incoloro.
- 10 (e) Ácido (E)-(2-isopropil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico, de acuerdo con el Procedimiento General VI, sólido incoloro.
- (f) Tiazol-2-ilamida del ácido (E)-(2-isopropil-2-(4-metanosulfonil-fenil)-ciclopropanocarboxílico, de acuerdo con el Procedimiento General VIIa, sólido incoloro. EM (M⁺+H) = 365.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar como medicamentos en medicina humana y veterinaria. Los compuestos se pueden administrar por varias vías, por ejemplo, por vía oral o rectal, tópica o parenteralmente, por ejemplo por inyección, y usualmente se emplean en forma de una composición farmacéutica.

15

Tales composiciones se pueden preparar por procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica y normalmente comprenden al menos un compuesto activo en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Al hacer las composiciones de la presente invención, el ingrediente activo usualmente se mezclará con un vehículo o se diluirá con un vehículo, y/o se incluirá dentro de un vehículo que puede estar, por ejemplo, en forma de una cápsula, una bolsita o un recipiente de papel o de otro material. Cuando el vehículo sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Así, la composición puede estar en forma de comprimidos, pastillas para chupar, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como sólidos o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del ingrediente activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones para inyección y suspensiones y polvos estériles envasados.

20

25

Son algunos ejemplos de vehículos adecuados, lactosa, dextrosa, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, hidratos de carbono tales como almidón y vaselina, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, jarabe, metilcelulosa, metil- y propil-benzoato, talco, estearato magnésico y aceite mineral. Los compuestos de fórmula I también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos se pueden usar por ejemplo, para la producción de preparados para inyección. Los preparados indicados se pueden esterilizar y/o pueden contener sustancias auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizadores y/o agentes humectantes, emulsivos, sales que influyen sobre la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, agentes saboreadores y/o uno o varios compuestos activos más, por ejemplo, una o varias vitaminas. Las composiciones de la presente invención se pueden formular de forma que proporcionen una liberación sostenida o demorada del ingrediente activo después de administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

30

35

Las composiciones se formulan preferiblemente en forma de monodosis, conteniendo cada dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, más usualmente de aproximadamente 25 a aproximadamente 300 mg del ingrediente activo. El término "forma de monodosis" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un

40

vehículo farmacéutico adecuado.

Ejemplo A

Se pueden producir de manera convencional comprimidos que contienen los ingredientes siguientes:

5	Ingredientes (mg por cápsula)	
	Compuesto de fórmula I-A	10,0-100,0
	Lactosa	125,0
	Almidón de maíz	75,0
	Talco	4,0
10	Estearato magnésico	1,0

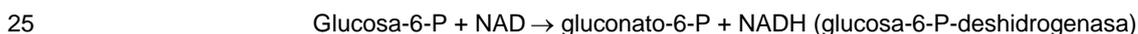
Ejemplo B

Se pueden producir de manera convencional cápsulas que contienen los ingredientes siguientes:

	Ingredientes (mg por cápsula)	
	Compuesto de fórmula I-A	25,0
15	Lactosa	150,0
	Almidón de maíz	20,0
	Talco	5,0

El perfil farmacológico de los presentes compuestos se puede demostrar como sigue:

20 Para evaluar los efectos de los activadores, se usó un ensayo enzimático acoplado a glucoquinasa (GK) usando un GK de islote humano recombinante purificada. En este ensayo, la GK cataliza la fosforilación de glucosa en presencia de ATP. El producto de esta reacción, glucosa-6-fosfato, se oxida luego por un exceso de glucosa-6-deshidrogenasa produciendo gluconato-6-fosfato con una reducción concomitante de NAD^{*} a NADH (Davidson y Arion, 1987). Lo siguiente resume las reacciones implicadas:



La producción de NADH detectada por absorbancia a 340 nm se usa para controlar la actividad enzimática.

30 El isoformo de GK de islote humano se expresó de *E. coli* como proteína de fusión marcada (His)₆ y se purificó por cromatografía de afinidad de quelato metálico (Tiedge y otros, 1997). Después de la purificación, la enzima se almacenó en partes alícuotas a una concentración de 0,8 mg/ml en NaH₂PO₄ 25 mM, NaCl 150 mM, imidazol 100 mM, DTT 1 mM, 50% de glicerol a -80°C.

El ensayo se realizó en placas de fondo plano de 96 pocillos en un volumen final de incubación de 100 μ l. La mezcla de incubación estaba constituida por HEPES 25 mM (pH 7,4), KCl 50 mM, MgCl₂ 2,5 mM, ditioneitol 2 mM, 4 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa de *Leuconostoc mesenteroides*, ATP 5 mM, NAD 1 mM y glucosa 10 mM. Todos los reactivos eran de Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO). Los compuestos de ensayo se disolvieron en DMSO y luego se añadieron a la mezcla de reacción dando la concentración de DMSO final de 10%.

La reacción se inició añadiendo 20 μ l de GK y se realizó durante 20 min a 37°C. La cantidad de NADH formada se midió como un aumento de la absorbancia a 340 nm usando un lector de microplacas.

Se calculó la concentración del activador que producía un 50% del aumento máximo de la actividad de GK (CE₅₀). Los compuestos preferidos descritos en los ejemplos tienen una CE₅₀ inferior o igual a 30 μ M.

10

15

20

EJEMPLO	CE ₅₀
2	1,18
3	5,46
7	0,70
11	9,32
13	12,65
20	1,90
26	0,36
35	7,61
48	8,69
45	0,16
50	7,61
51	10,48
52	3,82
55 (isómero 1)	0,15
63 (isómero 2)	5,30
73	3,66
77	0,39

25

Los valores de CE₅₀ dados en la tabla anterior son para glucosa 10 mM.

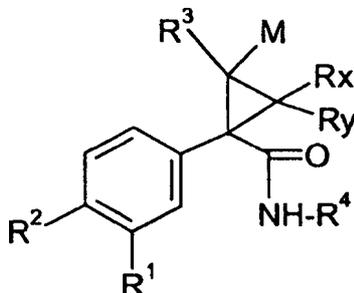
Referencias

Davidson A.L. y Arion W.J., Factors underlying significant underestimations of glucokinase activity in crude liver extracts: physiological implications of higher cellular activity, Arch. Biochem. Biophys. 253, 156-167, 1987.

30 Tidge M, Krug U. y Lenzen S., Modulation of human glucokinase intrinsic activity by SH reagents mirrors post-translational regulation of enzyme activity, Biochem. Biophys. Acta 1337, 175-190, 1997.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en la que

- 5 M es hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₇, o perfluoroalquilo C₁₋₇;
 Rx y Ry son hidrógeno, halo o metilo;
 R¹ es hidrógeno, halo, nitro, ciano o perfluoroalquilo C₁₋₇;
 R² es halo, alquilo C₁₋₇ sulfonilo, R¹⁰-[(CH₂)_y-W]_z- o R¹³-(CH₂)_t-U-;
 W es oxígeno, azufre, -SO- o -SO₂-;
- 10 R¹⁰ es un anillo heteroaromático, conectado por un átomo de carbono de anillo, que contiene de 5 a 6 miembros de anillo con 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por oxígeno, azufre o nitrógeno, o
 arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono de anillo, o
 arilo que contiene 6 átomos de carbono de anillo condensado con un anillo heteroaromático que contiene 5 o 6 átomos de anillo con 1 o 2 heteroátomos en el anillo, que se seleccionan entre el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno o azufre, o
- 15 un anillo de cicloheteroalquilo saturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el el grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, o
 un anillo de cicloalquilo que tiene 5 o 6 átomos de carbono, o -NR¹¹R¹², siendo R¹¹ y R¹², independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
- 20 y es independientemente 0, 1, 2, 3 o 4; z es independientemente 0 o 1;
 U es -NHCO-, -CONH-, -NHSO₂ o -SO₂NH-;
- R¹³ tiene el mismo significado que R¹⁰, y perfluoroalquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ carbonilo o
 -NR¹⁴R¹⁵, R¹⁴ y R¹⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₇ o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre azufre, oxígeno o nitrógeno; o un anillo de heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo constituido por oxígeno, azufre y nitrógeno;
- 25 t es un número entero que es 0, 1, 2, 3 o 4;
 R³ es alquilo C₁₋₇ o haloalquilo que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, o arilalquilo o -(CH₂)_s-V, siendo V un

anillo de 3 a 8 miembros que es cicloalquilo, cicloalquenilo o heterocicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono y un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre;

s es, independientemente, 0, 1 o 2;

5 R^4 se selecciona entre tiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo o triazinilo, que están no sustituidos, monosustituidos o disustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo constituido por alquilo C_{1-7} , halo o $-(CH_2)_n-COOR^{21}$;

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

R^{21} es hidrógeno o alquilo C_{1-7} ,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la invención, en el que R^4 es tiazol o piridinilo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno o halo.
4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 es sulfonilmetilo o $R^{10}-[(CH_2)_y-W]_z$, en el que W es SO_2 .
- 15 5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
6. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes de tipo II.